

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Flonital 20 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο, περιέχει 20 mg φλουοξετίνης (ως υδροχλωρική φλουοξετίνη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο σκληρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες:

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια.

Ιδεοληπτική-Ψυχαναγκαστική Διαταραχή

Ψυχογενής βουλιμία: Το Flonital ενδείκνυται ως συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή της ψυχοθεραπείας, για τη μείωση των επεισοδίων υπερβολικής πρόσληψης τροφής (Binge-eating) και των αντιρροπιστικών προς την υπερφαγία συμπεριφορών.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 8 ετών και άνω:

Μέτριο έως σοβαρό επεισόδιο μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, εάν η κατάθλιψη δεν ανταποκρίνεται σε ψυχολογικές παρεμβάσεις μετά από 4-6 συνεδρίες. Η αντικαταθλιπτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται σε ένα παιδί ή νεαρό άτομο με μέτρια έως σοβαρή κατάθλιψη μόνο σε συνδυασμό με ταυτόχρονη ψυχοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες:

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια: Ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς: Η συνιστώμενη δόση είναι 20mg/ημερησίως. Η δοσολογία θα πρέπει να επανεκτιμάται και να αναπροσαρμόζεται εάν είναι αναγκαίο εντός 3 – 4 εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής και μετά όταν κρίνεται κλινικά απαραίτητο. Αν και η αύξηση της δοσολογίας πιθανά συνοδεύεται από αυξημένο ενδεχόμενο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών, σε μερικούς ασθενείς χωρίς θεραπευτική ανταπόκριση στα 20 mg, η δόση μπορεί σταδιακά να αυξηθεί

έως τη μέγιστη δόση των 60 mg (βλέπε παράγραφο 5.1). Δοσολογικές αναπροσαρμογές θα πρέπει να γίνονται με προσοχή και σε εξατομικευμένη βάση ώστε να διατηρείται ο ασθενής στη χαμηλότερη αποτελεσματική δοσολογία. Οι ασθενείς με κατάθλιψη θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά για μια επαρκή περίοδο, τουλάχιστον έξι (6) μηνών, για να επιβεβαιωθεί ότι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων.

Ιδεοληπτική-Ψυχαναγκαστική Διαταραχή

Ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς: Η συνιστώμενη δόση είναι 20mg/ημερησίως. Αν και η αύξηση της δοσολογίας πιθανά συνοδεύεται από αυξημένο ενδεχόμενο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών, σε κάποιους ασθενείς χωρίς θεραπευτική ανταπόκριση στα 20mg/ημερησίως, μετά από δύο εβδομάδες χορήγησης, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά έως τη μέγιστη δόση των 60 mg.

Εάν δεν παρατηρηθεί κλινική βελτίωση εντός 10 εβδομάδων, θα πρέπει να επανεξετάζεται η χορήγηση αγωγής με φλουοξετίνη. Εάν διαπιστωθεί ικανοποιητική κλινική βελτίωση, η φαρμακευτική αγωγή είναι δυνατόν να συνεχιστεί σε δοσολογία προσαρμοσμένη σε εξατομικευμένο επίπεδο. Αν και δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες που να απαντούν στο ερώτημα του για πόσο χρόνο θα πρέπει να συνεχίζεται η αγωγή με φλουοξετίνη, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή είναι μια χρόνια κατάσταση, άρα κρίνεται σκόπιμη η συνέχιση της αγωγής, πέραν των 10 εβδομάδων, στους ασθενείς που έχουν αρχικά ανταποκριθεί. Οι δοσολογικές αναπροσαρμογές σε εξατομικευμένο επίπεδο θα πρέπει να γίνονται με προσοχή, ώστε να διατηρείται ο ασθενής στη χαμηλότερη αποτελεσματική δοσολογία.

Επίσης, η ανάγκη της φαρμακοθεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά. Ορισμένοι κλινικοί συνιστούν ταυτόχρονη ψυχοθεραπεία συμπεριφοράς στους ασθενείς στους οποίους έχει παρατηρηθεί κλινική βελτίωση με την φαρμακοθεραπεία.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα (πέραν των 24 εβδομάδων), δεν έχει επιβεβαιωθεί, στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.

Ψυχογενής βουλιμία:

Ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς: Συνιστάται μια δόση των 60mg/ημερησίως.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα (πέραν των 3 μηνών), δεν έχει επιβεβαιωθεί, στην ψυχογενή βουλιμία.

Όλες οι ενδείξεις:

Η συνιστώμενη δόση μπορεί να αυξηθεί ή να ελαττωθεί. Δόσεις άνω των 80mg/ημερησίως δεν έχουν συστηματικά αξιολογηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός Παιδιά και έφηβοι ηλικίας μικρότερης των 18 ετών (Μέτριο έως σοβαρό επεισόδιο μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής): Η έναρξη της αγωγής και η παρακολούθηση θα πρέπει να πραγματοποιούνται υπό την επίβλεψη ειδικού ιατρού. Η δοσολογία έναρξης είναι 10 mg/ημερησίως χορηγούμενη σε 2,5 ml πόσιμου διαλύματος φλουοξετίνης. Δοσολογικές αναπροσαρμογές θα πρέπει να γίνονται προσεκτικά σε εξατομικευμένη βάση για τη διατήρηση του ασθενούς στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Το Flonital δεν διατίθεται σε μορφή πόσιμου διαλύματος, προκειμένου να είναι δυνατή η έναρξη της θεραπείας με 10mg/ημερησίως, και η προσαύξηση της δόσης κατά 2,5 mg με τη χρήση αυτού. Ως εκ τούτου απευθυνθείτε σε άλλα προϊόντα φλουοξετίνης τα οποία διατίθενται σε αυτήν τη φαρμακοτεχνική μορφή

Μετά από 1 – 2 εβδομάδες η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί στα 20 mg την ημέρα. Η εμπειρία από κλινικές μελέτες με ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 20 mg είναι περιορισμένη. Υπάρχουν μόνον περιορισμένα δεδομένα για αγωγή πέραν των 9 εβδομάδων.

Χαμηλού βάρους παιδιά: Λόγω των υψηλότερων επιπέδων πλάσματος στα παιδιά με χαμηλότερο βάρος, το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι πιθανόν να επιτευχθεί με χαμηλότερες δόσεις (βλέπε Παράγραφο 5.2).

Για παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι ανταποκρίνονται στην αγωγή, η ανάγκη για συνέχιση της αγωγής πέραν των 6 μηνών θα πρέπει να επανεξετάζεται. Εάν το κλινικό όφελος δεν έχει εμφανιστεί εντός 9 εβδομάδων, η ανάγκη χορήγησης του φαρμάκου θα πρέπει να επανεξετάζεται.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Απαιτείται προσοχή κατά την αύξηση της χορηγούμενης δοσολογίας και γενικά, η χορηγούμενη ημερήσια δοσολογία δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40mg. Η ανώτερη χορηγούμενη δόση θα πρέπει να είναι 60mg/ημερησίως.

Ηπατική δυσλειτουργία

Θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δοσολογίας ή της συχνότητας χορήγησης της δόσης (π.χ. 20 mg κάθε δεύτερη μέρα) σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2) ή σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα άλλα φάρμακα που ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με το Flonital (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συμπτώματα απόσυρσης με τη διακοπή του Flonital:

Η αιφνίδια διακοπή της αγωγής πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η αγωγή του Flonital η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά για χρονική περίοδο τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης τυχόν συμπτωμάτων απόσυρσης (βλέπε Παράγραφο 4.4 και 4.8). Εάν εμφανιστούν μη – ανεκτά συμπτώματα με τη μείωση της δόσης ή με τη διακοπή της αγωγής το ενδεχόμενο επαναχορήγησης προηγούμενης συνταγογραφούμενης δόσης. Στη συνέχεια, ο ιατρός μπορεί να συνεχίσει με

μείωση της δόσης, αλλά με πιο βαθμιαίο ρυθμό.

Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χορήγηση..

Η φλουοξετίνη είναι δυνατόν να χορηγηθεί ως εφάπαξ δόση ή σε διαιρεμένες δόσεις, κατά τη διάρκεια ή ανάμεσα στα γεύματα.

Μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου, οι δραστικές ουσίες παραμένουν στον οργανισμό του ασθενούς για εβδομάδες, γεγονός το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Η φλουοξετίνη δεν ενδείκνυται σε συνδυασμό με μη αναστρέψιμους, μη εκλεκτικούς αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) (π.χ. ιπρονιαζίδη) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η φλουοξετίνη δεν ενδείκνυται σε συνδυασμό με μετοπρολόλη, που χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Παιδιατρικός πληθυσμός Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών

Η εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς (απόπειρας αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας) καθώς και η εμφάνιση εχθρικής συμπεριφοράς (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo). Το Flonital - πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά και εφήβους 8 έως 18 ετών για τη θεραπεία μόνον μέτριων έως σοβαρών επεισοδίων μείζονος κατάθλιψης και δεν πρέπει να χορηγείται σε άλλες ενδείξεις. Εντούτοις, εάν αποφασιστεί να χορηγηθεί σχετική θεραπεία λόγω κλινικής ανάγκης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την πιθανότητα εμφάνισης αυτοκτονικών συμπτωμάτων.

Επιπλέον, μόνο περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα για τα μακροχρόνια αποτελέσματα ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους, περιλαμβανομένων των επιπτώσεων στη σωματική ανάπτυξη, στη σεξουαλική ωρίμανση, στη διανοητική και συναισθηματική ανάπτυξη και στην ανάπτυξη της συμπεριφοράς (βλέπε Παράγραφο 5.3).

Σε κλινική μελέτη διάρκειας 19 εβδομάδων, παρατηρήθηκε μειωμένη πρόσκτηση ύψους και βάρους σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία με φλουοξετίνη (βλέπε Παράγραφο 5.1). Δεν είναι τεκμηριωμένο εάν υπάρχει επίδραση στην πρόσκτηση του κανονικού ύψους των ενηλίκων. Η πιθανότητα για καθυστέρηση στην εφηβεία δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί (βλέπε Παράγραφο 5.3 και 4.8). Η σωματική και εφηβική ανάπτυξη (ύψος, βάρος και σταδιοποίηση κατά TANNER) θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουοξετίνη και μετά το πέρας αυτής. Εάν υπάρχει επιβράδυνση στη σωματική/εφηβική ανάπτυξη, η παραπομπή σε παιδίατρο θα πρέπει να εξετάζεται.

Σε παιδιατρικές μελέτες, αναφέρθηκαν συχνά μανία και υπομανία (βλέπε Παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση για το ενδεχόμενο εμφάνισης μανίας/υπομανίας. Η φλουοξετίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε οποιοδήποτε ασθενή εισέρχεται σε μανιακή φάση.

Είναι σημαντικό για τους συνταγογράφους να συζητούν προσεκτικά τους κινδύνους και τα οφέλη της αγωγής με το παιδί/νεαρό ενήλικο και/ή τους γονείς του.

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (συμβάματα σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός υφίσταται μέχρι την εμφάνιση σημαντικής ύφεσης. Καθώς μπορεί να μη σημειωθεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ή περισσότερων εβδομάδων θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι την εμφάνιση μιας τέτοιας βελτίωσης. Είναι γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος για αυτοκτονία μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες το Ladose συνταγογραφείται μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο συμβαμάτων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπλέον, οι καταστάσεις αυτές μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Για το λόγο αυτό, οι ίδιες προφυλάξεις που αναφέρθηκαν για τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή θα πρέπει να ακολουθούνται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Οι ασθενείς με ιστορικό συμβαμάτων που σχετίζονται με αυτοκτονία και εκείνοι που εκδηλώνουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή απόπειρες αυτοκτονίας και γι' αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετά-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, κυρίως στην αρχή της θεραπείας και μετά από δοσολογικές μεταβολές. Οι ασθενείς (και οι περιθάλποντες) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή αυτοκτονικές σκέψεις και ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητούν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανισθούν τα συμπτώματα αυτά.

Καρδιαγγειακές Επιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακής αρρυθμίας περιλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου κατά τη διάρκεια περιόδου μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλέπε παραγράφους 4.5, 4.8 και 4.9).

Η φλουοξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς με περιστατικά όπως συγγενές παρατεταμένο διάστημα QT, οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT ή άλλες κλινικές καταστάσεις που προδιαθέτουν σε αρρυθμίες (π.χ. υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαμία, βραδυκαρδία, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια) ή αυξημένη έκθεση στη φλουοξετίνη (π.χ. ηπατική δυσλειτουργία) ή σε συγχρόνηση με φαρμακευτικά προϊόντα, που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του διαστήματος QT και/ή κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αν δοθεί αγωγή σε ασθενείς με σταθεροποιημένη καρδιακή νόσο, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανεκτίμησης του ηλεκτροκαρδιογραφήματος πριν την έναρξη της θεραπείας.

Αν εμφανιστούν σημεία καρδιακής αρρυθμίας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουοξετίνη, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται και να πραγματοποιείται ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Μη αναστρέψιμοι, μη εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) (π.χ. ιπρονιαζίδη) Έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις σοβαρών και μερικές φορές θανατηφόρων αντιδράσεων σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ένα εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) σε συνδυασμό με ένα μη αναστρέψιμο, μη εκλεκτικό αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (MAOI).

Οι περιπτώσεις αυτές εκδηλώθηκαν με χαρακτηριστικά παρόμοια εκείνων του συνδρόμου της σεροτονίνης (τα οποία μπορεί να συγχέονται με (ή να διαγνωσθούν ως) κακώθης νευροληπτικό σύνδρομο). Η κυπροεπαδίνη ή το δαντρολένιο ενδέχεται να ανακουφίσουν τους ασθενείς, που εμφανίζουν τα συμπτώματα αυτά. Τα συμπτώματα της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με έναν αναστολέα μονοαμινοξειδάσης (MAOI) περιλαμβάνουν:

υπερθερμία, ακαμψία, μυοκλονίες, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, οι οποίες περιλαμβάνουν σύγχυση, ευερεθιστότητα και ακραία διέγερση, προοδευτικά εξελισσόμενη σε οξύ παραλήρημα και κώμα.

Ως εκ τούτου, η φλουοξετίνη δεν ενδείκνυται σε συνδυασμό με μη αναστρέψιμο, μη εκλεκτικό ΜΑΟΙ (βλέπε παράγραφο 4.3). Λόγω του χρονικού διαστήματος των 2 εβδομάδων επίδρασης του τελευταίου, η θεραπεία με φλουοξετίνη θα πρέπει να αρχίζει μόνο μετά την παρέλευση 2 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας με μη αναστρέψιμο, μη εκλεκτικό ΜΑΟΙ. Επίσης, θα πρέπει να παρέρχονται τουλάχιστον 5 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουοξετίνη και πριν την έναρξη της θεραπείας με μη αναστρέψιμο, μη εκλεκτικό ΜΑΟΙ.

Συνδρόμο σεροτονίνης ή συμπτώματα που προσομοιάζουν εκείνα του κακόηθους νευροληπτικού συνδρόμου.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ανάπτυξη συνδρόμου σεροτονίνης ή συμπτωμάτων που προσομοιάζουν εκείνα του κακόηθους νευροληπτικού συνδρόμου σε ασθενείς υπό θεραπεία με φλουοξετίνη, ιδιαίτερα όταν συγχωρηγήθηκε με άλλα σεροτονινεργικά (μεταξύ των οποίων και η L τρυπτοφάνη) και/ή νευροληπτικά φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5). Επειδή αυτά τα σύνδρομα ενδέχεται να επιφέρουν δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, η θεραπεία με φλουοξετίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανισθούν τέτοια συμβάματα (χαρακτηριζόμενα από ομάδα συμπτωμάτων όπως υπερθερμία, ακαμψία, μυοκλονίες, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, περιλαμβανομένης της σύγχυσης, της ευερεθιστότητας και της ακραίας διέγερσης που εξελίσσεται προοδευτικά σε οξύ παραλήρημα και κώμα) και θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Μανία

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ιστορικό μανίας/υπομανίας. Όπως συμβαίνει με όλα τα αντικαταθλιπτικά, η θεραπεία με φλουοξετίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε οποιοδήποτε ασθενή εισέρχεται σε μανιακή φάση.

Αιμορραγία

Επιφανειακές αιμορραγικές διαταραχές, όπως εκχυμώσεις και πορφύρα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI). Η εκχύμωση έχει αναφερθεί σαν σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουοξετίνη. Άλλες αιμορραγικές εκδηλώσεις (όπως γυναικολογικές ή

γαστρεντερικές και λοιπές επιφανειακές ή βλεννογονικές αιμορραγίες) έχουν αναφερθεί σπάνια. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με SSRIs, ιδιαίτερα με ταυτόχρονη λήψη από του στόματος αντιπηκτικών, φαρμάκων με γνωστή επίδραση στην αιμοπεταλιακή λειτουργία (π.χ. άτυπα αντιψυχωτικά όπως η κλοζαπίνη, φαινοθειαζίνες, τα περισσότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ) ή άλλων φαρμάκων τα οποία είναι πιθανό να αυξάνουν τον κίνδυνο για αιμορραγία όπως επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών (βλέπε παράγραφο 4.5).

Επιληπτικές κρίσεις

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι ένας πιθανός κίνδυνος της αντικαταθλιπτικής αγωγής. Επομένως, όπως συμβαίνει με άλλα αντικαταθλιπτικά, η φλουοξετίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανισθούν επιληπτικές κρίσεις στον ασθενή ή εάν παρατηρηθεί αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης αυτών. Η θεραπεία με φλουοξετίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μη σταθεροποιημένη επιληψία, ενώ οι ασθενείς με ελεγχόμενη επιληψία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT)

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές παρατεταμένων επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με φλουοξετίνη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία, για αυτό και συνιστάται προσοχή.

Ταμοξιφαίνη

Η φλουοξετίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ενδοξιφαίνης, ενός από τους πιο σημαντικούς ενεργούς μεταβολίτες της ταμοξιφαίνης. Επομένως, η φλουοξετίνη θα πρέπει όποτε είναι δυνατόν να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ταμοξιφαίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της φλουοξετίνης έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενική δυσάρεστη ή δυσφορική ανησυχία και επιτακτική ανάγκη για κίνηση που συνοδεύεται συχνά από αδυναμία να καθίσει ή να παραμείνει σε ακινησία. Αυτό ενδέχεται να παρατηρηθεί εντός των πρώτων μερικών εβδομάδων της θεραπείας. Στους ασθενείς που εμφανίζουν τα συμπτώματα αυτά, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Σακχαρώδης Διαβήτης

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η θεραπεία με έναν εκλεκτικό αναστολέα

επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) είναι πιθανόν να μεταβάλλει το γλυκαιμικό έλεγχο. Υπογλυκαιμία έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουοξετίνη και υπεργλυκαιμία μετά τη διακοπή της λήψης του φαρμάκου. Η δοσολογία της ινσουλίνης και/ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων ενδέχεται να απαιτεί αναπροσαρμογή.

Ηπατική/Νεφρική Λειτουργία

Η φλουοξετίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Μια μικρότερη δόση, π.χ. ένα εναλλακτικό σχήμα χορήγησης, συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Κατά τη χορήγηση της φλουοξετίνης στη δόση των 20 mg ημερησίως για 2 μήνες, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR<10 ml/min), οι οποίοι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα της φλουοξετίνης ή της νορφλουοξετίνης στο πλάσμα, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές των ατόμων της ομάδας ελέγχου, με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Εξάνθημα και αλλεργικές αντιδράσεις

Εξάνθημα, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και προοδευτικά εξελισσόμενα συστηματικά συμβλήματα, μερικές φορές σοβαρά (περιλαμβανομένου του δέρματος, των νεφρών, του ήπατος ή των πνευμόνων) έχουν αναφερθεί. Εάν εμφανισθεί εξάνθημα ή άλλα αλλεργικά φαινόμενα, για τα οποία δεν μπορεί να προσδιορισθεί κάποιος άλλος αιτιολογικός παράγοντας η χορήγηση της φλουοξετίνης θα πρέπει να διακόπτεται.

Απώλεια βάρους

Απώλεια βάρους ενδέχεται να εμφανισθεί σε ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με φλουοξετίνη, αλλά αυτή είναι συνήθως ανάλογη του αρχικού βάρους σώματος.

Σύνδρομο στέρησης με τη διακοπή της θεραπείας με SSRI

Συμπτώματα συνδρόμου στέρησης αναφέρονται συχνά όταν διακόπτεται η θεραπεία, ιδιαιτέρως όταν η θεραπεία διακοπεί αιφνιδίως (βλέπε παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την αιφνίδια διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκαν περίπου στο 60% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με φλουοξετίνη ή εικονικό φάρμακο (placebo). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σοβαρές στο 17% στην ομάδα υπό φλουοξετίνη και στο 12% στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο.

Ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης μπορεί να σχετίζεται με αρκετούς παράγοντες όπως η διάρκεια και η δόση της θεραπείας καθώς και ο ρυθμός μείωσης της δόσης. Στα πιο συχνά συμπτώματα περιλαμβάνονται ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (περιλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές του ύπνου (περιλαμβανομένων της αϋπνίας και των έντονων ονείρων), εξασθένιση, διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος,

τρόμος και κεφαλαλγία. Γενικά τα συμπτώματα αυτά είναι ήπιας έως μέτριας έντασης, εντούτοις σε μερικούς ασθενείς ενδέχεται να είναι σοβαρής έντασης. Συνήθως, παρατηρούνται εντός των πρώτων μερικών ημερών της διακοπής της θεραπείας. Γενικά τα συμπτώματα αυτά είναι αυτοπεριοριζόμενα και συνήθως υποχωρούν εντός 2 εβδομάδων αν και σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι παρατεταμένα (2-3 μήνες ή περισσότερο). Επομένως, συνιστάται η σταδιακή μείωση του Ladose κατά τη διακοπή της θεραπείας για μια χρονική περίοδο τουλάχιστον 1-2 εβδομάδων ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλέπε “Συμπτώματα απόσυρσης με τη διακοπή του Ladose”, παράγραφο 4.2).

Μυδρίαση

Έχει αναφερθεί μυδρίαση σχετιζόμενη με τη χορήγηση της φλουοξετίνης. Για το λόγο αυτό πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η φλουοξετίνη σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή σε ασθενείς που κινδυνεύουν από οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SSRI.

Επειδή αυτά τα σύνδρομα ενδέχεται να καταλήξουν σε σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες καταστάσεις, η αγωγή με φλουοξετίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανισθούν τέτοιες ενέργειες (χαρακτηριζόμενες από ομάδα συμπτωμάτων όπως υπερθερμία, υπέρταση, μυοκλονίες, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, περιλαμβανομένης της σύγχυσης, της ευερεθιστότητας και της ακραίας διέγερσης που εξελίσσεται προοδευτικά σε οξύ παραλήρημα και κώμα) και θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική αγωγή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Χρόνος Ημιζωής: Η μακρά ημιπερίοδος ζωής της φλουοξετίνης και της νορφλουοξετίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν (βλέπε Παράγραφο 5.2 «Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες») όταν εξετάζονται οι φαρμακοδυναμικές και οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (π.χ. μεταφορά από φλουοξετίνη σε άλλο αντικαταθλιπτικό).

Συγχορηγήσεις που δεν ενδείκνυνται

Μη αναστρέψιμοι, μη εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) (π.χ.

ιπρονιαζίδη): Έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις σοβαρών και μερικές φορές θανατηφόρων αντιδράσεων σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ένα εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) σε συνδυασμό με ένα μη αναστρέψιμο, μη εκλεκτικό αναστολέα της μονοαμινοξειδάσης (MAOI).

Οι περιπτώσεις αυτές εκδηλώθηκαν με χαρακτηριστικά παρόμοια εκείνων του συνδρόμου της σεροτονίνης (τα οποία μπορεί να συγχέονται με (ή να διαγνωσθούν ως) κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο). Η κυπροεπταδίνη ή το δαντρολένιο ενδέχεται να ανακουφίσουν τους ασθενείς, που εμφανίζουν τα συμπτώματα αυτά. Τα συμπτώματα της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με έναν αναστολέα μονοαμινοξειδάσης (MAOI) περιλαμβάνουν: υπερθερμία, ακαμψία, μυοκλονίες, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, οι οποίες περιλαμβάνουν σύγχυση, ευερεθιστότητα και ακραία διέγερση, προοδευτικά εξελισσόμενη σε οξύ παραλήρημα και κόμα.

Ως εκ τούτου, η φλουοξετίνη δεν ενδείκνυται σε συνδυασμό με μη αναστρέψιμο, μη εκλεκτικό MAOI (βλέπε παράγραφο 4.3). Λόγω του χρονικού διαστήματος των 2 εβδομάδων επίδρασης του τελευταίου, η θεραπεία με φλουοξετίνη θα πρέπει να αρχίζει μόνο μετά την παρέλευση 2 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας με μη αναστρέψιμο, μη εκλεκτικό MAOI. Επίσης, θα πρέπει να παρέρχονται τουλάχιστον 5 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με φλουοξετίνη και πριν την έναρξη της θεραπείας με μη αναστρέψιμο, μη εκλεκτικό MAOI.

Μετοπρολόλη για χρήση στην καρδιακή ανεπάρκεια: Ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση της μετοπρολόλης μπορεί να αυξηθεί, συμπεριλαμβανομένης της υπερβολικής βραδυκαρδίας, λόγω της αναστολής του μεταβολισμού της από τη φλουοξετίνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μη συνιστώμενες συγχωρηγήσεις

Ταμοξιφαίνη: Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ των αναστολέων του CYP2D6 και της ταμοξιφαίνης, που δείχνει 65-75 % μείωση στα επίπεδα πλάσματος μίας από τις πιο ενεργές μορφές της ταμοξιφαίνης, π.χ. της ενδοξιφαίνης. Σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί μειωμένη αποτελεσματικότητα της ταμοξιφαίνης με ταυτόχρονη χρήση ορισμένων SSRI αντικαταθλιπτικών. Καθώς η ελάττωση της δράσης της ταμοξιφαίνης δεν μπορεί να αποκλεισθεί, η συγχωρήγηση με ισχυρούς CYP2D6 αναστολείς (περιλαμβανομένης της φλουοξετίνης) θα πρέπει κατά το δυνατόν να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αλκοόλ: Στις τυπικές δοκιμασίες η φλουοξετίνη δεν προκάλεσε αύξηση των επιπέδων του αλκοόλ ή επίταση των επιδράσεών του. Ωστόσο, η λήψη αλκοόλ από ασθενείς υπό θεραπεία με SSRI δεν συνιστάται.

ΜΑΟΙ-Α περιλαμβανομένης της λινεζολίδης και του χλωριούχου μεθυλοθειονινίου (κυανό του μεθυλενίου): Κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου σεροτονίνης, που συμπεριλαμβάνει διάρροια, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμο, σύγχυση ή κώμα. Αν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση αυτών των δραστικών ουσιών με φλουοξετίνη, θα πρέπει να γίνεται υπό στενή κλινική παρακολούθηση και οι ταυτόχρονα χορηγούμενοι παράγοντες θα πρέπει να ξεκινούν με τη χαμηλότερη συνιστώμενη δόση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μεκουΐταζίνη: Ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση της μεκουΐταζίνης (όπως η παράταση του διαστήματος QT) μπορεί να αυξηθεί λόγω της αναστολής του μεταβολισμού της από τη φλουοξετίνη.

Συγχορηγήσεις που απαιτούν προσοχή

Φαινοτοΐνη: Μεταβολές στα επίπεδα του φαρμάκου αυτού στο πλάσμα έχουν παρατηρηθεί κατά τη συγχορήγηση με φλουοξετίνη. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί εκδηλώσεις τοξικότητας. Συνιστάται να εξετάζεται το ενδεχόμενο της συντηρητικής τιτλοποίησης της δόσης του συγχορηγούμενου φαρμάκου καθώς και η παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Σεροτονινεργικά φάρμακα (λίθιο, τραμαδόλη, τριπτάνες, τρυπτοφάνη, σελεργιλίνη (ΜΑΟΙ-Β), St John's Wort (*Hypericum perforatum*/ Υπερικό βαλσαμόχορτο)): Έχουν υπάρξει αναφορές ήπιου συνδρόμου σεροτονίνης κατά τη συγχορήγηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) με φάρμακα που έχουν σεροτονινεργική δράση. Συνεπώς, η συγχορήγηση της φλουοξετίνης με τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, με συχνότερη και στενότερη κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παράταση του διαστήματος QT: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες μεταξύ της φλουοξετίνης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QT. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η αθροιστική επίδραση της φλουοξετίνης και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Επομένως, η συγχορήγηση της φλουοξετίνης με τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, όπως Κατηγορίας ΙΑ και ΙΙΙ αντιαρρυθμικά, αντιψυχωτικά (π.χ. παράγωγα φαινοθειαζίνης, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ορισμένοι αντιμικροβιακοί παράγοντες (π.χ. σπαρφλοξακίνη, μοξιφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη ΙV, πενταμιδίνη), η θεραπεία της ελονοσίας ιδιαίτερα η αλλοφαντρίνη, ορισμένα αντισταμινικά (αστεμιζόλη, μιζολαστίνη), θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 4.9).

Φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση (από του στόματος αντιπηκτικά, όποιος και αν είναι ο μηχανισμός τους, αντισταθμιστικά φάρμακα, όπως η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ): κίνδυνος αυξημένης αιμορραγίας. Θα πρέπει να πραγματοποιείται κλινική

παρακολούθηση και πιο συχνή παρακολούθηση του INR κατά τη χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών. Μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουοξετίνη και μετά τη διακοπή της (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Κυπροεπταδίνη: Υπάρχουν μεμονωμένες περιπτώσεις στις οποίες έχει αναφερθεί μειωμένη αντικαταθλιπτική δραστηριότητα της φλουοξετίνης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κυπροεπταδίνη.

Φάρμακα που προκαλούν υπονατριαιμία: Η υπονατριαιμία είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια της φλουοξετίνης. Η χρήση της σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που σχετίζονται με υπονατριαιμία (π.χ. διουρητικά, δεσμοπρεσσίνη, καρβαμαζεπίνη και η οξυκαρβαζεπίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Φάρμακα που προκαλούν μείωση του επιληπτογονικού ορίου: Οι επιληπτικές κρίσεις είναι μία ανεπιθύμητη ενέργεια της φλουοξετίνης. Η χρήση της σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν μείωση του επιληπτικού ουδού (για παράδειγμα, τα TCAs, άλλοι SSRIs, φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες, μεφλοκίνη, χλωροκίνη, βουπροπρόνη, τραμαδόλη), ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο.

Άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2D6: Η φλουοξετίνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του ενζύμου CYP2D6, ως εκ τούτου η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φάρμακα που επίσης μεταβολίζονται από αυτό το σύστημα, μπορεί να επιφέρει φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, ιδίως με εκείνα που έχουν μικρό θεραπευτικό εύρος (όπως είναι η φλεκαϊνίδα, η προπαφαινόνη και η νεμιπιβολόλη) και με εκείνα που έχουν τιτλοποιηθεί, αλλά επίσης και με την ατομοξετίνη, την καρβαμαζεπίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και την ρισπεριδόνη. Η χορήγηση τους θα πρέπει να ξεκινά ή να προσαρμόζεται στο χαμηλότερο όριο του δοσολογικού εύρους τους. Αυτό μπορεί επίσης να ισχύει εάν η φλουοξετίνη έχει χορηγηθεί τις προηγούμενες 5 εβδομάδες.

4.6 Γονιμότητα ,Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανωμαλιών που σχετίζονται με τη χρήση της φλουοξετίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Ο μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος. Συνολικά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος να έχει ένα βρέφος καρδιαγγειακή ανωμαλία μετά από έκθεση της μητέρας σε φλουοξετίνη είναι της τάξης των 2/100 σε σύγκριση με το αναμενόμενο ποσοστό για τέτοιες ανωμαλίες που είναι περίπου 1/100 στο συνολικό πληθυσμό.

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το τέλος της, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της επιμένουσας πνευμονικής

υπέρτασης στα νεογνά (PPHN). Ο κίνδυνος που παρατηρήθηκε ήταν περίπου 5 περιπτώσεις ανά 1000 κύσεις. Στο συνολικό πληθυσμό 1 έως 2 περιπτώσεις ανά 1000 κύσεις εμφανίζουν επιμένουσα πνευμονική υπέρταση (PPHN).

Η φλουοξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με φλουοξετίνη και δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Η απότομη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»). Εάν η φλουοξετίνη χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, απαιτείται προσοχή ιδιαίτερα κατά τους τελευταίους μήνες της κύησης ή αμέσως πριν τον τοκετό, αφού κάποιες επιπλέον επιδράσεις έχουν αναφερθεί σε νεογνά: ευερεθιστότητα, τρόμος, υποτονία, επίμονο κλάμα, δυσκολία στο θηλασμό ή στον ύπνο. Τα συμπτώματα αυτά ενδέχεται να αποτελούν σεροτονινεργικές επιδράσεις ή σημεία του συνδρόμου απόσυρσης. Ο χρόνος και η διάρκεια των συμπτωμάτων αυτών ενδέχεται να σχετίζονται με τη μακρά περίοδο ημιζωής της φλουοξετίνης (4-6 ημέρες) και του δραστικού μεταβολίτη, της νορφλουοξετίνης (4-16 ημέρες).

Θηλασμός

Είναι γνωστό ότι η φλουοξετίνη και ο μεταβολίτης της, νορφλουοξετίνη, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε νεογνά που θηλάζουν. Η φλουοξετίνη θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας μόνο εάν κρίνεται απόλυτα απαραίτητο και το ενδεχόμενο διακοπής της γαλουχίας ή εναλλακτικά η χορήγηση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης φλουοξετίνης, θα πρέπει να εξετάζονται.

Γονιμότητα

Δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι η φλουοξετίνη ενδέχεται να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Αναφορές περιστατικών από χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) σε ανθρώπους έδειξαν ότι η επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος είναι αναστρέψιμη.

Μέχρι σήμερα δεν έχει παρατηρηθεί επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Flonital δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Αν και έχει δείχθει ότι η φλουοξετίνη δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης σε υγιείς εθελοντές, κάθε φάρμακο δραστικό στο ΚΝΣ ενδέχεται να επηρεάσει την κρίση ή τις κινητικές δεξιότητες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται

ώστε να αποφεύγουν την οδήγηση των αυτοκινήτων ή το χειρισμό επικίνδυνων μηχανών, μέχρις ότου βεβαιωθούν ότι η ικανότητά τους δεν έχει μειωθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φλουοξετίνη ήταν κεφαλαλγία, ναυτία, αϋπνία, κόπωση και διάρροια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να μειωθούν στην ένταση και στη συχνότητα εμφάνισής τους με τη συνέχιση της θεραπείας και κατά κανόνα δεν οδηγούν σε διακοπή της.

β. Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια θεραπείας με φλουοξετίνη σε ενήλικες και παιδιατρικούς πληθυσμούς.

Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κοινές με τους υπόλοιπους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI).

Οι παρακάτω συχνότητες έχουν υπολογιστεί από κλινικές μελέτες σε ενήλικες (n = 9297) και από αυθόρμητες αναφορές.

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$).

Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>			
			Θρομβοπενία Ουδετεροπενία Λευκοπενία
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			
			Αναφυλακτική αντίδραση Ορονοσία
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>			
			Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>			
	Μειωμένη όρεξη ¹		Υπονατριαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>			
Αϋπνία ²	Άγχος Νευρικότητα Ανησυχία Ένταση Γενετήσια ορμή μειωμένη ³ Διαταραχή ύπνου Μη φυσιολογικά όνειρα ⁴	Αποπροσωποποίηση Εξηρμένη συναισθηματική διάθεση Ευφορική συναισθηματική διάθεση Μη φυσιολογική σκέψη Ανώμαλος οργασμός ⁵ Τριγμός των οδόντων Αυτοκτονικές σκέψεις και	Υπομανία Μανία Ψευδαισθήσεις Διέγερση Προσβολή πανικού Σύγχυση Δυσφημία Επιθετικότητα

		συμπεριφορά ⁶	
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>			
Κεφαλαλγία	Διαταραχή στην προσοχή Ζάλη Δυσγευσία Λήθαργος Υπνηλία ⁷ Τρόμος	Ψυχοκινητική υπερκινητικότητα Δυσκινησία Αταξία Έλλειψη ισορροπίας Μυόκλωνος Εξασθένηση μνήμης	Σπασμοί Ακαθυσία Στοματογλωσσικό σύνδρομο Σύνδρομο σεροτονίνης
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			
	Θαμπή όραση	Μυδρίαση	
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>			
		Εμβοές	
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>			
	Αίσθημα παλμών Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Κοιλιακή αρρυθμία περιλαμβανομένων κοιλιακών ταχυκαρδιών δίκην ριπιδίου
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>			
	Εξάνψεις ⁹	Υπόταση	Αγγειίτιδα Αγγειοδιαστολή
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>			
	Χασμουρητό	Δύσπνοια Επίσταξη	Φαρυγγίτιδα Πνευμονικά επεισόδια (φλεγμονώδεις αντιδράσεις ποικίλης ιστοπαθολογίας και/ή ίνωση) ¹⁰
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>			
Διάρροια Ναυτία	Έμετος Δυσπεψία Ξηροστομία	Δυσφαγία Γαστρεντερική αιμορραγία ¹¹	Οισοφαγικό άλγος
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>			
			Ιδιοπαθής ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>			
	Εξάνθημα ¹² Κνίδωση Κνησμός Υπερίδρωση	Αλωπεκία Αυξημένη τάση για μώλωπες Κρύος ιδρώτας	Αγγειοοίδημα Εκχύμωση Αντίδραση από φωτοευαισθησία Πορφύρα Πολύμορφο ερύθημα Σύνδρομο Stevens Johnson Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (Σύνδρομο Lyell)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>			
	Αρθραλγία	Μυϊκές δεσμιδώσεις	Μυαλγία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>			
	Συχνή ούρηση ¹³	Δυσουρία	Κατακράτηση ούρων Διαταραχή ούρησης
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>			
	Γυναικολογική αιμορραγία ¹⁴ Στυτική δυσλειτουργία Διαταραχές	Σεξουαλική δυσλειτουργία ¹⁶	Γαλακτόρροια Υπερπρολακτιναιμία Πριαπισμός

	εκσπερμάτισης ¹⁵		
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>			
Κόπωση ¹⁷	Αίσθηση εκνευρισμού Ρίγη	Αίσθημα κακουχίας Μη φυσιολογικό αίσθημα Αίσθημα ψυχρού Αίσθημα θερμού	Αιμορραγία βλεννογόνου
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>			
	Απώλεια βάρους	Αυξημένες Τρανσαμινάσες Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση	

1 Περιλαμβάνει ανορεξία

2 Περιλαμβάνει πολύς πρωινή αφύπνιση, αϋπνία κατά την έναρξη του ύπνου, αϋπνία κατά τη διάρκεια του ύπνου

3 Περιλαμβάνει απώλεια της γενετήσιας ορμής

4 Περιλαμβάνει εφιάλτες

5 Περιλαμβάνει ανοργασμία

6 Περιλαμβάνει «επιτυχή» αυτοκτονία, κατάθλιψη με τάση αυτοκτονίας, σκόπιμο αυτοτραυματισμό, ιδεοποίηση αυτοκαταστροφής, αυτοκτονική συμπεριφορά, αυτοκτονικό ιδεασμό, απόπειρα αυτοκτονίας, νοσηρές σκέψεις, αυτοκαταστροφική συμπεριφορά. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται σε υποκείμενη νόσο

7 Περιλαμβάνει υπνηλία, καταστολή

8 Βασισμένο σε καταγραφές ηλεκτροκαρδιογραφημάτων σε κλινικές μελέτες

9 Περιλαμβάνει εξάψεις

10 Περιλαμβάνει ατελεκτασία, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα

11 Περιλαμβάνει πιο συχνά ουλορραγία, αιματέμεση, αιματοχεσία, αιμορραγία του ορθού, αιμορραγική διάρροια, μέλαινα και αιμορραγία γαστρικού έλκους.

12 Περιλαμβάνει ερύθημα, αποφολιωτικό εξάνθημα, εξάνθημα θερμοτότητας, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, θυλακιώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα του ομφαλού

13 Περιλαμβάνει πολυουρία

14 Περιλαμβάνει αιμορραγία από τον τράχηλο, δυσλειτουργία της μήτρας, αιμορραγία της μήτρας, αιμορραγία των γεννητικών οργάνων, μηνομητρορραγία, μηνορραγία, μητρορραγία, πολυμηνόρροια, μετακλιμακτηριακή αιμορραγία, κολλική αιμορραγία

15 Περιλαμβάνει αδυναμία εκσπερμάτισης, δυσχέρεια εκσπερμάτισης, πρόωρη

εκσπερμάτιση, καθυστερημένη εκσπερμάτιση, παλίνδρομη εκσπερμάτιση

16 Περιστασιακά επίμονη μετά τη διακοπή της θεραπείας

17 Περιλαμβάνει εξασθένιση

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση: Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουοξετίνη ή αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατάγματα οστών: Επιδημιολογικές μελέτες, που διεξήχθησαν κυρίως σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω, παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων των οστών στους ασθενείς που λαμβάνουν εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs). Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτό τον κίνδυνο είναι άγνωστος.

Συμπτώματα απόσυρσης με τη διακοπή της θεραπείας με φλουοξετίνη: Με τη διακοπή της θεραπείας με φλουοξετίνη έχουν αναφερθεί συχνά συμπτώματα απόσυρσης. Οι πιο συχνά αναφερόμενες αντιδράσεις περιλαμβάνουν ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (περιλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές του ύπνου (περιλαμβανομένων της αϋπνίας και των έντονων ονείρων), εξασθένιση, διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετο, τρόμο και κεφαλαλγία. Γενικά, τα συμβάματα αυτά είναι ήπιας έως μέτριας έντασης και αυτοπεριοριζόμενα, ενώ σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή παρατεταμένα (βλέπε παράγραφο 4.4). Επομένως, όταν η θεραπεία με Ladose δεν είναι πλέον απαραίτητη, συνιστάται προοδευτική διακοπή με σταδιακή μείωση της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

δ. Παιδιατρικός πληθυσμός (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1)

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί ειδικά ή με διαφορετική συχνότητα σε αυτό τον πληθυσμό περιγράφονται κατωτέρω. Οι συχνότητες αυτών των συμβαμάτων βασίζονται στην έκθεση παιδιατρικών ασθενών σε κλινικές δοκιμές (n = 610).

Σε κλινικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών, οι σχετιζόμενες με αυτοκτονία συμπεριφορές (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικός ιδεασμός), η εχθρότητα (τα συμβάματα που αναφέρθηκαν ήταν: οργή, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, διέγερση, σύνδρομο ενεργοποίησης), η μανιακή αντίδραση περιλαμβανομένης μανίας και υπομανίας (δεν αναφέρθηκαν προηγούμενα περιστατικά σε αυτούς τους ασθενείς) και επίσταξη αναφέρθηκαν συχνά και παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνα που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo).

Μεμονωμένες περιπτώσεις καθυστέρησης της ανάπτυξης έχουν αναφερθεί κατά την κλινική χρήση (βλέπε επίσης παράγραφο 5.1).

Σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες, η θεραπεία με φλουοξετίνη σχετίστηκε επίσης με μείωση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης.

Μεμονωμένες περιπτώσεις ανεπιθύμητων συμβαμάτων που ενδεχομένως υποδηλώνουν καθυστέρηση στη σεξουαλική ωρίμανση ή σεξουαλική δυσλειτουργία έχουν αναφερθεί κατά την παιδιατρική κλινική χρήση (βλέπε επίσης παράγραφο 5.3).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Τα περιστατικά υπερδοσολόγησης με τη χορήγηση μόνης της φλουοξετίνης έχουν κατά κανόνα ήπια πορεία. Στα συμπτώματα της υπερδοσολογίας περιλαμβάνονται: ναυτία, έμετος, επιληπτικές κρίσεις, καρδιαγγειακή δυσλειτουργία κυμαινόμενη από ασυμπτωματική αρρυθμία (περιλαμβανομένης της αρρυθμίας κομβικού ρυθμού και της κοιλιακής αρρυθμίας) ή αλλαγές ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) ενδεικτικές της παράτασης του διαστήματος QTc και της καρδιακής ανακοπής (περιλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιπτώσεων κοιλιακών ταχυκαρδιών δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes)), αναπνευστική δυσλειτουργία και σημεία ενδεικτικά μεταβολής της κατάστασης του ΚΝΣ-κυμαινόμενο από διέγερση έως κώμα. Μοιραίες εκβάσεις από υπερδοσολογία με φλουοξετίνη, ήταν εξαιρετικά σπάνιες.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη φλουοξετίνη.

Διαχείριση

Συνιστάται η παρακολούθηση των καρδιακών και άλλων ζωτικών σημείων του ασθενούς, σε συνδυασμό με την εφαρμογή άλλων γενικών συμπτωματικών και υποστηρικτικών μέτρων. Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο.

Η εξαναγκαστική διούρηση, η αιμοκάθαρση, η αιμοδιάχυση και η αφαιμαξομετάγγιση δεν είναι πιθανό να προσφέρουν κάποιο όφελος. Ο ενεργοποιημένος άνθρακας, ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί με σORBΙΤόλη, μπορεί να είναι το ίδιο ή περισσότερο αποτελεσματικός από την πρόκληση εμέτου ή την πλύση του στομάχου. Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολόγησης, σκεφθείτε την πιθανότητα εμπλοκής πολλών φαρμάκων. Η στενή ιατρική παρακολούθηση για μεγάλο χρονικό διάστημα ίσως είναι απαραίτητη για ασθενείς που έχουν λάβει υπερβολική ποσότητα ενός τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού, εάν αυτοί επίσης λαμβάνουν, ή έχουν πρόσφατα λάβει φλουοξετίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης.

Κωδικός ATC: N06AB03.

Μηχανισμός δράσης

Η φλουοξετίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και σε αυτό φαίνεται ότι οφείλεται ο μηχανισμός δράσης της. Πρακτικά, η φλουοξετίνη δεν έχει συγγένεια για άλλους υποδοχείς όπως οι α₁-, α₂-, και β-αδρενεργικοί, σεροτονινεργικοί, ντοπαμινεργικοί, ισταμινεργικοί-1, μουσκαρινικοί και GABA υποδοχείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μείζονα Καταθλιπτικά Επεισόδια: Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια έχουν διεξαχθεί σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo) και με άλλες δραστικές ουσίες. Το Flonital έχει δείξει σημαντικά ανώτερη αποτελεσματικότητα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όπως υπολογιζόταν με τη Κλίμακα Εκτίμησης της Κατάθλιψης κατά Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale/HAM-D). Στις μελέτες αυτές, η φλουοξετίνη επέφερε στατιστικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης (οριζόταν η κατά τουλάχιστον 50% ελάττωση στη βαθμολογία της κλίμακας HAM-D) και ύφεσης, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo). Δοσολογική ανταπόκριση: Σε κλινικές μελέτες σταθερής δόσης σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια, παρατηρήθηκε μία επίπεδη καμπύλη δόσης ανταπόκρισης, που υποδηλώνει ότι δεν αναμένεται ανώτερη θεραπευτική αποτελεσματικότητα με τη χρήση δόσεων μεγαλύτερων από συνιστώμενη. Εντούτοις, η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι σε μερικούς ασθενείς οι μεγαλύτερες δόσεις ενδέχεται να έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Ιδεοληπτική-Ψυχαναγκαστική Διαταραχή: Σε βραχείας διάρκειας (μέχρι 24 εβδομάδες) μελέτες, η φλουοξετίνη έδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο (placebo). Υπήρξε θεραπευτικό αποτέλεσμα στα 20mg/ημερησίως, αλλά οι μεγαλύτερες δόσεις (40 ή 60 mg/ημερησίως) έδειξαν μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης. Οι μακρίας διάρκειας μελέτες (τρεις βραχείας διάρκειας μελέτες είχαν φάση επέκτασης και μία μελέτη πρόληψης υποτροπών) δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα.

Ψυχογενής βουλιμία: Σε βραχείας διάρκειας (μέχρι 16 εβδομάδες) μελέτες, σε περιπατητικούς ασθενείς που εκπληρούσαν τα κριτήρια του DSM-III-R, για τη ψυχογενή βουλιμία, η φλουοξετίνη 60mg/ημερησίως ήταν στατιστικά σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo), στην ελάττωση των επεισοδίων υπερφαγίας (Binge-eating) καθώς και των αντιρροπητικών δραστηριοτήτων. Εντούτοις, δεν ήταν δυνατόν να διεξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της φλουοξετίνης.

Προεμμηνορρυσιακή Δυσφορική Διαταραχή

Δύο κλινικές μελέτες-ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-IV για Προεμμηνορρυσιακή Δυσφορική Διαταραχή (Premenstrual Dysphoric Disorder-PMDD). Οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη εάν είχαν συμπτώματα επαρκούς σοβαρότητας ώστε να επηρεάζεται η κοινωνική και η επαγγελματική λειτουργικότητα και οι σχέσεις τους με τους συνανθρώπους. Οι ασθενείς που ελάμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά αποκλείστηκαν. Στην πρώτη μελέτη, συνεχούς χορήγησης φλουοξετίνης, 20mg/ημερησίως για 6 εμμηνορυσιακούς κύκλους, παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση στις πρωταρχικές μετρήσεις αποτελεσματικότητας (ευερεθιστότητα, άγχος και δυσφορία).

Στη δεύτερη μελέτη, με διαλείπουσα χορήγηση (20 mg/ημερησίως για 14 ημέρες) κατά την ωχρινοποιητική φάση για 3 εμμηνορυσιακούς κύκλους, παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση στις πρωταρχικές μετρήσεις αποτελεσματικότητας (σύμφωνα με τη βαθμολογία Σοβαρότητας στα Ενοχλήματα που καταγράφονται σε Ημερήσια Βάση-Daily Record of Severity of Problems). Εντούτοις, από τα μέχρι τούδε δεδομένα, οριστικά συμπεράσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και τη διάρκεια της αγωγής δεν είναι δυνατό να εξαχθούν.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια (σε παιδιά και εφήβους): Κλινικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους, ηλικίας 8 ετών και άνω, έχουν διεξαχθεί σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Η φλουοξετίνη, σε δόση 20 mg/ημερησίως, έχει δείχθει ότι είναι στατιστικά σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε δύο μικρής –

διάρκειας κύριες μελέτες, όπου μετρήθηκε η ελάττωση στη συνολική βαθμολογία της Αναθεωρημένης – Κλίμακας Μέτρησης Παιδιατρικής Κατάθλιψης - (Childhood Depression Rating Scale – Revised/CDRS-R) και της Κλίμακας Εκτίμησης της Κλινικής Σφαιρικής Εντύπωσης – Βελτίωσης της Κατάθλιψης (Clinical Global Impression of Improvement/CGI). Στις δύο κλινικές μελέτες, οι ασθενείς πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για μέτρια έως σοβαρά Μείζονα Καταθλιπτικά Επεισόδια (σύμφωνα με DSM-III ή DSM-IV) με τρεις διαφορετικές εκτιμήσεις από ειδικούς παιδοψυχιάτρους. Η αποτελεσματικότητα, στις μελέτες αυτές της φλουοξετίνης, ενδέχεται να εξαρτάται από την εισαγωγή ενός επιλεγμένου πληθυσμού ασθενών (οι οποίοι δεν εμφάνισαν αυτόματη ανάρρωση εντός χρονικού διαστήματος 3 – 5 εβδομάδων και η κατάθλιψη παρέμενε έντονα εμφανής στη φυσιογνωμία τους). Υπάρχουν μόνον περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αγωγής πέραν των 9 εβδομάδων. Γενικά, η αποτελεσματικότητα της φλουοξετίνης ήταν μέτρια. Τα ποσοστά ανταπόκρισης (η πρωταρχική μέτρηση αποτελεσματικότητας οριζόταν από την ελάττωση κατά 30% στη βαθμολογία CDRS-R) έδειξαν μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη μία από τις δύο πιλοτικές μελέτες (58% στην ομάδα υπό φλουοξετίνη έναντι 32% υπό εικονικό φάρμακο, $p=0.013$ και 65% στην ομάδα υπό φλουοξετίνη έναντι 54% υπό εικονικό φάρμακο, $p=0.093$). Στις δύο κλινικές μελέτες, η μέση απόλυτη μεταβολή της βαθμολογίας CDRS-R, από την αρχική έως την τελική εκτίμηση, ήταν 20 στην ομάδα υπό φλουοξετίνη έναντι 11 υπό εικονικό φάρμακο, $p=0.002$ και 22 στην ομάδα υπό φλουοξετίνη έναντι 15 υπό εικονικό φάρμακο, $p<0.001$.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φλουοξετίνη απορροφάται καλά από το γαστρεντερικό σωλήνα, μετά την από του στόματος χορήγηση. Η βιοδιαθεσιμότητα δεν επηρεάζεται από τη ταυτόχρονη λήψη τροφής.

Κατανομή

Η φλουοξετίνη συνδέεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες του ορού (περίπου 95%) και κατανέμεται ευρύτατα στους ιστούς (όγκος κατανομής: 20-40 l/kg). Οι σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά τη συνεχή χορήγηση επί αρκετές εβδομάδες. Επίσης, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα στη σταθερή κατάσταση, μετά από μακροχρόνια χορήγηση, είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις 4 ή 5 εβδομάδες.

Μεταβολισμός:

Η φλουοξετίνη έχει μία μη-γραμμική φαρμακοκινητική με αποτέλεσμα πρώτης διόδου

από το ήπαρ. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 6 έως 8 ώρες από τη χορήγηση της δόσης. Η φλουοξετίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ηπατικό ένζυμο CYP2D6, το οποίο εμφανίζει πολυμορφισμό.

Η φλουοξετίνη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ στο δραστικό μεταβολίτη, τη νορφλουοξετίνη (απομεθυλιωμένη-φλουοξετίνη), η οποία σχηματίζεται με απομεθυλίωση.

Αποβολή:

Η ημιπερίοδος αποβολής της φλουοξετίνης είναι 4 έως 6 ημέρες και της νορφλουοξετίνης 4 έως 16 ημέρες. Οι μακρές αυτές ημιπερίοδοι είναι υπεύθυνες για την παραμονή του φαρμάκου στον οργανισμό για 5-6 εβδομάδες μετά τη διακοπή της αγωγής. Η κυρία οδός απέκκρισης (περίπου 60%) είναι δια των νεφρών. Η φλουοξετίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Ειδικοί πληθυσμοί:

· Ηλικιωμένοι: Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν μεταβάλλονται σε υγιείς ηλικιωμένους, όταν συγκρίνονται με εκείνες των νεαρότερων ατόμων.

· Παιδιατρικός πληθυσμός: Η μέση συγκέντρωση της φλουοξετίνης στα παιδιά είναι περίπου 2 φορές υψηλότερη από αυτή των εφήβων ασθενών και η μέση συγκέντρωση της νορφλουοξετίνης είναι 1,5 φορά υψηλότερη από αυτή των εφήβων. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα στη σταθερή κατάσταση εξαρτώνται από το βάρος σώματος του ασθενούς και είναι υψηλότερες στα παιδιά με χαμηλότερο βάρος (βλέπε Παράγραφο 4.2). Όπως στους ενήλικες ασθενείς, οι συγκεντρώσεις της φλουοξετίνης και της νορφλουοξετίνης αθροίζονται εκτεταμένα μετά τη συνεχή χορήγηση πολλαπλών δόσεων και οι σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά τη συνεχή ημερήσια χορήγηση επί 3 έως 4 εβδομάδες.

· Ασθενείς με Ηπατική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (αλκοολική κίρρωση) οι χρόνοι ημιζωής της φλουοξετίνης και της νορφλουοξετίνης, αυξήθηκαν σε 7 έως 12 ημέρες, αντίστοιχα. Επομένως η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται με χαμηλότερες δόσεις ή με μικρότερη συχνότητα λήψης της δόσης.

Ασθενείς με Νεφρική ανεπάρκεια: Μετά την εφ' άπαξ χορήγηση φλουοξετίνης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή πλήρη (ανουρία) νεφρική ανεπάρκεια, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες με εκείνες σε υγιείς εθελοντές. Εντούτοις, με τη μακροχρόνια χορήγηση ενδέχεται να παρατηρηθεί μία αύξηση των σταθερών συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν στοιχεία καρκινογένεσης, εμφάνισης μεταλλάξεων ή ελάττωσης της γονιμότητας, τόσο σε μελέτες in vitro όσο και σε μελέτες με ζώα.

Μελέτες σε ενήλικα ζώα

Σε μελέτη αναπαραγωγής σε αρουραίους 2ης γενιάς, η χορήγηση της φλουοξετίνης δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα των αρουραίων, δεν είχε επιδράσεις τερατογένεσης και δεν επηρέασε την ανάπτυξη ή τις παραμέτρους αναπαραγωγής των απόγονων.

Οι συγκεντρώσεις στο διαιτολόγιο παρείχαν δόσεις περίπου ισοδύναμες με 1,5, 3,9 και 9,7 mg φλουοξετίνης/kg σωματικού βάρους.

Οι αρσενικοί αρουραίοι που έλαβαν καθημερινά για 3 μήνες φλουοξετίνη στη διατροφή τους σε δόση περίπου ισοδύναμη με 31 mg/kg εμφάνισαν μείωση του βάρους των όρχεων και καταστολή της σπερματογένεσης. Ωστόσο, τα επίπεδα της δόσης αυτής ξεπέρασαν τη μέγιστη ανεκτή δόση (ΜΑΔ) καθώς παρατηρήθηκαν σημαντικά σημεία τοξικότητας.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μια μελέτη τοξικότητας με νεαρούς αρουραίους, η χορήγηση υδροχλωρικής φλουοξετίνης 30mg/kg/ημερησίως, στις ημέρες 21 έως 90 μετά τον τοκετό, επέφερε μη – αναστρέψιμο εκφυλισμό και νέκρωση των όρχεων, επιθηλιακή κενотоπίαση της επιδιδυμίδας, ανωριμότητα και αδράνεια του αναπαραγωγικού συστήματος των θηλυκών και μείωση της γονιμότητας. Καθυστερήσεις στην σεξουαλική ωρίμανση παρατηρήθηκε σε άρρενες (10 έως 30 mg/kg/ημερησίως) και σε θήλειες (30 mg/kg/ημερησίως). Δεν είναι γνωστό πόσο σημαντικά είναι τα ευρήματα αυτά για τον άνθρωπο. Επίσης, σε αρουραίους που χορηγήθηκαν 30 mg/kg παρατηρήθηκε μείωση του μηριαίου οστού, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και εκφύλιση των σκελετικών μυών, νέκρωση και αναγέννηση. Με δόση 10 mg/kg/ημερησίως, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα στα πειραματόζωα ήταν περίπου 0,8 έως 8,8 φορές υψηλότερες (φλουοξετίνη) και 3,6 έως 23,2 φορές υψηλότερες (νορφλουοξετίνη) από αυτές που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς. Με δόση 3 mg/kg/ημερησίως, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα στα πειραματόζωα ήταν περίπου 0,04 έως 0,5 φορές υψηλότερες (φλουοξετίνη) και 0,3 έως 2,1 φορές υψηλότερες (νορφλουοξετίνη) από αυτές που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Σε μια μελέτη με νεαρούς ποντικούς παρατηρήθηκε ότι η αναστολή των αντλιών επαναπρόσληψης της σεροτονίνης παρεμποδίζει τον φυσιολογικό οστικό σχηματισμό. Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται και από κλινικές παρατηρήσεις. Η αναστρεψιμότητα της επίδρασης αυτής δεν έχει τεμηριωθεί.

Άλλη μελέτη σε νεαρούς ποντικούς (με χορήγηση μεταγεννητικά στις ημέρες 4 έως 21) έδειξε ότι η αναστολή των υποδοχέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης επιφέρει μακροχρόνιες επιδράσεις στη συμπεριφορά των ποντικών. Δεν είναι γνωστό εάν η επίδραση αυτή είναι αναστρέψιμη. Η κλινική σημασία της επίδρασης αυτής δεν έχει τεκμηριωθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δραστική Ουσία: Υδροχλωρική φλουοξετίνη (Fluoxetine hydrochloride) Εκδοχα:
υγρή σιλικόνη 350 c.s, Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

Συστατικά κάψουλας: ζελατίνη, , ινδοκίνη E132, , κίτρινο κινολίνης E104, διοξείδιο τιτανίου E171

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 3 χρόνια. Η ημερομηνία λήξης αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει, μην το χρησιμοποιήσετε.

6.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία < 25°C

6.6 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 12 (blister 1 x 12) ή 28 κάψουλες (blister 2 x 14)

6.7 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν εφαρμόζεται

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΑΝΦΑΡΜ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Περικλέους 53 – 57

153 44 Γέρακας, Αθήνα

Τηλ. 210.68.31.632

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

45124/4-11-2008

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ
ΑΔΕΙΑΣ**

4/11/2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

.

FLONITAL - οδηγίες από το THERAPIA.GR

