

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**DAGRILAN 20mg** καψάκιο σκληρό

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο, περιέχει υδροχλωρική φλουοξετίνη που αντιστοιχεί σε 20mg φλουοξετίνης.

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 DAGRILAN 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

Για από του στόματος χορήγηση.

##### **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 «Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες»). 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 DAGRILAN, στο συγκεκριμένο ασθενή. 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 στη φαρμακευτική αυτή αγωγή. Συνιστάται η συχνή επανεκτίμηση και αναπροσαρμογή της δοσολογίας, 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.

***Ενήλικες – Όλες οι ενδείξεις:*** Η συνιστώμενη δόση μπορεί να αυξηθεί ή να ελαττωθεί. Δόσεις άνω των 80mg/ημερησίως δεν έχουν συστηματικά μελετηθεί.

Το DAGRILAN 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 φαρμακοθεραπείας.

*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.

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.

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε Παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες) καθώς και σε ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα ή σε εκείνους που λαμβάνουν εκ παραλλήλου άλλα φάρμακα που ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με τη φλουοξετίνη (βλέπε Παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις), το DAGRILN πρέπει να χορηγείται σε μικρότερες δόσεις ή σε αραιότερα χρονικά διαστήματα (π.χ. 20mg κάθε δεύτερη ημέρα).

*Συμπτώματα απόσυρσης με τη διακοπή του Dagrilan:*

Η αιφνίδια διακοπή της αγωγής πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η αγωγή του DAGRILAN 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 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και Παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Εάν εμφανιστούν μη – ανεκτά συμπτώματα με τη μείωση της δόσης ή με τη διακοπή της αγωγής το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της δοσολογίας προ της διακοπής θα πρέπει να εξετάζεται. Στη συνέχεια, ο ιατρός μπορεί να συνεχίσει με μείωση της δόσης, αλλά με πιο βαθμιαίο ρυθμό.

### 4.3 Αντενδείξεις

Το DAGRILAN αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη φλουοξετίνη ή στα έκδοχα.

*Αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης (MAOI):* Έχουν αναφερθεί σοβαρές, μερικές φορές θανατηφόρες αντιδράσεις σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν έναν από τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της μονοαμινοοξειδάσης (MAOI), καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν την λήψη του SSRI και στη συνέχεια έλαβαν αμέσως MAOI. Συνεπώς, η αγωγή με φλουοξετίνη θα πρέπει να αρχίζει μόνο μετά την παρέλευση 2 εβδομάδων από τη διακοπή της αγωγής με μη-αναστρέψιμο MAOI.

Σε ορισμένες περιπτώσεις εκδηλώθηκαν χαρακτηριστικά παρόμοια εκείνων του συνδρόμου της σεροτονίνης (το οποίο είναι πιθανόν να προσομοιάζει ή να διαγνωσθεί σαν κακόηθες σύνδρομο από νευροληπτικά). Η κυπροεπταδίνη ή το νατριούχο δαντρολένιο ενδέχεται να ανακουφίσουν τους ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν τα συμπτώματα αυτά. Στα συμπτώματα της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με αναστολέα μονοαμινοοξειδάσης (MAOI) περιλαμβάνονται: υπερθερμία, υπέρταση, 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 να χορηγείται σε συνδυασμό με μη-εκλεκτικό MAOI. Επίσης, θα πρέπει να παρέρχονται τουλάχιστον 5 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης της φλουοξετίνης και προ της χορήγησης σκευάσματος MAOI. Εάν η φλουοξετίνη δίδεται σε μακροχρόνια χορήγηση και/ή σε υψηλή δόση, απαιτείται η παρέλευση μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος.

Ο συνδυασμός της φλουοξετίνης με σκεύασμα αναστρέψιμου MAOI (π.χ. μοκλοβεμίδη) δεν συνιστάται. Η χορήγηση της φλουοξετίνης είναι δυνατόν να αρχίσει την επόμενη ημέρα μετά τη διακοπή λήψης ενός σκευάσματος αναστρέψιμου MAOI.

### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### *Προειδοποιήσεις*

#### *Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών*

Η εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς (απόπειρες 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. Το DAGRILAN - πρέπει να χρησιμοποιείται 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 αγωγή 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, συμπεριλαμβανομένου της σωματικής ανάπτυξης, της σεξουαλικής ωρίμανσης, της διανοητικής και συναισθηματικής ανάπτυξης και της ανάπτυξης της συμπεριφοράς (βλέπε Παράγραφο 5.3).

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

*Εξάνθημα και αλλεργικές αντιδράσεις:* Εξάνθημα, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και προοδευτικά εξελισσόμενα συστηματικά συμβάματα, μερικές φορές σοβαρά (συμπεριλαμβανομένου του δέρματος, των νεφρών, του ήπατος ή των πνευμόνων) έχουν αναφερθεί. Η χορήγηση της φλουοξετίνης πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανισθεί εξάνθημα ή άλλα αλλεργικά φαινόμενα, για τα οποία δεν μπορεί να προσδιορισθεί κάποιος άλλος αιτιολογικός παράγοντας.

### ***Προφυλάξεις***

*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 χορήγηση της φλουοξετίνης πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανισθούν επιληπτικές κρίσεις στον ασθενή ή εάν παρατηρηθεί αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης αυτών. Η αγωγή με φλουοξετίνη δε συνιστάται σε ασθενείς με μη σταθεροποιημένη επιληψία, ενώ οι ασθενείς με ελεγχόμενη επιληψία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

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

*Ηπατική/Νεφρική Λειτουργία:* Η φλουοξετίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Μια δόση μικρότερη από 20mg/ημερησίως π.χ. ένα εναλλακτικό σχήμα χορήγησης (π.χ. χορήγηση κάθε δεύτερη ημέρα)

συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Κατά τη χορήγηση της φλουοξετίνης στη δόση των 20mg/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.

*Καρδιακή Νόσος:* Διαταραχές αγωγιμότητας, με αποτέλεσμα κολποκοιλιακό αποκλεισμό, δεν παρατηρήθηκαν στο ΗΚΓ 312 ασθενών, οι οποίοι έλαβαν φλουοξετίνη σε διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες. Εντούτοις, η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με οξύ καρδιακό νόσημα είναι περιορισμένη, επομένως συνιστάται προσοχή.

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

*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 αγωγής με φλουοξετίνη και υπεργλυκαιμία μετά τη διακοπή της λήψης του φαρμάκου. Η δοσολογία της ινσουλίνης ή/και των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων ενδέχεται να απαιτεί αναπροσαρμογή.

*Αυτοκτονία / αυτοκτονικές σκέψεις :* Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμός 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 αγωγής, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι την εμφάνιση 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 DAGRILAN 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 παρουσιάζουν 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 αγωγής. 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 αγωγή 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) 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 εμφανιστούν τα συμπτώματα αυτά.

*Ακαθυσία/Ψυχοκινητική ανησυχία:* Η χρήση της φλουοξετίνης έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενική δυσάρεστη ή δυσφορική ανησυχία και επιτακτική ανάγκη για κίνηση που συνοδεύεται από μία αδυναμία να καθίσει ή να παραμείνει σε ακινησία.

Αυτό ενδέχεται να παρατηρηθεί εντός των πρώτων μερικών εβδομάδων της αγωγής. Στους ασθενείς που εμφανίζουν τα συμπτώματα αυτά, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Σύνδρομο στέρησης με τη διακοπή της θεραπείας με SSRI: Συμπτώματα συνδρόμου στέρησης αναφέρονται συχνά όταν διακόπτεται η αγωγή, ιδιαιτέρως όταν η θεραπεία διακοπεί αιφνιδίως (βλέπε Παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Στις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την αιφνίδια διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκαν περίπου στο 60% των ασθενών τόσο στην ομάδα της φλουοξετίνης όσο και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες το 17% στην ομάδα υπό φλουοξετίνη και στο 12% στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο ήταν σοβαρές.

Ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης μπορεί να σχετίζεται με αρκετούς παράγοντες όπως η διάρκεια και η δόση της αγωγής καθώς και ο ρυθμός μείωσης της δόσης. Στα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνονται: ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και έντονων ονείρων), εξασθένηση, 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 αγωγής. 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 DAGRILAN κατά τη διακοπή της αγωγής για μια χρονική περίοδο τουλάχιστον 1-2 εβδομάδων ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλέπε «Συμπτώματα απόσυρσης με τη διακοπή του Dagrilan» Παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

*Αιμορραγία:* Επιφανειακές αιμορραγικές διαταραχές όπως εκχυμώσεις και πορφύρα έχουν αναφερθεί, σε ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI). Η εκχύμωση έχει αναφερθεί σαν σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της αγωγής με φλουοξετίνη. Άλλες αιμορραγικές εκδηλώσεις (όπως γυναικολογικές ή γαστρεντερικές και λοιπές επιφανειακές ή βλεννογονικές αιμορραγίες) έχουν αναφερθεί σπάνια. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με SSRI's, 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, ασπιρίνη και ΜΣΑΦ) ή άλλων φαρμάκων τα οποία είναι πιθανό να αυξάνουν τον κίνδυνο για αιμορραγία όπως επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών.

*Ηλεκτροσπασμοθεραπεία:* Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές παρατεταμένων σπασμών σε ασθενείς υπό αγωγή με φλουοξετίνη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία, για αυτό και απαιτείται προσοχή.

*St. John's Wort:* Αύξηση των σεροτονινεργικών επιδράσεων, όπως το σύνδρομο σεροτονίνης, ενδέχεται να παρατηρηθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μαζί με την αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το St. John's Wort (*Hypericum perforatum* / Υπερικό / Βαλσαμόχορτο).

Σπάνιες περιπτώσεις ανάπτυξης συνδρόμου σεροτονίνης ή συνδρόμου που προσομοιάζει με το κακόηθες σύνδρομο από νευροληπτικά, έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με φλουοξετίνη, ιδιαίτερα όταν συγχρηγήθηκε με άλλα σεροτονινεργικά (μεταξύ των οποίων και η L-τροπτοφάνη) και /ή νευροληπτικά φάρμακα.

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.**

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

*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).

*Αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης (MAOI)* (βλέπε Παράγραφο 4.3)

*Συγχρηγήση με προσοχή:*

MAOI-B (π.χ. σελεγιλίνη): κίνδυνος του συνδρόμου σεροτονίνης. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση του ασθενούς.

*Φαινυτοΐνη:* Μεταβολές στα επίπεδα του φαρμάκου αυτού στο πλάσμα έχουν παρατηρηθεί κατά τη συγχρηγήση με τη φλουοξετίνη. Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις εμφάνισης τοξικότητας. Συνιστάται να εξετάζεται το ενδεχόμενο της



συντηρητικής τιτλοποίησης της δόσης του συγχωρηγούμενου φαρμάκου καθώς και η παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

*Σεροτονινεργικά φάρμακα:* Η συγχωρήγηση της φλουοξετίνης με σεροτονινεργικά φάρμακα (π.χ. τραμαδόλη, τριπτάνες) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για σύνδρομο σεροτονίνης. Η συγχωρήγηση με τριπτάνες επιφέρει τον επιπλέον κίνδυνο της στεφανιαίας αγγειοσυστολής και υπέρτασης.

*Λίθιο και τρυπτοφάνη:* Έχουν υπάρξει αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης κατά τη συγχωρήγηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI's) με λίθιο ή τρυπτοφάνη, επομένως η συγχωρήγηση της φλουοξετίνης με τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Όταν η φλουοξετίνη χορηγείται σε συνδυασμό με το λίθιο, απαιτείται συχνότερη και στενότερη κλινική παρακολούθηση.

*Ισοένζυμο CYP2D6:* Επειδή ο μεταβολισμός της φλουοξετίνης (όπως εκείνος των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και άλλων εκλεκτικών επιδρόντων στη σεροτονίνη αντικαταθλιπτικών) περιλαμβάνει το CYP2D6 ισοένζυμο των ηπατικών κυτοχρωμάτων, η συγχωρήγηση με άλλα φάρμακα που επίσης μεταβολίζονται στο εν λόγω σύστημα, μπορεί να επιφέρει φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Η ταυτόχρονη χορήγηση της φλουοξετίνης με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτό το ισοένζυμο και έχουν μικρό θεραπευτικό εύρος (όπως φλεκαϊνίδη, ενκαϊνίδη, καρβαμαζεπίνη και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά) θα πρέπει να χορηγούνται με τη δοσολογία τους να προσαρμόζεται στο χαμηλότερο σημείο του δοσολογικού τους εύρους. Επίσης, αυτή η τακτική θα πρέπει να ακολουθείται ακόμα και εάν η φλουοξετίνη έχει χορηγηθεί τις προηγούμενες 5 εβδομάδες.

*Από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα:* Μεταβολή στις αντιπηκτικές επιδράσεις (τιμές εργαστηριακών εξετάσεων και /ή κλινικά σημεία και συμπτώματα), χωρίς σταθερό περίγραμμα, αλλά συμπεριλαμβανομένη την αυξημένη αιμορραγική διάθεση, έχουν σπάνια αναφερθεί κατά τη συγχωρήγηση της φλουοξετίνης με από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα. Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με βαρφαρίνη θα πρέπει να έχουν προσεκτική παρακολούθηση της πηκτικότητάς τους κατά την έναρξη της θεραπείας με φλουοξετίνη ή μετά την διακοπή της (βλέπε Παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

*Ηλεκτροσπασμοθεραπεία:* Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές παρατεταμένων σπασμών σε ασθενείς υπό αγωγή με φλουοξετίνη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία, για αυτό και απαιτείται προσοχή.

*Αλκοόλ:* Στις τυπικές δοκιμασίες η φλουοξετίνη δεν προκάλεσε αύξηση των τιμών του αλκοόλ ή επίταση των επιδράσεών του. Εντούτοις, η λήψη αλκοόλ από ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) δεν προτείνεται.

*St John's Wort:* Όπως συμβαίνει με άλλους αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI), φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις ενδέχεται να παρατηρηθούν κατά τη συγχωρήγηση της φλουοξετίνης με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St John's Wort (*Hypericum perforatum* / Υπερικό / Βαλσαμόχορτο)

με αποτέλεσμα αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (σεροτονινεργικών επιδράσεων όπως το σύνδρομο της σεροτονίνης).

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

*Κύηση:* Δεδομένα από μεγάλο αριθμό κυήσεων που εκτέθηκαν σε φλουοξετίνη, δεν έδειξαν στοιχεία τερατογένεσης. Η φλουοξετίνη είναι δυνατόν να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, απαιτείται όμως προσοχή ιδιαίτερα κατά τους τελευταίους μήνες της κύησης ή αμέσως πριν το τοκετό, αφού οι ακόλουθες επιδράσεις έχουν αναφερθεί σε νεογνά: ευερεθιστότητα, τρόμος, υποτονία, επίμονο κλάμα, δυσκολία στον θηλασμό ή στον ύπνο. Τα συμπτώματα αυτά ενδέχεται να αποτελούν σεροτονινεργικές επιδράσεις ή σημεία συνδρόμου απόσυρσης. Ο χρόνος και η διάρκεια των συμπτωμάτων αυτών ενδέχεται να σχετίζονται με τη μακρά ημιπερίοδο ημιζωής της φλουοξετίνης (4-6 ημέρες) και του δραστικού μεταβολίτη, της νορφλουοξετίνης (4-16 ημέρες).

*Γαλουχία:* 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.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

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**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να μειωθούν στην ένταση και στη συχνότητα εμφάνισής τους με τη συνέχιση της αγωγής και κατά κανόνα δεν οδηγούν σε διακοπή της.

Όπως συμβαίνει με όλους τους αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI), οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

*Οργανισμός ως σύνολο:* Υπερευαισθησία (π.χ. κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτοειδής αντίδραση, αγγειίτιδα, αντιδράσεις τύπου ορονοσίας, αγγειοοίδημα) (βλέπε Παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και Παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση), ρίγη, σύνδρομο της σεροτονίνης, φωτοευαισθησία και πολύ σπάνια πολύμορφο ερύθημα που μπορεί να εξελιχθεί σε σύνδρομο Stevens-Johnson ή Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell).

*Πεπτικό σύστημα:* Γαστρεντερικές διαταραχές (π.χ. διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσπεψία, δυσφαγία, μεταβολές στη γεύση), ξηροστομία. Μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες έχουν αναφερθεί σπάνια. Πολύ σπάνιες αναφορές ιδιοσυγκρασιακής ηπατίτιδας.

*Νευρικό σύστημα:* Κεφαλαλγία, διαταραχές του ύπνου (π.χ. μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία, υπνηλία), ζάλη, ανορεξία, κόπωση, ευφορία, παροδική υπερκινησία (π.χ. μυϊκές συσπάσεις, αταξία, τρόμος, μυόκλονος), επιληπτικές κρίσεις και σπάνια ψυχοκινητική ανησυχία/ακαθήςια (βλέπε Παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Πολύ σπάνια σύνδρομο σεροτονίνης.

*Ψυχιατρικές Διαταραχές :* Ψευδαισθήσεις, μανιακή αντίδραση, σύγχυση, διέγερση, άγχος και συναφή συμπτώματα (π.χ. νευρικότητα), διαταραχές της συγκέντρωσης και της διαδικασίας της σκέψης (π.χ. αποπροσωποποίηση), επεισόδια πανικού, αυτοκτονικές σκέψεις και συμπεριφορές (οφειλόμενες κυρίως στην υποκείμενη νόσο).

Περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουοξετίνη ή λίγο μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε Παράγραφο 4.4).

*Ουρογεννητικό σύστημα:* Κατακράτηση ούρων, συγχουρία. Σεξουαλική δυσλειτουργία (καθυστερημένη ή απύσχα εκσπερμάτιση, ανοργασμία), πριαπισμός, γαλακτόρροια.

*Άλλες:* Αλωπεκία, χασμήματα, διαταραχές όρασης (π.χ. θάμβος όρασης, μυδρίαση), εφίδρωση, αγγειοδιαστολή, αρθραλγία, μυαλγία, ορθοστατική υπόταση, εκχύμωση. Άλλες αιμοραγικές εκδηλώσεις (όπως γυναικολογικές, γαστρεντερικές και λοιπές επιφανειακές ή βλεννογονικές αιμορραγίες) έχουν αναφερθεί σπάνια (βλέπε Παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» *Αιμορραγικές εκδηλώσεις*).

*Υπονατριαιμία:* Υπονατριαιμία (συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με τιμές νατρίου κάτω των 110mmol/L) έχει αναφερθεί σπάνια και φαίνεται να είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της φλουοξετίνης. Ορισμένες από τις περιπτώσεις αυτές ενδέχεται να οφείλονται στο σύνδρομο της άμετρης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Η πλειονότητα των εκδηλώσεων αυτών αφορούσαν ηλικιωμένους και ασθενείς υπό αγωγή με διουρητικά ή ασθενείς με υποογκαιμία διαφόρου αιτιολογίας.

*Αναπνευστικό σύστημα:* Φαρυγγίτιδα, δύσπνοια. Συμβάματα από το αναπνευστικό (περιλαμβανομένων φλεγμονωδών αντιδράσεων, ποικίλης ιστοπαθολογίας και /ή ίνωσης) έχουν σπάνια αναφερθεί. Η δύσπνοια ενδέχεται να είναι το μόνο αρχικό σύμπτωμα.

*Σύνδρομο στέρησης με τη διακοπή της θεραπείας με τη φλουοξετίνη:* Με τη διακοπή της αγωγής με φλουοξετίνη έχουν αναφερθεί συχνά συμπτώματα συνδρόμου στέρησης. Στα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνονται: ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και έντονων ονείρων), εξασθένιση, διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ή έμετος, τρόμος και κεφαλαλγία. Γενικά, η πλειονότητα αυτών είναι ήπιας έως μέτριας έντασης και αυτοπεριοριζόμενα, ενώ σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή παρατεταμένα (βλέπε Παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Επομένως, όταν η αγωγή με DAGRILAN δεν είναι πλέον απαραίτητη συνιστάται η προοδευτική διακοπή της δόσης (βλέπε Παράγραφο 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» και Παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

*Παιδιά και έφηβοι (βλέπε Παράγραφο 4.4):*

Σε κλινικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών, συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικός ιδεασμός) και εχθρικότητα, παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με εκείνα που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Η ασφάλεια της φλουοξετίνης δεν έχει συστηματικά εκτιμηθεί για μακροχρόνιες θεραπείες πέραν των 19 εβδομάδων.

Σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί μανιακού τύπου αντιδράσεις περιλαμβανομένων της μανίας και της υπομανίας (2,6% των ασθενών υπό φλουοξετίνη έναντι 0% υπό εικονικό φάρμακο), που οδήγησαν σε διακοπή της αγωγής στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν προηγούμενα επεισόδια υπομανίας / μανίας.

Μετά από 19 εβδομάδες αγωγής, οι παιδιατρικοί ασθενείς που έλαβαν φλουοξετίνη σε μία κλινική μελέτη, εμφάνισαν μικρότερη αύξηση ύψους κατά 1,1 cm ( $p=0.004$ ) και μικρότερη αύξηση βάρους 1,1 kg ( $p=0.008$ ) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Μεμονωμένα περιστατικά καθυστέρησης της ανάπτυξης έχουν επίσης αναφερθεί κατά τη κλινική χρήση.

Μεμονωμένα περιστατικά ανεπιθύμητων συμβαμάτων που ενδεχομένως υποδηλώνουν καθυστέρηση στην σεξουαλική ωρίμανση ή σεξουαλική δυσλειτουργία έχουν αναφερθεί κατά τη παιδιατρική κλινική χρήση (βλέπε επίσης Παράγραφο 5.3).

Σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες η αγωγή με φλουοξετίνη σχετίστηκε με μία ελάττωση στα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης.

#### **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 έως καρδιακή ανακοπή, αναπνευστική δυσλειτουργία και σημεία ενδεικτικά μεταβολής της κατάστασης του ΚΝΣ κυμαινόμενο από διέγερση έως κόμα. Μοιραίες εκβάσεις από υπερδοσολόγηση με μόνη τη φλουοξετίνη, ήταν εξαιρετικά σπάνιες. Συνιστάται η παρακολούθηση των καρδιακών και άλλων ζωτικών σημείων του ασθενούς, σε συνδυασμό με την εφαρμογή άλλων γενικών συμπτωματικών και υποστηρικτικών μέτρων.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη φλουοξετίνη.

Η προκλητή διούρηση με φάρμακα, η αιμοκάθαρση, η αιμοδιάχυση και η αφαιμαξομετάγγιση δεν φαίνεται να προσφέρουν κάποιο όφελος. Ο ενεργοποιημένος άνθρακας, ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί με σορβιτόλη,

μπορεί να είναι το ίδιο ή περισσότερο αποτελεσματικός από την πρόκληση εμέτου ή την πλύση του στομάχου.

Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, σκεφθείτε τη 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: N06A B03.

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  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -, και  $\beta$ -αδρενεργικοί, σεροτονινεργικοί, ντοπαμινεργικοί, ισταμινεργικοί- $1$ , μουςκαρινικοί και GABA υποδοχείς.

Μείζονα Καταθλιπτικά Επεισόδια: Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια έχουν διεξαχθεί σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo) και με άλλες δραστικές ουσίες. Η φλουοξετίνη 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 αντιροφητικών δραστηριοτήτων. Εντούτοις, δεν ήταν δυνατόν να διεξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της φλουοξετίνης.

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.

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 (απομεθυλωμένη-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.
- Παιδιά και έφηβοι: 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 – 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, εμφάνιση μεταλλάξεων ή ελάττωσης της γονιμότητας, τόσο σε μελέτες in vitro όσο και σε μελέτες με πειραματόζωα.

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 κενотоπώση 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

*Εκδοχα:* Lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, magnesium stearate.

*Συστατικά κάψουλας:*

*Καπάκι:* patent blue V E 131, CI 42051, titanium dioxide E 171, CI 77891, gelatin

*Σώμα κάψουλας:* Titanium dioxide E 171, CI 77891, gelatin

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.



**6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Οι κάψουλες φυλάσσονται στην αρχική τους συσκευασία σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ .

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Οι κάψουλες περιέχονται σε κυψέλες (blisters) από PVC και αλουμίνιο και συσκευάζονται χάρτινο κουτί μαζί με την οδηγία χρήσεως.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Δεν είναι απαραίτητες.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.

Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα

Τηλ.: 210-6413160, Fax.: 210-6445375

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

35004/04-10-2010

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:**

9-2-1999 / 11-9-2009.

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

18-8-2010.