**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

FLUOXETINE / GENERICS 20 mg Καψάκια, Σκληρά

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε καψάκιο περιέχει 20mg φλουοξετίνης ως φλουοξετίνη υδροχλωρική.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε καψάκιο περιέχει 139,64 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

1. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Καψάκιο, σκληρό

Σκληρό καψάκιο ζελατίνης με αδιαφανές σώμα χρώματος ανοιχτού πράσινου και αδιαφανές πώμα χρώματος μωβ. Το σώμα του καψακίου φέρει την εντύπωση “FL20” και το πώμα το σύμβολο “α” με μελάνη χρώματος μαύρου.

1. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
   1. **Θεραπευτικές ενδείξεις**

*Ενήλικες:*

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια.

Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.

Ψυχογενής βουλιμία: Η φλουοξετίνη ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της ψυχοθεραπείας, για τη μείωση των επεισοδίων υπερβολικής πρόσληψης τροφής (Binge-eating) και των επεισοδίων διαταραχών συμπεριφοράς προς αντιρρόπηση των συνεπειών της υπερβολικής πρόσληψης τροφής.

*Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 8 ετών και άνω:*

Μέτριο έως σοβαρό μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, εάν η κατάθλιψη δεν ανταποκρίνεται στην ψυχολογική θεραπεία έπειτα από 4-6 συνεδρίες. Φαρμακευτική αγωγή με αντικαταθλιπτικά θα πρέπει να χορηγείται σε παιδί ή σε νεαρό άτομο με μέτριας έως σοβαρής βαρύτητας κατάθλιψη, μόνο σε συνδυασμό με ταυτόχρονη ψυχολογική θεραπεία.

* 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

*Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια:*

Ενήλικες και ηλικιωμένοι: Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg ημερησίως. Η δοσολογία θα πρέπει να επαναξιολογείται και να αναπροσαρμόζεται, εφόσον καταστεί αναγκαίο, μέσα σε 3 έως 4 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής και στη συνέχεια όποτε αυτό κρίνεται κλινικά αναγκαίο. Αν και, σε μερικούς ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη δόση των 20 mg, η αύξηση της δοσολογίας πιθανά συνοδεύεται από αυξημένο ενδεχόμενο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών, αύξηση της δοσολογίας είναι δυνατό να γίνει σταδιακά έως τη μέγιστη δόση των 60 mg (βλ. παράγραφο 5.1). Οι αναπροσαρμογές της δοσολογίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται με προσοχή, σε εξατομικευμένη βάση για κάθε ασθενή, έτσι ώστε οι ασθενείς να συντηρούνται σε θεραπεία με τη χαμηλότερη δόση που έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Οι ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για επαρκές χρονικό διάστημα διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών προκειμένου να διασφαλισθεί η πλήρης απουσία συμπτωμάτων.

*Ιδεοληπτική-Ψυχαναγκαστική Διαταραχή:*

Ενήλικες και ηλικιωμένοι: Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg ημερησίως. Αν και η αύξηση της δοσολογίας πιθανά συνοδεύεται από αυξημένο ενδεχόμενο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών, σε μερικούς ασθενείς, σταδιακή αύξηση της δόσης είναι δυνατή έως τα 60 mg το ανώτατο μετά από δύο εβδομάδες χορήγησης χωρίς θεραπευτική ανταπόκριση στη δόση των 20 mg.

Εάν δεν παρατηρηθεί κλινική βελτίωση εντός 10 εβδομάδων, θα πρέπει να επανεξετάζεται η χορήγηση αγωγής με φλουοξετίνη. Εάν διαπιστωθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση, 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 τη φλουοξετίνη, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή είναι μία χρόνια κατάσταση, άρα κρίνεται σκόπιμη η συνέχιση της αγωγής, πέραν των 10 εβδομάδων, στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη φαρμακευτική αυτή αγωγή. Συνιστάται η αναπροσαρμογή της δοσολογίας να πραγματοποιείται με προσοχή, σε εξατομικευμένο επίπεδο για κάθε ασθενή, ώστε να διατηρείται ο ασθενής στη χαμηλότερη αποτελεσματική δοσολογία. Η ανάγκη χορήγησης της φαρμακευτικής θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά. Ορισμένοι κλινικοί συνιστούν ταυτόχρονη ψυχοθεραπεία συμπεριφοράς στους ασθενείς στους οποίους έχει παρατηρηθεί κλινική βελτίωση με τη φαρμακοθεραπεία.

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

*Ψυχογενής βουλιμία*

Ενήλικες και ηλικιωμένοι: Συνιστάται μία δόση των 60 mg ημερησίως. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα (πέραν των 3 μηνών), δεν έχει επιβεβαιωθεί στην ψυχογενή βουλιμία.

*Όλες οι ενδείξεις:*

Ενήλικες:

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

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 φαρμακευτικές ουσίες παραμένουν στον οργανισμό του ασθενούς για εβδομάδες. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά την έναρξη ή διακοπή της φαρμακευτικής θεραπείας.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 8 ετών και άνω (μέτριο έως σοβαρό μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο):

Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να ξεκινά και να τίθεται υπό την επίβλεψη ειδικού. Η εναρκτήρια δόση είναι 10 mg/ημέρα χορηγούμενη ως μια δόση 2,5 ml υγρού σκευάσματος φλουοξετίνης. Οι αναπροσαρμογές της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται με προσοχή, σε εξατομικευμένη βάση, προκειμένου η θεραπεία του ασθενούς να διατηρείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Έπειτα από την παρέλευση μίας έως δύο εβδομάδων, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τα 20 mg/ημέρα. Υπάρχει ελάχιστη κλινική εμπειρία από τη χορήγηση ημερήσιων δόσεων που υπερβαίνουν τα 20 mg. Δεν υπάρχουν παρά μόνο περιορισμένα δεδομένα στην περίπτωση που η χρονική διάρκεια της αγωγής υπερβαίνει τις 9 εβδομάδες.

Παιδιά με μικρότερο σωματικό βάρος:

Λόγω των υψηλότερων επιπέδων στο πλάσμα σε παιδιά με μικρότερο σωματικό βάρος, το θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να επιτυγχάνεται με χαμηλότερες δόσεις (βλ. παράγραφο 5.2).

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία, η ανάγκη χορήγησης συνεχούς θεραπείας, θα πρέπει να επαναξιολογείται έπειτα από 6 μήνες. Στην περίπτωση που δε σημειωθεί κλινικό όφελος εντός 9 εβδομάδων, θα πρέπει να επαναξιολογείται η καταλληλότητα της χορηγούμενης θεραπευτικής αγωγής.

Ηλικιωμένοι:

Συνιστάται προσοχή κατά την αύξηση της χορηγούμενης δοσολογίας και η χορηγούμενη ημερήσια δοσολογία δεν θα πρέπει γενικά να υπερβαίνει τα 40 mg. Η ανώτερη συνιστώμενη δόση είναι 60 mg/ ημέρα.

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2) ή σε ασθενείς που λαμβάνουν εκ παραλλήλου άλλα φάρμακα που ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με τη φλουοξετίνη (βλ. παράγραφο 4.5), θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης μικρότερων δόσεων ή δοσολόγησης σε αραιότερα χρονικά διαστήματα (π.χ. 20 mg κάθε δεύτερη μέρα).

*Συμπτώματα απόσυρσης που σημειώνονται με τη διακοπή της φλουοξετίνης:*

H αιφνίδια διακοπή της αγωγής θα πρέπει να αποφεύγεται. Όταν διακόπτεται η αγωγή με τη φλουοξετίνη, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά για χρονικό διάστημα τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης πιθανών συμπτωμάτων απόσυρσης (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8). Εάν εμφανισθούν μη ανεκτά συμπτώματα με τη μείωση της δόσης ή με τη διακοπή της αγωγής, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της δοσολογίας προ της διακοπής. Στη συνέχεια, ο ιατρός θα πρέπει να επιχειρήσει ελάττωση της δοσολογίας, αλλά με πλέον βαθμιαίο ρυθμό.

Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χορήγηση.

* 1. **Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

*Αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ):* 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 (ΜΑΟΙ), καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν τη λήψη του SSRI και στη συνέχεια έλαβαν αμέσως ΜΑΟΙ. Η αγωγή με φλουοξετίνη θα πρέπει να αρχίζει μόνο μετά την παρέλευση 2 εβδομάδων από τη διακοπή της αγωγής με μη-αναστρέψιμο ΜΑΟΙ και την επόμενη μέρα από τη διακοπή ενός αναστρέψιμου ΜΑΟΙ-Α.

Σε ορισμένες περιπτώσεις εκδηλώθηκαν χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα 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 τέτοιου τύπου αντιδράσεις. Στα συμπτώματα της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με αναστολέα μονοαμινοοξειδάσης (ΜΑΟΙ) περιλαμβάνονται: υπερθερμία, δυσκαμψία, μυοκλονία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές της ψυχικής κατάστασης, οι οποίες περιλαμβάνουν σύγχυση, ευερεθιστότητα και ακραία διέγερση, προοδευτικά εξελισσόμενη σε παραλήρημα και κώμα.

Ως εκ τούτου, η φλουοξετίνη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με μη-αναστρέψιμους, μη-εκλεκτικούς ΜΑΟΙs (π.χ. ιπρονιαζίδη) (βλ. παράγραφο 4.5). Παρομοίως, θα πρέπει να παρέρχονται τουλάχιστον 5 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης της φλουοξετίνης και προ της χορήγησης σκευάσματος ΜΑΟΙ. Εάν η φλουοξετίνη δίδεται σε χρόνια χορήγηση και/ή σε υψηλή δόση, απαιτείται η παρέλευση μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος.

Η φλουοξετίνη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με μετοπρολόλη η οποία χρησιμοποιείται σε καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5).

* 1. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*Παιδιατρικός πληθυσμός – παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών:*

Η εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς (απόπειρα αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας), καθώς και η εμφάνιση εχθρότητας (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο (placebo). Η φλουοξετίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 8 έως 18 ετών για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων μέτριας έως σοβαρής βαρύτητας και δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε άλλες ενδείξεις. Εντούτοις, εάν αποφασισθεί να χορηγηθεί σχετική αγωγή, λόγω κλινικής ανάγκης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την πιθανότητα εμφάνισης αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, είναι διαθέσιμα μόνο περιορισμένα στοιχεία αναφορικά με τις μακροχρόνιες επιδράσεις στην ασφάλεια σε παιδιά και εφήβους συμπεριλαμβανομένων επιδράσεων στη σωματική ανάπτυξη, στη σεξουαλική ωρίμανση, στη διανοητική, στη συναισθηματική ανάπτυξη και στην ανάπτυξη της συμπεριφοράς (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 19 εβδομάδων, παρατηρήθηκε μείωση του ύψους και αύξηση του σωματικού βάρους στα παιδιά και τους εφήβους που έλαβαν αγωγή με φλουοξετίνη (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν έχει τεκμηριωθεί το κατά πόσο σημειώνεται επίδραση στην επίτευξη φυσιολογικού ύψους κατά την ενηλικίωση. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί η ενδεχόμενη επιβράδυνση της εφηβείας (βλ. παραγράφους 5.3 και 4.8). Για το λόγο αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται η αύξηση και η ανάπτυξη κατά την εφηβεία (ύψος, σωματικό βάρος και στάδιο παιδιατρικής ανάπτυξης κατά TANNER) τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά το πέρας της θεραπείας με τη φλουοξετίνη. Σε περίπτωση που σημειώνεται επιβράδυνση σε μία από αυτές τις δύο παραμέτρους, θα πρέπει να εξετάζεται η αναγκαιότητα παραπομπής του ασθενούς σε παιδίατρο.

Κατά τη διάρκεια κλινικών παιδιατρικών μελετών αναφέρθηκαν συχνά μανία και υπομανία (βλ. παράγραφο 4.8). Για το λόγο αυτό, συνιστάται τακτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση μανίας/υπομανίας. Η φλουοξετίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε κάθε ασθενή που εισέρχεται σε φάση μανίας.

Είναι σημαντικό, ο γιατρός που χορηγεί την αγωγή να συζητά επισταμένα με το παιδί/ νεαρό άτομο και/ ή τους γονείς του για τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπευτικής αγωγής.

*Εξάνθημα και αλλεργικές αντιδράσεις:*

Εξάνθημα, αναφυλακτοειδή συμβάματα 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 εμφανιστεί εξάνθημα ή άλλα αλλεργικά φαινόμενα, για τα οποία δεν μπορεί να προσδιοριστεί κάποιος άλλος αιτιολογικός παράγοντας.

*Επιληπτικές κρίσεις:*

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι ένας πιθανός κίνδυνος της αγωγής με αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Επομένως, όπως συμβαίνει με άλλα αντικαταθλιπτικά, η φλουοξετίνη θα πρέπει να ξεκινά με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων. Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστούν επιληπτικές κρίσεις στον ασθενή ή εάν παρατηρηθεί αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης αυτών. Η αγωγή με φλουοξετίνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με μη σταθεροποιημένες επιληπτικές διαταραχές/επιληψία, ενώ οι ασθενείς με ελεγχόμενη επιληψία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

*Ηλεκτροσπασμοθεραπεία:*

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές παρατεταμένων σπασμών σε ασθενείς υπό αγωγή με φλουοξετίνη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία, γι’ αυτό απαιτείται προσοχή.

*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 οποιονδήποτε ασθενή εισέρχεται σε μανιακή φάση.

*Ηπατική/ νεφρική λειτουργία:*

H φλουοξετίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Μικρότερη δόση, π.χ. η χορήγηση κάθε δεύτερη ημέρα, συνιστάται σε ασθενείς με σημαντική 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 πρέπει να υποβάλλονται 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.

*Ταμοξιφαίνη:*

Η φλουοξετίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις ενδοξιφαίνης, ενός από τους πλέον δραστικούς μεταβολίτες της ταμοξιφαίνης. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει όπου αυτό είναι δυνατό, να αποφεύγεται η φλουοξετίνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με την ταμοξιφαίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

*Καρδιαγγειακές επιδράσεις:*

Έχουν αναφερθεί περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT και κοιλιακή αρρυθμία συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) κατά την περίοδο μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παραγράφους 4.5, 4.8 και 4.9).

Η φλουοξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καταστάσεις όπως συγγενές σύνδρομο παρατεταμμένου διαστήματος QT, οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT ή άλλες κλινικές καταστάσεις που προδιαθέτουν σε αρρυθμίες (π.χ. υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, βραδυκαρδία, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια) ή σε αυξημένη έκθεση στη φλουοξετίνη (π.χ. ηπατική δυσλειτουργία).

Εάν χορηγείται αγωγή σε ασθενείς με σταθεροποιημένη καρδιοπάθεια, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εκτίμησης με ΗΚΓ πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν εμφανιστούν σημεία καρδιακής αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουοξετίνη, θα πρέπει να αποσύρεται η θεραπεία και να διενεργείται ΗΚΓ.

*Απώλεια βάρους:*

Απώλεια βάρους ενδέχεται να εμφανιστεί 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 πιθανό 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 ή κλινική επιδείνωση:*

Η κατάθλιψη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, βλάβης του εαυτού και αυτοκτονίας (συμβάματα που σχετίζονται με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός εμμένει μέχρι την εμφάνιση σημαντικής ύφεσης. Αφού η κλινική βελτίωση είναι πιθανόν να μην παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια των λίγων πρώτων εβδομάδων ή περισσότερο της αγωγής, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι την εμφάνιση μίας τέτοιας βελτίωσης. Είναι γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος για αυτοκτονία πιθανά αυξάνει στα πρώιμα στάδια της ύφεσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες η φλουοξετίνη συνταγογραφείται είναι πιθανό επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για συμβάματα σχετιζόμενα με αυτοκτονία. Επιπλέον, οι καταστάσεις αυτές μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Οι ίδιες προφυλάξεις που αναφέρθηκαν για τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή θα πρέπει για το λόγο αυτό να ακολουθούνται και κατά την αντιμετώπιση ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Οι ασθενείς με αναμνηστικό συμβαμάτων που σχετίζονται με αυτοκτονία, ή εκείνοι που εκδηλώνουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού προ της εισαγωγής σε θεραπεία, ευρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή απόπειρες αυτοκτονίας, και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της αγωγής. Μια μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικών μελετών κατά τις οποίες χορηγήθηκαν αντικαταθλιπτικά, σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς στην περίπτωση που χορηγήθηκαν αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo) στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Η φαρμακευτική θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση των ασθενών και ως επί τω πλείστον εκείνων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο και ιδιαίτερα κατά τα πρώιμα στάδια της θεραπείας και έπειτα από κάθε μεταβολή στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και οι περιθάλποντες) θα πρέπει να γνωρίζουν για την ανάγκη προσεκτικής παρακολούθησης για την εμφάνιση κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και μη φυσιολογικών αλλαγών στην συμπεριφορά και θα πρέπει να αναζητούν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν παρουσιαστούν τα συμπτώματα αυτά.

Ακαθησία/ ψυχοκινητική ανησυχία:

Η χρήση της φλουοξετίνης έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ένα αίσθημα ανησυχίας το οποίο είναι για το άτομο αρκετά ή πολύ δυσάρεστο και από την ανάγκη να κινείται κανείς συχνά, η οποία συνοδεύεται από αδυναμία να σταθεί κανείς χωρίς να κινείται σε όρθια ή καθιστή θέση. Αυτό είναι πιθανότερο να παρατηρηθεί εντός των λίγων πρώτων εβδομάδων της αγωγής. Στους ασθενείς που εμφανίζουν τα συμπτώματα αυτά, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

*Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης* (*SSRIs):*

Τα συμπτώματα απόσυρσης είναι συχνά όταν διακόπτεται η αγωγή, ιδιαιτέρως όταν η θεραπεία διακοπεί αιφνιδίως (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες, ανεπιθύμητα συμβάντα μετά τη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκαν περίπου στο 60% των ασθενών που έλαβαν αγωγή είτε με φλουοξετίνη είτε με placebo. Αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν σοβαρά στο 17% στην ομάδα υπό φλουοξετίνη και στο 12% στην ομάδα υπό αγωγή με το placebo.

Ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης μπορεί να εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες όπως η διάρκεια και η δόση της αγωγής καθώς και ο ρυθμός μείωσης της δόσης. Στα πλέον συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνονται: ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένης αϋπνίας και 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 λίγων ημερών μετά από τη διακοπή της αγωγής. Γενικά τα συμπτώματα αυτά είναι αυτοπεριοριζόμενα και συνήθως υποχωρούν μέσα σε χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων, αν και σε ορισμένα άτομα μπορεί να είναι παρατεταμένα (2-3 μήνες ή περισσότερο). Επομένως συνιστάται η σταδιακή μείωση της φλουοξετίνης κατά τη διακοπή της αγωγής για μία χρονική περίοδο τουλάχιστον μιας έως δύο εβδομάδων, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2 «Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται με τη διακοπή της φλουοξετίνης»).

*Αιμορραγία:*

Επιφανειακές αιμορραγικές διαταραχές (όπως εκχυμώσεις και πορφύρα) έχουν αναφερθεί, σε ασθενείς υπό αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI). Η εκχύμωση έχει αναφερθεί σαν μη συχνό ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη διάρκεια της αγωγής με φλουοξετίνη. Άλλες αιμορραγικές εκδηλώσεις (όπως γυναικολογικές αιμορραγίες, γαστρεντερικές αιμορραγίες 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 αντιψυχωσικά όπως η κλοζαπίνη, οι φαινοθειαζίνες, τα περισσότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η ασπιρίνη, τα ΜΣΑΦ) ή άλλων φαρμάκων τα οποία είναι πιθανό να αυξάνουν τον κίνδυνο για αιμορραγία όπως επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών (βλ. παράγραφο 4.5).

*Μυδρίαση*:

Έχει αναφερθεί μυδρίαση συσχετιζόμενη με τη φλουοξετίνη. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η φλουοξετίνη συνταγογραφείται σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή με κίνδυνο να εμφανίσουν οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

*Λακτόζη:*

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτόζης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

*Σύνδρομο σεροτονίνης ή σύνδρομο που προσομοιάζει με το κακόηθες σύνδρομο από νευροληπτικά:*

Σπάνιες περιπτώσεις ανάπτυξης συνδρόμου σεροτονίνης ή συνδρόμου που προσομοιάζει με το κακόηθες σύνδρομο από νευροληπτικά, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με φλουοξετίνη, ιδιαίτερα όταν συγχορηγήθηκε με άλλα σεροτονινεργικά (μεταξύ των οποίων και η L-τρυπτοφάνη) και/ή νευροληπτικά φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5). Επειδή οι συνδρομές αυτές ενδέχεται να επιφέρουν σοβαρές και μερικές φορές απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, η αγωγή με φλουοξετίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστούν τέτοιες ενέργειες (χαρακτηριζόμενες από ομάδα συμπτωμάτων όπως υπερθερμία, δυσκαμψία, μυοκλονίες, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές ταχείες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές της ψυχικής κατάστασης, περιλαμβανομένης της σύγχυσης, της ευερεθιστότητας και της ακραίας διέγερσης που εξελίσσεται προοδευτικά σε παραλήρημα και κώμα) και θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική συμπτωματική αγωγή.

**4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

*Χρόνος Ημιζωής:* H μακρά ημιπερίοδος ζωής της φλουοξετίνης και της νορφλουοξετίνης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν (βλ. παράγραφο 5.2) όταν εξετάζονται οι φαρμακοδυναμικές και οι φαρμακοκινητικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (π.χ. μεταφορά από φλουοξετίνη σε άλλο αντικαταθλιπτικό).

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

*Μη-αναστρέψιμοι, μη-εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs):* (βλ. παράγραφο 4.3)

*Μετοπρολόλη χρησιμοποιούμενη σε καρδιακή ανεπάρκεια:* ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων με την μετοπρολόλη συμπεριλαμβανομένης της έντονης βραδυκαρδίας, μπορεί να αυξηθεί λόγω αναστολής του μεταβολισμού της από την φλουοξετίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Μη-συνιστώμενοι συνδυασμοί

*Ταμοξιφαίνη:* Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ των αναστολέων του CYP2D6 και της ταμοξιφαίνης που εμφανίζεται ως μείωση κατά 65-75% στα επίπεδα πλάσματος μιας από τις πλέον δραστικές μορφές της ταμοξιφαίνης, δηλ. της ενδοξιφαίνης. Σε μερικές μελέτες αναφέρθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα της ταμοξιφαίνης με ταυτόχρονη χρήση της με μερικά αντικαταθλιπτικά της κατηγορίας των SSRIs. Επειδή δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δράσης της ταμοξιφαίνης, η συγχορήγησή της με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (συμπεριλαμβανομένης της φλουοξετίνης), θα πρέπει να αποφεύγεται όταν υπάρχει η δυνατότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

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

*MAOI-A συμπεριλαμβανομένων μοκλοβεμίδης, λινεζολίδης και methylthioninium chloride (κυανό μεθυλενίου):* Κίνδυνος συνδρόμου σεροτονίνης συμπεριλαμβανομένων διάρροιας, ταχυκαρδίας, εφίδρωσης, τρόμου, σύγχυσης ή κώματος. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση των παραπάνω δραστικών ουσιών με τη φλουοξετίνη, θα πρέπει να διενεργείται στενή κλινική παρακολούθηση και οι συγχορηγούμενοι φαρμακευτικοί παράγοντες θα πρέπει να ξεκινούν στις χαμηλότερες συνιστώμενες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με τη φλουοξετίνη μπορεί να ξεκινήσει την επόμενη μέρα μετά τη διακοπή ενός αναστρέψιμου MAOI (π.χ. μοκλοβεμίδη).

*Μεκιταζίνη:* Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων συμβάντων από τη μεκιταζίνη (όπως παράταση του διαστήματος QT) μπορεί να αυξηθεί λόγω αναστολής του μεταβολισμού της από τη φλουοξετίνη.

Συνδυασμοί που χρειάζονται προσοχή

*Φαινυτοΐνη:* Μεταβολές στα επίπεδα του φαρμάκου αυτού στο αίμα 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, σελεγιλίνη (MAOI-B), St. John’s wort (Hypericum perforatum)):* Υπήρξαν αναφορές ήπιου συνδρόμου σεροτονίνης όταν οι SSRIs συγχορηγήθηκαν με φάρμακα που επίσης είχαν σεροτονινεργική δράση. Για το λόγο αυτό, η ταυτόχρονη χρήση της φλουοξετίνης με αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να διενεργείται με προσοχή, καθώς και με στενότερη και συχνότερη κλινική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση με τριπτάνες ενέχει τον επιπλέον κίνδυνο στεφανιαίας αγγειοσύσπασης και υπέρτασης.

*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 αποκλεισθεί μία αθροιστική δράση της φλουοξετίνης και αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Για το λόγο αυτό, η συγχορήγηση της φλουοξετίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, όπως αντιαρρυθμικά τάξης IA και III, αντιψυχωσικά (π.χ. παράγωγα φαινοθειαζίνης, πιμοζίδη, αλλοπεριδόλη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ορισμένους αντιμικροβιακούς παράγοντες (π.χ. σπαρφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη IV, πενταμιδίνη), ανθελονοσιακή αγωγή ιδιαίτερα με αλοφαντρίνη, ορισμένα αντιισταμινικά (αστεμιζόλη, μιζολαστίνη) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 4.9).

*Φάρμακα που επηρεάζουν την αιμόσταση (από του στόματος αντιπηκτικά, ανεξαρτήτως μηχανισμού δράσης, αντιαιμοπεταλιακά συμπεριλαμβανομένων ασπιρίνης και ΜΣΑΦ):* κίνδυνος αυξημένης αιμορραγίας. Θα πρέπει να διενεργείται κλινική παρακολούθηση και συχνότερη παρακολούθηση του INR κατά τη συγχορήγηση με από του στόματος αντιπηκτικά. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλουοξετίνη και έπειτα από τη διακοπή της μπορεί να ενδείκνυται η αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Κατά τη θεραπεία με βαρφαρίνη θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της πηκτικότητας κατά την έναρξη ή τη διακοπή της φλουοξετίνης (βλ. παράγραφο 4.4, Αιμορραγία).

*Σιπροεπταδίνη*: Υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές περιστατικών μειωμένης αντικαταθλιπτικής δράσης της φλουοξετίνης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σιπροεπταδίνη.

*Φάρμακα που προκαλούν υπονατριαιμία*: Η υπονατριαιμία αποτελεί μία ανεπιθύμητη ενέργεια της φλουοξετίνης. Η χρήση σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που συνδέονται με υπονατριαιμία (π.χ. διουρητικά, δεσμοπρεσίνη, καρβαμαζεπίνη και οξκαρβαζεπίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8).

*Φάρμακα που μειώνουν την ουδό των επιληπτικών σπασμών:* Οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν μία ανεπιθύμητη ενέργεια της φλουοξετίνης. Η χρήση σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που μπορεί να ελαττώσουν την ουδό των επιληπτικών σπασμών (για παράδειγμα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, άλλοι SSRIs, φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες, μεφλοκίνη, χλωροκίνη, βουπροπιόνη, τραμαδόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο.

*Άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2D6:* Η φλουοξετίνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του ενζύμου CYP2D6, συνεπώς η ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα που επίσης μεταβολίζονται από αυτό το ενζυμικό σύστημα μπορεί να οδηγήσει σε φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, κυρίως με φάρμακα που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (όπως φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη και νεμπιβολόλη) καθώς και με φάρμακα στα οποία γίνεται τιτλοποίηση της δόσης και επίσης με ατομοξετίνη, καρβαμαζεπίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ρισπεριδόνη. Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να ξεκινούν ή η δόση τους να ρυθμίζεται στο κατώτερο όριο του δοσολογικού τους εύρους. Αυτό ισχύει επίσης στην περίπτωση που η φλουοξετίνη λήφθηκε εντός των προηγούμενων 5 εβδομάδων.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών ανωμαλιών που συσχετίζονται με τη χρήση της φλουοξετίνης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Ο υποκείμενος μηχανισμός είναι άγνωστος. Επί του συνόλου, τα δεδομένα υποδηλώνουν πως η συχνότητα που αντιστοιχεί στον κίνδυνο γέννησης ενός βρέφους με καρδιαγγειακή ανωμαλία όταν η μητέρα εκτέθηκε σε φλουοξετίνη είναι περίπου 2/100, σε σύγκριση με αναμενόμενη συχνότητα περίπου 1/100 για αυτού του είδους τις ανωμαλίες στο γενικό πληθυσμό.

Tα επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν πως η χρήση των SSRIs κατά την κύηση, ιδιαίτερα κατά το τελικό στάδιο της κύησης, είναι πιθανό να αυξήσει τον κίνδυνο επίμονης πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού (PPHN). Ο κίνδυνος που παρατηρήθηκε αφορούσε σε περίπου 5 περιστατικά ανά 1000 κυήσεις. Στο γενικό πληθυσμό, σημειώνονται 1 έως 2 περιστατικά PPHN ανά 1000 κυήσεις.

Επιπλέον, παρόλο που η φλουοξετίνη χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή, ιδιαίτερα κατά το τελικό στάδιο της κύησης ή λίγο πριν την έναρξη του τοκετού, επειδή έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά: ευερεθιστότητα, τρόμος, υποτονία, επίμονο κλάμα, δυσκολία θηλασμού ή ύπνου. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι ενδεικτικά είτε σεροτονινεργικών επιδράσεων ή συνδρόμου απόσυρσης. Ο χρόνος εμφάνισης και η διάρκεια αυτών των συμπτωμάτων ενδέχεται να σχετίζονται με τη μακρά ημιπερίοδο ζωής της φλουοξετίνης (4-6 ημέρες) και του ενεργού της μεταβολίτη, της νορ-φλουοξετίνης (4-16 ημέρες).

Θηλασμός

Είναι γνωστό ότι η φλουοξετίνη και ο μεταβολίτης της, νορφλουοξετίνη, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ανεπιθύμητα συμβάντα έχουν αναφερθεί σε νεογνά που θηλάζουν. Εάν η θεραπεία με φλουοξετίνη θεωρείται απαραίτητη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της γαλουχίας, αλλά εάν συνεχιστεί η γαλουχία, θα πρέπει να συνταγογραφείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση φλουοξετίνης.

Γονιμότητα

Τα δεδομένα από μελέτες σε ζώα έδειξαν πως η φλουοξετίνη μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (βλ. παράγραφο 5.3).

Οι αναφορές ανθρώπινων περιστατικών με μερικούς SSRIs έδειξαν πως η επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος είναι αναστρέψιμη. Δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι στιγμής επίπτωση στην ανθρώπινη γονιμότητα.

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

Η φλουοξετίνη έχει μηδενική ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν και έχει δειχθεί ότι η φλουοξετίνη δεν επηρεάζει τις ψυχοκινητικές επιδόσεις σε υγιείς εθελοντές, κάθε ψυχοδραστικό φάρμακο ενδέχεται να επηρεάσει την κρίση ή τις δεξιότητες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αποφεύγουν την οδήγηση των αυτοκινήτων ή το χειρισμό επικίνδυνων μηχανών, μέχρις ότου βεβαιωθούν επαρκώς ότι η απόδοσή τους δεν έχει επηρεαστεί.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

α) Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα 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 αγωγής και κατά κανόνα δεν οδηγούν σε διακοπή της.

β) Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Ο πίνακας που ακολουθεί περιέχει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία της φλουοξετίνης σε ενηλίκους και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κοινές με άλλων SSRIs.

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

Εκτίμηση συχνότητας εμφάνισης: Πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Πολύ συχνές** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** |  |  |
| *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος* | | | | | |
|  |  |  | Θρομβοπενία  Ουδετεροπενία  Λευκοπενία |  |  |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος* | | | | | |
|  |  |  | Αναφυλακτική αντίδραση  Ορονοσία |  |  |
| *Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος* | | | | | |
|  |  |  | Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης |  |  |
| *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης* | | | | | |
|  | Ελαττωμένη όρεξη1 |  | Υπονατριαιμία |  |  |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές* | | | | | |
| Αϋπνία2 | Άγχος  Νευρικότητα  Ανησυχία  Ένταση  Γενετήσια ορμή μειωμένη3  Διαταραχή ύπνου  Μη φυσιολογικά όνειρα4 | Αποπροσωποποίηση  Εξηρμένη συναισθηματική διάθεση  Ευφορική συναισθηματική διάθεση  Σκέψη μη φυσιολογική  Οργασμός ανώμαλος5  Τριγμός των δοντιών  Αυτοκτονικές σκέψεις και συμπεριφορά 6 | Υπομανία  Μανία  Ψευδαισθήσεις  Διέγερση  Επεισόδια πανικού Σύγχυση  Δυσφημία  Επιθετικότητα |  |  |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* | | | | | |
| Κεφαλαλγία | Διαταραχή στην προσοχή  Ζάλη  Δυσγευσία  Λήθαργος  Υπνηλία7  Τρόμος | Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα  Δυσκινησία  Αταξία  Διαταραχή ισορροπίας  Μυόκλωνος  Επηρεασμένη μνήμη | Σπασμοί  Ακαθησία  Στοματογλωσσικό σύνδρομο  Σύνδρομο σεροτονίνης |  |  |
| *Οφθαλμικές διαταραχές* | | | | | |
|  | Όραση θαμπή | Μυδρίαση |  |  |  |
| *Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου* | | | | | |
|  |  | Εμβοές |  |  |  |
| *Καρδιακές διαταραχές* | | | | | |
|  | Αίσθημα παλμών |  | Κοιλιακή αρρυθμία συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsade de pointes)  Παράταση του QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα |  |  |
| *Αγγειακές διαταραχές* | | | | | |
|  | Έξαψη8 | Υπόταση | Αγγειίτιδα  Αγγειοδιαστολή |  |  |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου* | | | | | |
|  | Χασμουρητό | Δύσπνοια  Επίσταξη | Φαρυγγίτιδα Πνευμονικά συμβάντα (φλεγμονώδεις διαδικασίες ποικίλης ιστοπαθολογίας και/ή ίνωσης)9 |  |  |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος* | | | | | |
| Διάρροια  Ναυτία | Έμετος Δυσπεψία  Ξηροστομία | Δυσφαγία Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα10 | Άλγος του οισοφάγου |  |  |
| *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων* | | | | | |
|  |  |  | Ιδιοσυγκρασιακή ηπατίτιδα |  |  |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* | | | | | |
|  | Εξάνθημα11  Κνίδωση  Κνησμός  Υπεριδρωσία | Αλωπεκία  Αυξημένη τάση εκχυμώσεων  Κρύος ιδρώτας | Αγγειοοίδημα  Εκχύμωση  Αντίδραση φωτοευαισθησίας  Πορφύρα  Πολύμορφο ερύθημα  Σύνδρομο Stevens-Johnson  Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) |  |  |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | | | | |
|  | Αρθραλγία | Μυικές δεσμιδώσεις | Μυαλγία |  |  |
| *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών* | | | | | |
|  | Συχνή ούρηση12 | Δυσουρία | Κατακράτηση ούρων Διαταραχή ούρησης |  |  |
| *Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού* | | | | | |
|  | Γυναικολογική αιμορραγία13  Στυτική δυσλειτουργία  Διαταραχή εκσπερμάτισης14 | Σεξουαλική δυσλειτουργία | Γαλακτόρροια  Υπερπρολακτιναιμία Πριαπισμός |  |  |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* | | | | | |
| Κόπωση15 | Αίσθηση εκνευρισμού  Ρίγη | Αίσθημα κακουχίας  Αίσθηση μη φυσιολογική  Αίσθηση ψυχρού  Αίσθηση θερμού | Αιμορραγία βλεννογόνου |  |  |
| *Παρακλινικές εξετάσεις* | | | | | |
|  | Σωματικό βάρος μειωμένο |  | Αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη γ-γλουταμύλ-τρανσφεράση |  |  |

1. Περιλαμβάνει ανορεξία
2. Περιλαμβάνει πολύ πρωϊνή αφύπνιση, αρχική αϋπνία, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου
3. Περιλαμβάνει απώλεια της γενετήσιας ορμής
4. Περιλαμβάνει εφιάλτες
5. Περιλαμβάνει ανοργασμία
6. Περιλαμβάνει ολοκληρωμένη αυτοκτονία, αυτοκτονική κατάθλιψη, εκούσιο αυτοτραυματισμό, ιδεασμό αυτοτραυματισμού, αυτοκτονική συμπεριφορά, αυτοκτονικό ιδεασμό, απόπειρα αυτοκτονίας, νοσηρές σκέψεις, συμπεριφορά αυτοτραυματισμού. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται στην υποκείμενη νόσο
7. Περιλαμβάνει υπερβολικό ύπνο, καταστολή
8. Περιλαμβάνει εξάψεις
9. Περιλαμβάνει ατελεκτασία, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα
10. Περιλαμβάνει πιο συχνά ουλορραγία, αιματέμεση, αιματοχεσία, αιμορραγία του ορθού, αιμορραγική διάρροια, μέλαινα και αιμορραγία γαστρικού έλκους
11. Περιλαμβάνει ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, κεγχροειδές ερύθρασμα, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, θυλακιώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, περιομφαλικό ερυθηματώδες εξάνθημα
12. Περιλαμβάνει πολλακιουρία
13. Περιλαμβάνει αιμορραγία από τον τράχηλο της μήτρας, δυσλειτουργία μήτρας, αιμορραγία μήτρας, αιμορραγία γεννητικών οργάνων, μηνομητρορραγία, μηνορραγία, μητρορραγία, πολυμηνόρροια, μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, αιμορραγία μήτρας, κολπική αιμορραγία
14. Περιλαμβάνει αποτυχία εκσπερμάτισης, δυσλειτουργία εκσπερμάτισης, πρόωρη εκσπερμάτιση, καθυστερημένη εκσπερμάτιση, παλίνδρομη εκσπερμάτιση
15. Περιλαμβάνει εξασθένηση

γ) Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση:*

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

*Οστικά κατάγματα:*

Οι επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες διεξάχθηκαν κυρίως σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω, δείχνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστικών καταγμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ΤΚΑ). Ο υποκείμενος μηχανισμός για αυτό τον κίνδυνο είναι άγνωστος.

*Συμπτώματα απόσυρσης με τη διακοπή της θεραπείας με φλουοξετίνη:* Η διακοπή της θεραπείας με φλουοξετίνη έχει συχνά ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπτωμάτων απόσυρσης. Οι αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί συχνότερα περιλαμβάνουν ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων αϋπνίας και έντονων ονείρων), εξασθένιση, διέγερση ή άγχος, ναυτία και/ ή έμετο, τρόμο και κεφαλαλγία. Γενικά, αυτά τα περιστατικά είναι ήπιας έως μέτριας έντασης και αυτοπεριοριζόμενα, όμως, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ ή παρατεταμένης χρονικής διάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4). Επομένως, όταν η αγωγή με τη φλουοξετίνη δεν είναι πλέον απαραίτητη, συνιστάται η προοδευτική διακοπή της θεραπείας με σταδιακή μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

δ) Παιδιατρικός πληθυσμός(βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν ειδικά ή με διαφορετική συχνότητα σε αυτόν τον πληθυσμό περιγράφονται παρακάτω. Οι συχνότητες για αυτά τα συμβάντα βασίζονται σε έκθεση στα πλαίσια παιδιατρικών κλινικών μελετών (n = 610).

Στις παιδιατρικές κλινικές μελέτες, αυτοκτονική συμπεριφορά (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις), εχθρότητα (τα συμβάντα που αναφέρθηκαν ήταν: οργή, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, διέγερση, σύνδρομο διέγερσης από ψυχοτρόπες ουσίες), μανιακές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων μανίας και υπομανίας (χωρίς να έχουν αναφερθεί προηγούμενα επεισόδια σε αυτούς τους ασθενείς) και επίσταξη, αναφέρθηκαν συχνά και παρατηρήθηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με εκείνα που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο.

Έχουν επίσης αναφερθεί μέσα από την κλινική χρήση μεμονωμένα περιστατικά επιβράδυνσης της αύξησης (βλ. παράγραφο 5.1).

Κατά τη διάρκεια παιδιατρικών κλινικών μελετών η αγωγή με τη φλουοξετίνη συσχετίστηκε με τη μείωση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης.

Έχουν επίσης αναφερθεί μέσα από κλινική χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς μεμονωμένα περιστατικά ανεπιθύμητων συμβάντων τα οποία ενδέχεται να υποδηλώνουν επιβράδυνση της σεξουαλικής ωρίμανσης ή σεξουαλική δυσλειτουργία (βλ. 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 οποιεσδήποτε 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**

Συμπτώματα

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 (συμπεριλαμβανομένων κομβικών και κοιλιακών αρρυθμιών) ή μεταβολών στο ΗΚΓ οι οποίες είναι ενδεικτικές παράτασης του QTc έως καρδιακή ανακοπή (συμπεριλαμβανομένων πολύ σπάνιων περιστατικών κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου -Torsade de Pointes-), αναπνευστική δυσλειτουργία και σημεία ενδεικτικά μεταβολής της κατάστασης του ΚΝΣ κυμαινόμενα από διέγερση έως κώμα. Μοιραίες εκβάσεις από υπερδοσολόγηση με μόνη τη φλουοξετίνη, ήταν εξαιρετικά σπάνιες.

Αντιμετώπιση

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

Η προκλητή διούρηση, η διάλυση, η αιμοκάθαρση, 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, σκεφτείτε 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 κατηγορία: εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, Κωδικός ATC: Ν06ΑΒ03

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.

*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 την Κλίμακα Εκτίμησης της Κατάθλιψης κατά Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale/HAM-D). Στις μελέτες αυτές, η φλουοξετίνη επέφερε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης (οριζόταν η κατά 50% ελάττωση στη βαθμολογία της κλίμακας HAM-D) και ύφεσης, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo).

*Δοσολογική ανταπόκριση:* Κατά τις μελέτες σταθερής δόσης οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη, η καμπύλη της δοσολογικής ανταπόκρισης είναι επίπεδη, γεγονός που υποδηλώνει πως δεν αναμένεται θεραπευτικό πλεονέκτημα με τη χρήση δόσεων που υπερβαίνουν τις συνιστώμενες. Εντούτοις, η κλινική εμπειρία καταδεικνύει πως η αύξηση της δόσης μπορεί να έχει κλινικό όφελος για ορισμένους ασθενείς.

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

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

Δύο κλινικές μελέτες-ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς που εκπληρούσαν 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 αποκλείσθηκαν. Στην πρώτη μελέτη, συνεχούς χορήγησης φλουοξετίνης, 20 mg ημερησίως για 6 εμμηνορρυσιακούς κύκλους, παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση στις πρωταρχικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας (ευερεθιστότητα, άγχος και δυσφορία). Στη δεύτερη μελέτη με διαλείπουσα χορήγηση (20 mg ημερησίως για 14 ημέρες) κατά την ωχρινοποιητική φάση για 3 εμμηνορρυσιακούς κύκλους, παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση στις πρωταρχικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας (σύμφωνα με τη βαθμολογία Σοβαρότητας στα Ενοχλήματα που καταγράφονται σε Ημερήσια Βάση – Daily Record of Severity of Problems). Εντούτοις, από αυτές τις μελέτες, οριστικά συμπεράσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και τη διάρκεια της αγωγής δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν.

*Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια (παιδιά και έφηβοι):* Έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 8 ετών και άνω σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Σε δύο βραχυχρόνιες μελέτες φάσης ΙΙΙ, καταδείχθηκε σημαντική υπεροχή της φλουοξετίνης, στη δόση των 20 mg, ως προς την αποτελεσματικότητα, όπως αυτή μετρήθηκε με τη μείωση της συνολικής βαθμολογίας στην κλίμακα Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) και στη βαθμολογία στην κλίμακα Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I), συγκριτικά με το placebo. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για μέτρια έως σοβαρή MDD (DSM-III ή DSM-IV) κατά τη διάρκεια τριών διαφορετικών αξιολογήσεων από τους θεράποντες παιδοψυχιάτρους. Η αποτελεσματικότητα των κλινικών μελετών της φλουοξετίνης ενδέχεται να εξαρτάται από την ένταξη σε αυτές ενός επιλεγμένου πληθυσμού ασθενών (ασθενείς που δεν ανένηψαν αυτόματα εντός χρονικής περιόδου 3-5 εβδομάδων και στους οποίους η κατάθλιψη επέμεινε παρά τη σημαντική μέριμνα που τους δόθηκε). Υπάρχουν περιορισμένα μόνο στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για χρονικό διάστημα πέραν των 9 εβδομάδων. Σε γενικές γραμμές η αποτελεσματικότητα της φλουοξετίνης ήταν μέτρια. Τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης (το πρωτογενές τελικό σημείο, οριζόμενο ως μείωση στη βαθμολογία CDRS-R κατά 30%) κατέδειξαν μία στατιστικά σημαντική διαφορά σε μία εκ των δύο μελετών φάσης ΙΙΙ (58% για τη φλουοξετίνη έναντι 32% για το placebo, P = 0,013 και 65% για τη φλουοξετίνη έναντι 54% για το placebo, P = 0,093). Σε αυτές τις δύο μελέτες, η μέση απόλυτη μεταβολή στο CDRS-R από την αρχή της μελέτης έως το τελικό σημείο ήταν 20 για τη φλουοξετίνη έναντι 11 για το placebo, P = 0,002 και 22 για τη φλουοξετίνη έναντι 15 για το placebo, P <0,001.

*Επιδράσεις στην αύξηση (παιδιά και έφηβοι), βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8:*

Έπειτα από 19 εβδομάδες θεραπείας, οι παιδιατρικοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φλουοξετίνη στα πλαίσια μιας κλινικής δοκιμής, αύξησαν το ύψος τους κατά μέσο όρο κατά 1,1 εκατοστά λιγότερο (p=0,004) και το βάρος τους κατά 1,1 kg λιγότερο (p=0,008) σε σύγκριση με τα άτομα που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Σε μια αναδρομική, με εξομοίωση ελεγχόμενη μελέτη παρατήρησης με μέση έκθεση στη φλουοξετίνη 1,8 έτη, τα παιδιατρικά υποκείμενα που έλαβαν αγωγή φλουοξετίνης δεν εμφάνισαν διαφορά ως προς την αύξηση διορθωμένη βάσει της αναμενόμενης αύξησης του ύψους από την εξομοιούμενη ομάδα ελέγχου στην οποία δεν χορηγήθηκε η θεραπεία (0,0 εκατοστά, p=0,9673).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Απορρόφηση*

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

*Κατανομή*

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

*Βιομετασχηματισμός*

Η φλουοξετίνη έχει μία μη-γραμμική φαρμακοκινητική εικόνα με φαινόμενο πρώτης διόδου από το ήπαρ. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται γενικά 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 (απομεθυλο - 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 κύρια οδός απέκκρισης (περίπου 60%) είναι δια των νεφρών. Η φλουοξετίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

*Πληθυσμοί που διατρέχουν κίνδυνο*

*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 που παρατηρείται στους έφηβους και η μέση συγκέντρωση της νορφλουοξετίνης είναι 1,5 φορές υψηλότερη. Οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα εξαρτώνται από το σωματικό βάρος και είναι υψηλότερες στα παιδιά με χαμηλότερο σωματικό βάρος (βλ. παράγραφο 4.2). Όπως ισχύει στους ενήλικες, η φλουοξετίνη και η νορφλουοξετίνη υφίστανται εκτεταμένη συσσώρευση έπειτα από πολλαπλή από του στόματος δοσολόγηση. Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης επιτεύχθηκαν εντός 3 έως 4 εβδομάδων με ημερήσια δοσολόγηση.

*Ηπατική ανεπάρκεια:*

Σε περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας (αλκοολική κίρρωση), οι ημιπερίοδοι ζωής της φλουοξετίνης και της νορφλουοξετίνης, αυξήθηκαν σε 7 και 12 ημέρες, αντίστοιχα. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων ή με μικρότερη συχνότητα λήψης της δόσης.

*Νεφρική ανεπάρκεια:*

Μετά την εφάπαξ χορήγηση φλουοξετίνης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή πλήρη (ανουρία) νεφρική ανεπάρκεια, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες με εκείνες σε υγιείς εθελοντές. Εντούτοις, με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση ενδέχεται να παρατηρηθεί μία αύξηση των σταθεροποιημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια.**

Δεν υπάρχουν στοιχεία καρκινογένεσης ή εμφάνισης μεταλλάξεων, τόσο σε μελέτες *in vitro* όσο και σε μελέτες με πειραματόζωα.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Κατά τη διάρκεια μίας μελέτης τοξικότητας σε νεαρή ηλικία η οποία πραγματοποιήθηκε σε CD αρουραίους, η χορήγηση δόσης υδροχλωρικής φλουοξετίνης ίσης με 30 mg/kg/ημέρα κατά τις ημέρες 21 έως 90 μετά από τη γέννηση είχε ως αποτέλεσμα μη αναστρέψιμη εκφύλιση και νέκρωση των όρχεων, κενοτοπιώδη εκφύλιση του επιθηλίου της επιδιδυμίδας, έλλειψη ωρίμανσης και δραστηριότητας του θηλυκού αναπαραγωγικού συστήματος και μειωμένη γονιμότητα. Σημειώθηκε μείωση της σεξουαλικής ωρίμανσης στα αρσενικά (10 και 30 mg/kg/ημέρα) και στα θηλυκά (30 mg/kg/ημέρα). Η σημασία των ευρημάτων αυτών στον άνθρωπο είναι άγνωστη. Σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε δόση 30 mg/kg παρατηρήθηκε επίσης μείωση του μήκους των μηριαίων οστών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, και εκφύλιση, νέκρωση και αναγέννηση των σκελετικών μυών. Στη δόση των 10 mg/kg/ημέρα τα επίπεδα του πλάσματος που επιτεύχθηκαν στα ζώα ήταν περίπου 0,8 έως 8,8 φορές (φλουοξετίνη) και 3,6 έως 23,2 φορές (νορφλουοξετίνη) μεγαλύτερα των επιπέδων που παρατηρούνται συνήθως στους παιδιατρικούς ασθενείς. Στη δόση των 3 mg/kg/ημέρα τα επίπεδα του πλάσματος που επιτεύχθηκαν στα ζώα ήταν περίπου 0,04 έως 0,5 φορές (φλουοξετίνη) και 0,3 έως 2,1 φορές (νορφλουοξετίνη) μεγαλύτερα των επιπέδων που παρατηρούνται συνήθως στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Υπάρχουν ενδείξεις μέσα από μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε νεαρά ποντίκια για το γεγονός πως η αναστολή του μεταφορέα της σεροτονίνης παρεμποδίζει την αύξηση του οστού. Το εύρημα αυτό δείχνει να υποστηρίζεται από τα κλινικά ευρήματα. Η αναστρεψιμότητα της επίδρασης αυτής δεν έχει τεκμηριωθεί.

Μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε νεαρούς ποντικούς (στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή για τις ημέρες 4 έως 21 μετά τη γέννηση) κατέδειξε πως η αναστολή του μεταφορέα της σεροτονίνης είχε μακράς διάρκειας επιδράσεις στη συμπεριφορά των ποντικών. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την αναστρεψιμότητα αυτής της επίδρασης. Η κλινική συσχέτιση του ευρήματος αυτού δεν έχει τεκμηριωθεί.

Μελέτες σε ενήλικα ζώα

Σε μια μελέτη αναπαραγωγής 2 γενεών, η φλουοξετίνη δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρωμα ή τη γονιμότητα των αρουραίων, δεν ήταν τερατογόνος και δεν επηρέασε την αύξηση, την ανάπτυξη ή τις αναπαραγωγικές παραμέτρους των απογόνων. Οι συγκεντρώσεις στη διατροφή αντιστοιχούσαν σε δόσεις περίπου ισοδύναμες με 1,5, 3,9 και 9,7 mg φλουοξετίνης/kg σωματικού βάρους. Στα αρσενικά ποντίκια που έλαβαν καθημερινή αγωγή φλουοξετίνης μέσω της διατροφής επί 3 μήνες σε δόση που αντιστοιχούσε περίπου σε 31 mg/kg, δείχθηκε μείωση στο βάρος των όρχεων και υποσπερματογένεση. Ωστόσο, το συγκεκριμένο δοσολογικό επίπεδο υπερέβαινε τη μέγιστη ανεκτή δόση καθώς παρατηρήθηκαν σημαντικά σημεία τοξικότητας.

1. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη

Άμυλο αραβοσίτου

Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο

Τάλκης

Μαγνήσιο στεατικό

*Χρωστικές Καψακίου*

Κυανό (E133)

Κίτρινο κινολίνης (E104)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Ινδικοκαρμίνιο (Ε132)

Ερυθροσίνη (Ε127)

*Συστατικά Καψακίου*

Νάτριο λαουρυλοθειϊκό

Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο

Ζελατίνη

*Μελάνη εντύπωσης*

Κόμμεα λάκκας

Προπυλενογλυκόλη

Αμμωνίου υδροξείδιο

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

**6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των25ºC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με βιδωτά πώματα πολυπροπυλενίου (με βάτα πίεσης) που περιέχουν 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 και 100 καψάκια, σκληρά.

Κυψέλες (blisters) από PVC/PVDC/Al που περιέχουν 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 και 100 καψάκια, σκληρά.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση

1. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Δικαιούχος Προϊόντος:**

**Generics [UK] Ltd trading as Mylan,** Station Close, Potters Bar Hertfordshire, EN61 TL, Αγγλία

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:**

**Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Λ.** Βουλιαγμένης 577Α, Αργυρούπολη 164 51, Αθήνα,

Τηλ: 210-9936410

**8 ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Fluoxetine/Generics 20 mg: 53973/21-08-2008

1. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΈΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2-4-99

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21-8-08

**10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**