

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fluoxin 20 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține fluoxetină 20 mg sub formă de clorhidrat de fluoxetină 22,36 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase tari nr. 4, cu corp albastru deschis (L 900) opac și capac albastru închis (L 830) opac, care conțin o pulbere omogenă de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Episoade de depresie majoră;
- Tulburare obsesiv-compulsivă;
- Bulimie nervoasă, ca tratament complementar psihoterapiei, pentru reducerea consumului compulsiv de alimente și a provocării purgației.

Fluoxin este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Fluoxin este indicat doar la adulți, pentru administrare orală.

Doze

Episoade de depresie majoră

Adulți și vârstnici

Doza recomandată este de 20-60 mg fluoxetină pe zi. Doza inițială recomandată este de 20 mg fluoxetină pe zi. Dozele vor fi revizuite și ajustate, dacă este necesar, la 3-4 săptămâni de la inițierea tratamentului precum și, ulterior, conform evaluării clinice.

Cu toate că la doze mai mari de 20 mg fluoxetină pe zi există o creștere a riscului de reacții adverse, la unii pacienți care nu au răspuns la tratament, doza poate fi crescută gradat, până la maxim 60 mg fluoxetină pe zi (vezi pct. 5.1). Ajustarea dozelor trebuie efectuată cu atenție, pe baza evaluării clinice individuale, sub strictă supraveghere medicală, astfel încât tratamentul să fie menținut la doza minimă eficace.

Tratamentul antidepresiv trebuie urmat pentru o perioadă de cel puțin 6 luni, pentru a asigura dispariția completă a simptomatologiei.

Tulburare obsesiv-compulsivă

Adulți și vârstnici

Doza recomandată este de 20 mg fluoxetină pe zi. În lipsa răspunsului terapeutic, după două săptămâni de tratament, doza poate fi crescută gradat, până la maxim 60 mg fluoxetină pe zi, dar riscul reacțiilor adverse este mai mare. În absența ameliorării simptomatologiei după 10 săptămâni, tratamentul cu fluoxetină trebuie reevaluat. În cazul unui răspuns terapeutic favorabil, tratamentul poate fi continuat cu o doză ajustată individual.

Cu toate că studiile clinice efectuate nu au putut preciza durata optimă a tratamentului și având în vedere că tulburarea obsesiv-compulsivă este o afecțiune cronică, se recomandă continuarea tratamentului peste 10 săptămâni, la pacienții care au răspuns la tratament.

Ajustarea dozelor trebuie efectuată cu atenție, sub strictă supraveghere medicală, pentru fiecare caz în parte, astfel încât să se asigure menținerea tratamentului la doza minimă eficientă. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic. Eficacitatea tratamentului cu fluoxetină, de lungă durată (peste 24 săptămâni), nu a fost demonstrată în cazul tulburării obsesiv-compulsive.

Bulimie nervoasă

Adulți și vârstnici

Doza recomandată este de 60 mg fluoxetină pe zi. În cazul tratamentului bulimiei nervoase cu fluoxetină, eficacitatea terapeutică pe termen lung (peste 3 luni), nu a fost demonstrată.

Toate indicațiile

Adulți

Doza recomandată poate fi crescută sau scăzută. Dozele mai mari de 80 mg fluoxetină pe zi nu au fost evaluate sistematic.

Doza recomandată de fluoxetină poate fi administrată în priză unică sau divizată, în mai multe prize, cu sau fără alimente.

După oprirea tratamentului, substanța activă și metabolitul său activ persistă în organism timp de săptămâni, fapt care trebuie avut în vedere atât la inițierea cât și la întreruperea tratamentului.

Trebuie evitată întreruperea bruscă a administrării fluoxetinei. Dozele se vor reduce treptat, în cursul a 1-2 săptămâni, pentru a diminua riscul sindromului de întrerupere. Dacă apar semne ale sindromului de întrerupere, ca urmare a reducerii dozelor sau a opririi tratamentului, se va relua administrarea ultimei doze administrate anterior. Se va continua reducerea dozelor, dar mai gradat. (Vezi pct. 4.4.)

Copii și adolescenți

Utilizarea fluoxetinei la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu este recomandată, deoarece pentru această grupă de vârstă, siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost determinate.

Vârstnici

Se recomandă prudență în cazul creșterii dozelor; doza zilnică nu va depăși, în general, 40 mg fluoxetină. Doza maximă recomandată este de 60 mg fluoxetină pe zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau cu boli asociate

La pacienții cu insuficiență hepatică, cu boli asociate (vezi pct. 5.2) sau la cei tratați concomitent cu alte medicamente (vezi pct. 4.5) trebuie luată în considerare scăderea dozei de fluoxetină sau creșterea intervalului dintre doze (de exemplu, o doză de 20 mg fluoxetină administrată o dată la două zile).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la fluoxetină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tratament concomitent cu inhibitori ai monoaminoxidazei (inhibitor MAO).
Au fost raportate cazuri grave sau chiar letale la pacienții tratați cu un ISRS (Inhibitor Selectiv al Recaptării Serotoninei) concomitent cu un inhibitor MAO, precum și la pacienți care, după ce au întrerupt tratamentul cu un ISRS au început tratamentul cu un inhibitor MAO. Tratamentul cu fluoxetină va fi inițiat doar la 2 săptămâni de la întreruperea unui tratament cu un inhibitor

MAO nereversibil (de exemplu selegilină) sau a doua zi după întreruperea tratamentului cu un inhibitor MAO reversibil (de exemplu moclobemidă).

Unii pacienți au prezentat manifestări specifice sindromului serotoninergic (care poate fi diagnosticat ca sindrom neuroleptic malign, datorită asemănărilor). Simptomele includ: hipertermie, rigiditate, mioclonii, instabilitate vegetativă cu posibile fluctuații rapide ale semnelor vitale, modificări ale stării psihice cu confuzie, iritabilitate și agitație extremă, care pot progresa către delir și comă. În consecință, este contraindicată asocierea fluoxetinei cu un medicament care conține inhibitor MAO. După întreruperea tratamentului cu fluoxetină și înainte de inițierea tratamentului cu un inhibitor MAO ireversibil (de exemplu, selegilină), trebuie să treacă un interval de cel puțin 5 săptămâni. Dacă fluoxetina a fost prescrisă în tratament de lungă durată și/sau în doză mare, trebuie luat în considerare un interval mai mare înainte de inițierea tratamentului cu un inhibitor MAO.

Administrarea concomitentă a fluoxetinei cu un inhibitor MAO reversibil (de exemplu moclobemidă) nu este recomandată. Ca urmare, tratamentul cu fluoxetină poate fi inițiat la o zi după întreruperea tratamentului cu un IMAO reversibil.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Fluoxetina nu trebuie utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. În studiile clinice s-au observat comportamente legate de suicid (tentative de suicid sau idei de suicid) și ostilitate (comportament dominant de opoziție și agresivitate și furie), mai frecvent în rândul copiilor și adolescenților tratați cu antidepresive decât în rândul celor cărora li s-a administrat placebo. Dacă, cu toate acestea, se ia decizia de efectuare a tratamentului, pe baza nevoii clinice, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, pentru observarea promptă a apariției simptomelor de suicid. În plus, lipsesc datele despre siguranța administrării pe termen îndelungat la copii și adolescenți, referitoare la creștere, maturizare, dezvoltare cognitivă și comportamentală (vezi pct 5.3.).

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate evenimente anafilactoide, erupții cutanate tranzitorii și anumite reacții sistemice progresive, uneori grave (cu afectare cutanată, renală, hepatică sau pulmonară). La apariția erupției cutanate tranzitorii sau a altor manifestări de hipersensibilitate, pentru care nu se poate identifica o altă cauză, administrarea de fluoxetină trebuie întreruptă.

Convulsii

Convulsiile constituie un risc potențial al medicamentelor antidepresive. În consecință, similar altor antidepresive, tratamentul cu fluoxetină trebuie inițiat cu precauție la pacienții cu crize convulsive în antecedente. Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar convulsii sau frecvența convulsiilor crește.

Administrarea de fluoxetină trebuie evitată la pacienții cu afecțiuni convulsivante.

Administrarea de fluoxetină se va evita la pacienții cu epilepsie instabilă și se impune supravegherea atentă a pacienților cu epilepsie controlată terapeutic.

Manie

Antidepresivele se vor utiliza cu precauție la pacienții cu antecedente de manie sau hipomanie. Similar oricărui alt antidepresiv, administrarea fluoxetinei se va întrerupe la pacienții care intră într-o fază maniacală.

Insuficiența renală și insuficiența hepatică

Fluoxetina este metabolizată hepatic în proporție mare și este excretată renal. La pacienții cu afectare hepatică severă se recomandă o doză mai mică de 20 mg fluoxetină pe zi sau creșterea intervalului dintre doze, de exemplu administrarea a 20 mg fluoxetină pe zi, o dată la 2 zile.

După administrarea a 20 mg fluoxetină pe zi, timp de 2 luni, la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 10 ml/min), care necesitau dializă, concentrațiile plasmatice ale fluoxetinei sau norfluoxetinei au fost aceleași ca și la subiecții cu funcție renală normală.

Tamoxifen

Fluoxetina, un inhibitor potent al CYP2D6, poate determina concentrații reduse de endoxifen, unul dintre cei mai importanți metabolizi activi ai tamoxifenului. Prin urmare, fluoxetina trebuie evitată, pe cât posibil, în timpul tratamentului cu tamoxifen (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni cardiace

Datele din literatură obținute în urma unui studiu dublu orb realizat la 312 pacienți la care s-a administrat fluoxetină și cărora li s-a efectuat ECG, nu au demonstrat apariția tulburărilor de conducere, care să determine bloc atrio-ventricular. Totuși, experiența clinică în ceea ce privește afecțiunile cardiace acute, este limitată. În consecință, este indicată prudență la administrarea de fluoxetină în aceste condiții.

Scăderea în greutate

Pacienții tratați cu fluoxetină pot prezenta scădere în greutate, de regulă proporțional cu greutatea inițială. În studiile clinice efectuate la pacienții cu depresie, scăderea în greutate a subiecților normoponderali a fost considerată, în general, nesemnificativă.

Diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat, administrarea de ISRS poate să modifice controlul glicemiei. În timpul tratamentului cu fluoxetină au fost raportate hipoglicemii, iar după întreruperea medicamentului au fost raportate hiperglicemii. În consecință, ajustarea dozelor de insulină și/sau medicamente antidiabetice orale poate fi necesară

Suicid/ideație suicidară sau agravare a stării clinice

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unor semne consistente de remisiune. Dată fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Alte afecțiuni psihice pentru care Fluoxin este prescris pot fi, de asemenea, asociate cu un risc crescut de evenimente legate de suicid. În plus, aceste afecțiuni pot apărea împreună cu tulburare depresivă majoră. Prin urmare aceleași precauții, ar trebui să fie respectate în cazul tratării pacienților cu alte tulburări psihiatrice ca și în tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră,

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei cu manifestări semnificative de ideație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideație suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a anumitor studii clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive comparativ cu placebo la pacienți cu vârsta sub 25 de ani.

Terapia medicamentoasă a pacienților, și mai ales a celor aflați în situație de risc accentuat, trebuie să fie însoțită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienților (și celor care îi îngrijesc) trebuie să li se atragă atenția cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideații cu tentă de suicid precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

Acatizia/agitația psihomotorie

Utilizarea fluoxetinei a fost asociată cu instalarea acatiziei, caracterizată printr-o percepție subiectivă ca o stare neplăcută sau supărătoare și prin nevoia de mișcare, însoțită adesea de incapacitatea de a sta liniștit, așezat sau în picioare. Acest lucru poate să apară, cel mai probabil, în primele săptămâni de tratament. La pacienții care prezintă aceste simptome, creșterea dozei de fluoxetină poate fi nocivă.

Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului

Simptomele de întrerupere la oprirea tratamentului sunt frecvente, în special dacă întreruperea tratamentului se face brusc (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, evenimentele adverse observate la întreruperea tratamentului au apărut la aproximativ 60% dintre pacienții din ambele grupuri, fluoxetină și placebo. Dintre aceste evenimente adverse, 17% din grupul fluoxetină și 12% din grupul placebo au fost severe.

Riscul de apariție al simptomelor de întrerupere poate depinde de mai mulți factori, incluzând durata tratamentului, doza administrată și ritmul de scădere a dozei. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt amețeli, tulburări senzoriale (incluzând parestezia), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise intense), astenie, agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor și cefalee. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși, la unii pacienți, pot avea o intensitate severă. Simptomele apar, de obicei, în primele zile după întreruperea tratamentului. În general, aceste simptome sunt autolimitate și dispar, de obicei, în aproximativ 2 săptămâni, dar la unii pacienți pot dura 2-3 luni sau mai mult.

În consecință se recomandă ca întreruperea tratamentului cu fluoxetină să se facă gradat, pe o perioadă de cel puțin una sau două săptămâni, în funcție de necesitățile pacientului. (vezi, de asemenea, pct. 4.2).

Hemoragie

În general, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) pot provoca hemoragii cutanate cum sunt echimozele sau purpura. În cursul tratamentului cu fluoxetină au fost raportate echimoze ca și evenimente inconstante. Au fost raportate rar alte manifestări hemoragice (de exemplu hemoragii genitale, gastrointestinale sau alte sângerări cutanate sau mucoase). Se recomandă prudență la pacienții tratați cu ISRS, îndeosebi dacă se administrează concomitent medicamente care afectează funcția trombocitară (de exemplu, antipsihotice atipice cum sunt clozapină, fenotiazină, majoritatea antidepressivelor triciclice, acid acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene), precum și la pacienții cu antecedente hemoragice.

Terapie electroconvulsivantă (TEC)

Au existat raportări rare, cu privire la prelungirea crizelor convulsive la pacienții tratați cu fluoxetină cărora li s-au efectuat electroșocuri, concomitent. Se recomandă prudență în aceste cazuri.

Hypericum perforatum (sunătoare)

Similar altor ISRS, pot să apară interacțiuni farmacodinamice între fluoxetină și preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), care pot să determine potențarea efectelor serotoninergice, determinând apariția sindromului serotoninergic.

Sindrom serotoninergic

Sindromul serotoninergic sau evenimente de tipul sindromului neuroleptic malign au fost raportate rar în timpul tratamentului cu fluoxetină și, în special, în cazul asocierii cu alte medicamente serotoninergice (printre care L-triptofanul) și/sau cu medicamente neuroleptice. Aceste sindroame pot pune în pericol viața și, în consecință, tratamentul cu fluoxetină trebuie întrerupt în cazul apariției simptomatologiei (simptome incluzând hipertermie, rigiditate, mioclonii, instabilitate vegetativă cu posibile fluctuații rapide ale semnelor vitale, modificări ale stării psihice cu confuzie, iritabilitate și agitație extremă, care pot progresa către delir și comă) și trebuie inițiat tratamentul simptomatic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Atunci când se iau în considerare interacțiunile medicamentoase farmacodinamice sau farmacocinetice, trebuie avut în vedere timpul de înjumătățire prin eliminare lung al fluoxetinei (vezi pct. 5.2).

Inhibitorii de monoaminoxidază (MAO)

S-au raportat reacții adverse, uneori letale, la pacienții tratați cu ISRS în asociere cu antidepressive care conțin inhibitori MAO, inclusiv inhibitorul MAO ireversibil (selegilină) și inhibitorul MAO reversibil

(moclobemidă), precum și la bolnavii care au întrerupt recent tratamentul cu un ISRS și au început un tratament cu inhibitor MAO.

Fluoxetina nu trebuie administrată concomitent cu un inhibitor MAO sau în decurs de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu un inhibitor MAO. După întreruperea tratamentului cu fluoxetină și înainte de începerea tratamentului cu un inhibitor MAO trebuie să treacă un interval de cel puțin 5 săptămâni. Dacă fluoxetina a fost prescrisă în tratament de lungă durată și/sau în doză mare, este necesar un interval mai mare.

Fenitoină

-La administrarea concomitentă a fenitoinii cu fluoxetină au fost observate modificări ale valorilor plasmatiche. În unele cazuri, au avut loc fenomene de toxicitate. Ca urmare este necesară monitorizarea clinică a pacientului și determinarea concentrațiilor plasmatiche ale fenitoinii.

Medicamente serotonergice

Administrarea concomitentă a fluoxetinei cu medicamente serotonergice (de exemplu tramadol, triptani) poate determina creșterea efectelor serotonergice. Utilizarea concomitentă a triptanilor determină un risc suplimentar de hipertensiune arterială și de vasoconstricție arterială coronariană.

Litiu și triptofan

Au fost raportate sindroame serotonergice atunci când se asociază ISRS cu litiu sau triptofan. În consecință, utilizarea concomitentă a fluoxetinei cu aceste medicamente trebuie făcută cu prudență. În cazul asocierii fluoxetinei cu litiu este necesară o monitorizare mai atentă și mai frecventă a pacientului.

Medicamente metabolizate prin intermediul CYP2D6

Deoarece metabolizarea fluoxetinei (ca și aceea a antidepressivelor triciclice și a altor antidepressive cu selectivitate pentru serotonină) implică CYP2D6, asocierea de medicamente care sunt metabolizate de către această enzimă poate fi cauză de interacțiuni. Tratamentul concomitent cu medicamente astfel metabolizate, care au un indice terapeutic mic (cum ar fi flecainida, encainida, vinblastina, carbamazepina și antidepressivele triciclice) trebuie inițiat și ajustat la limita inferioară a dozajului. Această recomandare se aplică și în cazul în care fluoxetina a fost administrată în cursul celor 5 săptămâni anterioare.

Tamoxifen

În literatura de specialitate au fost raportate interacțiuni farmacocinetice între inhibitorii CYP2D6 și tamoxifen, arătând o reducere de 65-75% a concentrațiilor plasmatiche de endoxifen, unul dintre formele cele mai active de tamoxifen. În unele studii la utilizarea concomitentă a unor antidepressive ISRS a fost raportată eficacitate redusă de tamoxifen. Luând în considerare că efectul redus de tamoxifen nu poate fi exclus, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2D6 (inclusiv fluoxetină) trebuie evitată, pe cât este posibil (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente cu activitate asupra SNC

În cazul administrării concomitente au fost raportate creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale carbamazepinei, haloperidolului, clozapinei, diazepamului, alprazolamului și fenitoinii. În unele cazuri au apărut fenomene de toxicitate.

Anticoagulante orale

Au fost raportate modificări inconstante ale efectelor anticoagulante (modificări ale valorilor investigațiilor diagnostice și/sau semne și simptome clinice), atunci când fluoxetina se asociază cu anticoagulantele orale. La pacienții tratați cu warfarină este necesară monitorizarea atentă a coagulării la începerea sau întreruperea tratamentului cu fluoxetină (vezi pct. 4.4).

Terapie electroconvulsivantă (TEC)

Au existat raportări rare, cu privire la prelungirea crizelor convulsive la pacienții tratați cu fluoxetină cărora li s-au efectuat electroșocuri, concomitent. Se recomandă prudență în aceste cazuri.

Alcool etilic

Conform datelor obținute din studiile clinice, fluoxetina nu crește concentrațiile plasmatice și efectele alcoolului etilic. Totuși, asocierea cu băuturi alcoolice nu este recomandată în timpul tratamentului cu un ISRS.

Sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Similar altor ISRS, pot să apară interacțiuni farmacodinamice între fluoxetină și preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), care pot să determine creșterea reacțiilor adverse.

4.6 Fertilitatea, Sarcina și alăptarea

Date epidemiologice au sugerat faptul că utilizarea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) în sarcină, în special în ultima parte a acesteia, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare persistente la nou-născut (HAPPN). Riscul constatat a fost de aproximativ 5 cazuri la 1000 de sarcini. În populația generală, apar 1-2 cazuri de HAPPN la 1000 de sarcini.

Sarcină

Unele studii epidemiologice sugerează un risc crescut de defecte cardiovasculare asociate cu utilizarea de fluoxetină în timpul primului trimestru. Mecanismul este necunoscut. În general, datele sugerează că riscul de a avea un copil cu un defect cardiovascular în urma expunerii fluoxetină maternă este de 2/100, comparativ cu o rată de așteptat pentru astfel de defecte de aproximativ 1/100 din populația generală.

Fluoxetina poate fi utilizată în timpul sarcinii, dar este necesară prudență, în special în timpul ultimului trimestru de sarcină sau imediat înaintea delivrenței, datorită următoarelor manifestări care au fost raportate la nou-născuți: iritabilitate, tremor, hipotonie, plâns persistent, dificultăți la supt și tulburări ale somnului.

Aceste simptome pot fi un semn al efectelor serotoninergice sau ale unui sindrom de întrerupere.

Întârzierea apariției sau durata simptomatologiei sunt atribuibile timpului de înjumătățire prin eliminare lung al fluoxetinei (4-6 zile) și a metabolitului său activ, norfluoxetina (4-16 zile).

În concluzie, fluoxetina se va administra în timpul sarcinii doar atunci când este absolut necesar, după evaluarea raportului beneficiu terapeutic matern/risc potențial la nou-născut.

Alăptare

Se cunoaște faptul că fluoxetina și metabolitul său activ, norfluoxetina, se excretă în laptele matern. S-au raportat evenimente adverse asupra sugarilor alăptați de mame tratate cu fluoxetină. Dacă tratamentul cu fluoxetină este considerat necesar, trebuie luată în considerare întreruperea alăptării. Totuși, dacă alăptarea continuă, se va prescrie doza minimă eficace de fluoxetină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deși s-a demonstrat că fluoxetina nu afectează performanța psihomotorie la voluntarii sănătoși, orice medicament psihoactiv poate tulbura judecata și performanța. Pacienții trebuie atenționați să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje sau să lucreze în condiții potențial periculoase, până când nu sunt cunoscute efectele individuale ale fluoxetinei.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu fluoxetină au fost cefalee, greață, insomnie, oboseală și diaree.

Intensitatea și frecvența reacțiilor adverse pot să scadă odată cu continuarea tratamentului și, în general, nu conduc la întreruperea medicației.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de severitate și frecvență, astfel:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10000$, inclusiv cazurile izolate

Cu frecvență necunoscută.

Reacțiile adverse prezentate au fost observate în studiile clinice (n = 9297) și din raportările spontane. Unele dintre aceste reacții adverse sunt comune cu alte ISRS.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacție anafilactoidă, reacție de tip boala serului.

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: secreție insuficientă a hormonului antidiuretic

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: scăderea apetitului (incluzând anorexie)

Rare: hiponatremia (natremie sub 110 mol/l)

Tulburări psihice

Foarte frecvente: insomnie

Frecvente: anxietate, nervozitate, neliniște, stres, scăderea libidoului (pierderea libidoului), tulburări de somn, vise anormale (incluzând coșmar)

Mai puțin frecvente: depersonalizare, stare de spirit crescut, euforie, tulburări de concentrare și de gândire, disfuncție sexuală (ejaculare întârziată sau absentă, lipsa orgasmului), bruxism

Rare: hipomanie, manie, halucinații, agitație, atacuri de panică

Cu frecvență necunoscută: idei și comportament suicidar (aceste simptome pot să se datoreze bolii de bază), confuzie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Frecvente: tulburări de concentrare, amețeli, disgeuzie, letargie, somnolență (incluzând hipersomnie, sedare), tremor

Mai puțin frecvente: convulsii, neliniște psihomotorie/acatizie, sindrom Buccoglossal

Cu frecvență necunoscută: sindrom serotoninergic

Tulburări oculare

Frecvente: vedere încețoșată

Mai puțin frecvente: midriază

Tulburări cardiace

Frecvente: palpitații.

Tulburări vasculare

Frecvente: înroșire (incluzând bufeuri).

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială.
Rare: vasculită, vasodilatație.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: căscat.
Mai puțin frecvente: dispnee.
Rare: faringită.
Cu frecvență necunoscută: evenimente pulmonare (incluzând procese inflamatorii de histopatologie nespecifică și/sau fibroză), epistaxis.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: diaree, greață.
Frecvente: vărsături, dispepsie, xerostomie.
Mai puțin frecvente: disfagie.
Rare: durere esofagiană.
Cu frecvență necunoscută: hemoragii gastro-intestinale.

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: Foarte rar au fost raportate cazuri de hepatită idiosincrazică.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate (incluzând eriteme, erupții cutanate exfoliative, erupții cutanate la căldură, erupții cutanate, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate generalizate, erupții cutanate maculare, erupții macular-papulare, erupții cutanate morbilliforme, erupții cutanate papulare, erupții pruriginoase, erupții cutanate veziculare, eriteme ombilicale), urticarie, prurit, hiperhidroză.
Mai puțin frecvente: alopecie, tendințe crescute la echimoză, transpirații.
Rare: edem angioneurotic, echimoze, fotosensibilitate, purpură.
Cu frecvență necunoscută: eritem polimorf care pot progresa la sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv și osos

Frecvente: artralгии.
Mai puțin frecvente: spasme musculare.
Cu frecvență necunoscută: mialгии.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: urinare frecventă.
Mai puțin frecvente: disurie.
Rare: retenție urinară.
Cu frecvență necunoscută: tulburări de micțiune.

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului

Frecvente: hemoragii genitale (incluzând hemoragie col uterin, disfuncție uterină, hemoragie uterină, hemoragie genitală, menometroragie, menoragie, metroragie, polimenoree, hemoragie post-menopauză, hemoragii uterine, hemoragii vaginale), disfuncție erectilă, tulburare de ejaculare

	(incluzând eșec la ejaculare, disfuncție la ejaculare, ejaculare prematură, ejaculare întârziată, ejaculare retrograd).
Mai puțin frecvente:	disfuncție sexuală.
Rare:	galactoree.
Cu frecvență necunoscută:	priapism.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente:	epuizare (incluzând astenie).
Frecvente:	senzație de nervozitate, frisoane.
Mai puțin frecvente:	indispoziție, senzații anormale, senzație de frig, senzație de cald.
Cu frecvență necunoscută:	hemoragii cutaneo-mucoase.

Investigații diagnostice

Frecvente:	scădere în greutate.
Cu frecvență necunoscută:	valori anormale ale testelor funcției hepatice.

În timpul sau la scurt timp după încetarea tratamentului cu fluoxetină, s-au raportat cazuri de ideeație suicidară și comportamente de tip suicidar (vezi pct. 4.4.).

Fracturi osoase: studii epidemiologice, în principal efectuate la pacienții de 50 ani și mai vârstnici, arată un risc crescut de fracturi osoase la pacienții tratați cu ISRS și antidepresante triciclice. Mecanismul care conduce la acest risc este necunoscută.

Simptome de întrerupere observate la oprirea tratamentului: sistarea tratamentului cu fluoxetină determină de obicei simptome de întrerupere. Simptomele raportate cel mai frecvent sunt amețea, tulburări senzoriale (incluzând parestezia), tulburări ale somnului (incluzând insomnie și vise intense), astenie, agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor și cefalee. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși la unii pacienți pot căpăta o intensitate severă și/sau prelungită (vezi pct. 4.4). În consecință, atunci când tratamentul cu fluoxetină nu mai este necesar, se recomandă scăderea gradată a dozelor (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Cazurile de supradozaj cu fluoxetină administrată în monoterapie au, în general, evoluție benignă. Simptomele supradozajului au inclus greață, vărsături, convulsii și semne de alterare a statusului SNC-variind ca intensitate de la excitație până la comă, tulburări respiratorii și tulburări cardiovasculare-variind ca intensitate de la aritmii asimptomatice până la stop cardiac. Mortalitatea atribuită supradozajului cu fluoxetină, administrată în monoterapie, a fost extrem de rară. Se recomandă monitorizarea funcțiilor vitale, împreună cu tratament simptomatic și măsuri de susținere. Nu se cunoaște un antidot specific.

Este improbabil ca diureza forțată, dializa, hemoperfuzia și exsanguinoperfuzia să fie benefice. Administrarea de cărbune activat, care poate fi utilizat concomitent cu sorbitol, poate fi la fel de sau poate chiar mai eficace decât provocarea de vărsături sau lavaj gastric. În tratamentul supradozajului se va lua în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente. La pacienții care au utilizat în mod accidental sau în mod voit doze de antidepresiv triciclic mai mari decât cele recomandate poate

fi necesară o perioadă de supraveghere medicală strictă mai lungă, dacă sunt sub tratament cu fluoxetină sau li s-a administrat recent acest medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidepresive, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, codul ATC: N06AB03.

Fluoxetina este un inhibitor selectiv al recaptării de serotonină, fapt care explică mecanismul său de acțiune. Fluoxetina nu are, practic, nicio afinitate față de alți receptori cum ar fi: α_1 - α_2 - și β -adrenergici, serotoninergici, dopaminergici, histaminici, muscarinici sau GABA.

Episoadele depresive majore: S-au efectuat studii clinice controlate, versus placebo și comparator activ, la pacienți diagnosticați cu episod depresiv major. Conform aprecierii după scala de depresie Hamilton (HAM-D) fluoxetina a fost semnificativ mai eficace decât placebo. În aceste studii fluoxetina a demonstrat o rată de răspuns (definită prin reducerea cu 50% a scorului HAM-D) și de remisie a simptomatologiei semnificativ superioară față de placebo.

Răspuns la doză: În cadrul studiilor cu doze fixe, curba doză - răspuns este plată, neoferind nici o sugestie în privința avantajului de eficacitate al utilizării unor doze mai mari decât cele recomandate. Totuși, există unele date clinice care sugerează că o creștere a dozei poate fi benefică la anumiți pacienți.

Tulburarea obsesiv-compulsivă: În studii clinice de administrare pe termen scurt (24 săptămâni), fluoxetina a fost semnificativ mai eficace decât placebo. S-a demonstrat un efect terapeutic la doza de 20 mg/zi; de asemenea, s-a observat că doze superioare (40-60 mg/zi) dau o rată superioară de răspuns. Studiile clinice realizate pe termen lung (trei studii de extensie pe termen scurt și un studiu pentru prevenția recăderilor) nu au putut confirma eficacitatea pe termen îndelungat.

Bulimia nervoasă: În cursul studiilor clinice pe termen scurt (în medie 16 săptămâni) realizate pe pacienți tratați ambulator pentru bulimie nervoasă (conform criteriilor diagnostice ale DSM-III-R), fluoxetina în doză de 60 mg/zi a fost semnificativ mai eficace decât placebo în reducerea hiperfagiei bulimice, a vărsăturilor sau a utilizării laxativelor. Nu s-a putut stabili menținerea eficacității tratamentului pe timp îndelungat.

S-a efectuat două studii clinice controlate cu placebo, la pacienți cu tulburare disforică pre-menstruală (PMDD) în conformitate cu criteriile de diagnostic DSM-IV. Au fost incluse pacienții cu simptome de severitate suficientă pentru a afecta funcția socială și profesională și relații cu alții. Pacienții care au utilizat contraceptive orale au fost excluse. În primul studiu de 20 mg/doza zilnică, timp de 6 cicluri, a fost observată o îmbunătățire a parametrilor principali de eficacitate (iritabilitate, anxietate și disforie). În al doilea studiu, cu dozare intermitentă în faza luteală (20 mg/zi, timp de 14 de zile) timp de 3 cicluri, a fost observată o ameliorare a parametrilor principali de eficacitate (scara de evaluare zilnică a problemelor severe). Cu toate acestea, concluziile definitive privind eficacitatea și durata de tratament nu pot fi trase din aceste studii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Fluoxetina se absoarbe bine după administrarea orală. Biodisponibilitatea nu este modificată de prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal.

Distribuție

Fluoxetina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (aproximativ 95%) și este larg distribuită în organism (volum de distribuție 20-40 l/kg). Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se realizează după câteva săptămâni de tratament. În cazul tratamentului prelungit, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru sunt similare celor atinse la 4-5 săptămâni.

Metabolizare

Fluoxetina are un profil farmacocinetic non-linear cu metabolizare la primul pasaj hepatic. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la 6-8 ore de la administrarea orală. Fluoxetina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic prin intermediul enzimei CYP2D6, formând prin demetilare metabolitul activ norfluoxetina (demetilfluoxetină) și alți metaboliți neidentificați, care sunt eliminați renal.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fluoxetinei este de 4-6 zile, iar cel al metabolitului său activ este de 4-16 zile. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungiți determină persistența medicamentului în organism timp de 5-6 săptămâni de la întreruperea tratamentului. Eliminarea se face în principal pe cale renală (aproximativ 60%). Fluoxetina se excretă în laptele matern.

Vârșnici

La pacienții vârstnici sănătoși profilul farmacocinetic al fluoxetinei este similar cu cel al adulților.

Insuficiență hepatică

În caz de insuficiență hepatică (ciroză alcoolică), timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare ai fluoxetinei și norfluoxetinei cresc, putând fi cuprinși între 7 și 12 zile. Se recomandă o scădere a dozelor sau creșterea intervalului dintre doze.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (anurie), după administrarea unei doze unice de fluoxetină, parametrii farmacocinetici nu au fost modificați față de cei ai adultului sănătos. Cu toate acestea, în cazul administrării de doze repetate, s-a remarcat o creștere a concentrațiilor plasmatică la starea de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc de carcinogenitate sau mutagenitate în studiile *in vitro* sau pe animale.

Într-un studiu de toxicologie juvenilă pe șobolani CD, administrarea de clorhidrat de fluoxetină în doza de 30mg/kg/zi în zilele postnatale 21-90 a dus la degenerarea ireversibilă și necroza testiculelor, vacuolizarea epiteliului epididimal, imaturitatea și lipsa de activitate a tractului reproductiv feminin și scăderea fertilității. Întârzierie în maturizarea sexuală a avut loc la masculi (10 și 30mg/kg/zi) și femele (30mg/kg/zi). Importanța acestor rezultate la om este necunoscută. La șobolanii cu doza administrată de 30 mg/kg a scăzut lungimea femurului față de grupul de control și au fost observate degenerarea musculaturii scheletice, necroză și regenerare. La doza de 10 mg/kg/zi, concentrațiile plasmatică obținute la animale au fost de aproximativ 0,8 – 8,8 ori (fluoxetina) și de 3,6 – 23,2 ori (norfluoxetina), față de cele observate la copii și adolescenți. La 3 mg/kg/zi, concentrațiile plasmatică obținute la animale au fost de aproximativ 0,04 – 0,5 ori (fluoxetina) și de 0,3 – 2,1 ori (norfluoxetina) față de cele obținute la copii și adolescenți.

Un studiu efectuat pe șoareci juvenili a indicat că inhibarea transportorului serotoninei previne formarea normală a oaselor. Această observație pare a fi susținută de rezultatele clinice. Reversibilitatea acestui efect nu a fost stabilită.

Un alt studiu la șoareci juvenili (tratate în zilele postnatale 4-21), a demonstrat că inhibarea transportorului serotoninei a avut efecte de lungă durată asupra comportamentului șoarecilor. Nu există informații asupra reversibilității acestui efect. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost stabilită.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Amidon de cartof
Stearat de magneziu

Corp
Indigotină (E 132)
Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

Capac
Oxid negru de fer (E 172)
Eritrozină (E 127)
Indigotină (E 132)
Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 7 capsule.

Cutie cu 4 blistere din PVC/Al a câte 7 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Vim Spectrum S.R.L.
547367 Corunca nr.409, jud. Mureș
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10964/2018/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2018