



AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 613/2008/01

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rofluxin 20 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține fluoxetină 20 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipienți: lactoză monohidrat, p-hidroxibenzoat de metil (E218), p-hidroxibenzoat de n-propil (E216).

Cantitatea de lactoză monohidrat este de 88,32 mg/capsulă

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule cu capac și corp de culoare alb opac, care conțin o pulbere de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Adulți:

- Depresie majoră sau episoade de depresie majoră ;
- Tulburări obsesiv-compulsive.
- Bulimia nervosa: Rofluxin este indicat în completarea psihoterapiei pentru reducerea consumului compulsiv de alimente și a provocării purgației.

4.2. Doze și mod de administrare

Rofluxin se va administra oral la adulți. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu un pahar de apă.

Episoade depresive majore/depresie:

Adulți și vârstnici: Doza inițială recomandată este de 20 mg/zi. În lipsa unui răspuns terapeutic după 3-4 săptămâni de tratament, doza poate fi crescută gradat, până la maximum 60 mg /zi. Ajustarea dozelor se va face cu precauție, sub stricta supraveghere a pacientului și se vor menține dozele minime eficiente.

În cazul pacienților cu depresie tratamentul trebuie continuat o perioadă suficient de lungă de timp, minim 6 luni de la dispariția simptomelor.

Tulburări obsesiv-compulsive :

Adulți și vârstnici: Doza inițială recomandată este de 20 mg/zi. Deși există un risc potențial crescut de apariție a reacțiilor adverse la creșterea dozei, dacă după 2 săptămâni de tratament unii pacienți nu au un răspuns adecvat, doza poate fi crescută gradat, până la un maxim de 60 mg/zi. În absența ameliorării simptomelor după 10 săptămâni, tratamentul cu fluoxetină se va reconsidera. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil, tratamentul va fi continuat, iar dozele vor fi ajustate de la caz la caz. Chiar dacă nu există studii pentru a evidenția durata optimă a tratamentului cu fluoxetină, tulburările obsesiv-compulsive fiind afecțiuni cronice, este indicată această medicație timp de 10 săptămâni, în cazul în care pacienții răspund favorabil la acest tratament. Ajustarea dozelor se va face



cu grijă, menținând pacientul sub strictă supraveghere și se vor menține dozele minime eficiente. Necesitatea continuării tratamentului va fi evaluată periodic. Eficacitate pe termen lung (peste 24 de săptămâni) a tratamentului cu fluoxetină nu a fost demonstrată în cazul tulburărilor obsesiv-compulsive.

Bulimia nervosă:

Adulți și vârstnici: doza zilnică recomandată este de 60 mg. Eficacitatea pe termen lung (peste 3 luni) a fluoxetinei în tratamentul bulimiei nu a fost demonstrată.

Toate indicațiile:

Doza recomandată poate fi crescută sau scăzută. Dozele mai mari de 80 mg/zi nu au fost evaluate sistematic. Rofluxin poate fi administrat în doză unică sau divizată, cu sau fără alimente.

După oprirea tratamentului, substanța activă persistă în organism timp de săptămâni. Acest lucru trebuie avut în vedere atât la începerea, cât și la întreruperea tratamentului.

Întreruperea bruscă a administrării fluoxetinei trebuie evitată. Dozele se vor reduce treptat, de-a lungul unei perioade de cel puțin 1 - 2 săptămâni pentru a reduce riscul de sevraj. Dacă apar semne de intoleranță în urma scăderii dozelor sau a întreruperii tratamentului, se va relua administrarea ultimei doze tolerate. Se va continua reducerea dozelor, dar mai lent. (Vezi și cap. 4.4. Atenționări și precauții speciale)

Copii și adolescenți:

Administrarea fluoxetinei la copii și adolescenți (sub 18 ani) nu este recomandată, iar siguranța și eficacitatea administrării acestui medicament nu au fost demonstrate.

Administrarea la vârstnici:

Se recomandă prudență în cazul creșterii dozelor la pacienții vârstnici. Doza zilnică nu trebuie să depășească în general 40 mg. Doza maximă recomandată este 60 mg/zi.

În condiții speciale:

La pacienții cu insuficiență hepatică sau la cei aflați sub o medicație concomitentă care poate interacționa cu fluoxetina, trebuie luată în considerare scăderea dozei de fluoxetină sau creșterea intervalului dintre doze (ex: 20 mg la două zile).

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la fluoxetină sau la oricare dintre excipienți.

Administrarea concomitentă de IMAO (inhibitori de monoamin-oxidază) (Vezi și pct. 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

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 tratamentului 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 3 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 agresiune 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.

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 fluoxetina trebuie evitată la pacienții cu afecțiuni convulsivante. Administrarea de fluoxetina 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.

Boli 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 anomaliilor de conducere, care să determine bloc atrio-ventricular. Totuși, experiența clinică în ceea ce privește bolile 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 depresivi, 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.

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 sevraj la întreruperea tratamentului

Simptomele de întrerupere la oprirea tratamentului sunt frecvente, în special dacă întreruperea tratamentului se face brusc (vezi pct. 4.8).

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 amețeala, 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 fi 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 antidepresivelor triciclice, acid acetilsalicilic și alte antiinflamatorii 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 fluoxetina 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 fluoxetina și preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare, St John's Wort (*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 fluoxetina 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 fluoxetina 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.

Excipienți

Rofluxin conține lactoză monohidrat. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Rofluxin conține propilhidroxibenzoat (E216) și metilhidroxibenzoat (E218) care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO):

S-au raportat reacții adverse, uneori mortale, la pacienții tratați cu ISRS în asociere cu antidepresivele IMAO, inclusive IMAO B selectivi (selegilina) și IMAO A selectivi reversibili (moclobemida), precum și la bolnavii care au întrerupt recent un ISRS și au început un tratament cu IMAO.

Fluoxetina nu trebuie utilizată în asociere cu IMAO sau în decurs de 14 zile de la întreruperea tratamentului cu IMAO. După întreruperea tratamentului cu fluoxetina și înainte de începerea tratamentului cu IMAO trebuie să treacă un interval de cel puțin 5 săptămâni. Dacă fluoxetina a fost prescrisă cronic și/sau în doză mare, este necesar un interval mai mare.

Medicamente serotoninice

Administrarea concomitentă a fluoxetinei cu medicamente serotoninice (Tramadol, Sumatriptan) poate crește riscul potențial de sindrom serotoninergic. Suplimentar asocierea cu triptani asociază adițional de vasoconstricție coronariană și hipertensiune.

Litiu și triptofan

Au fost raportate efecte crescute ale litiului și triptofanului atunci când se asociază cu ISRS. În consecință, utilizarea concomitentă a fluoxetinei cu aceste medicamente trebuie făcută cu prudență iar monitorizarea clinică a pacientului trebuie să fie mai frecventă.

Warfarina

Au fost raportate modificări inconstante ale efectelor anticoagulante, atunci când fluoxetina se asociază cu warfarina. La pacienții tratați cu warfarină este necesară monitorizarea atentă a coagulării la începerea sau la întreruperea tratamentului cu fluoxetina.

Anticoagulante orale

Alterarea profilului de coagulare (manifestat prin semne și simptome sau prin modificarea parametrilor biologici) este necaracteristică - sângerări din ce în ce mai importante – și a fost raportată puțin frecvent la co-administrarea de anticoagulante orale și fluoxetină.



Terapia electroconvulsivantă (TEC)

Au fost raportate rar convulsii prelungite la pacienții tratați cu fluoxetină și care au primit simultan TEC. Prin urmare este recomandată precauție la asocierea celor 2 tipuri de tratamente.

Alte medicamente cu activitate asupra SNC

Au fost observate creșteri ale concentrațiilor plasmatice de carbamazepină, haloperidol, clozapină, diazepam, alprazolam, fenitoin și antidepressiv triciclic. În unele cazuri au apărut fenomene de toxicitate.

Alte medicamente metabolizate de izoenzima CYP2D6:

Datorită faptului că metabolizarea fluoxetinei (ca și a altor antidepressiv triciclic sau antidepressiv serotoninice selective) implică sistemul izoenzimei CYP2D6 hepatice, coadministrarea acestora cu alte medicamente metabolizate de același sistem poate genera interacțiuni. Prin urmare asocierea cu astfel de medicamente și care au un index terapeutic îngust (precum flecainidă, encainidă, vinblastin, carbamazepină și antidepressiv triciclic) impune inițierea și menținerea tratamentului cu dozele cele mai mici eficiente terapeutic. Aceeași atitudine trebuie luată și în cazul în care fluoxetina a fost întreruptă în ultimele 5 săptămâni anterioare începerii tratamentului cu această categorie de medicamente.

Alcoolul

Conform testărilor, fluoxetina nu crește concentrațiile plasmatice și efectele alcoolului. Totuși, asocierea cu băuturile alcoolice nu este recomandată.

Hypericum perforatum (sunătoare)

Ca și în cazul altor ISRS, pot să apară interacțiuni farmacodinamice între fluoxetină și preparatele magistrale de sunătoare, care pot determina creșterea efectelor nedorite.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele din literatură nu au pus în evidență efecte teratogene ale fluoxetinei. Fluoxetina poate fi utilizată în timpul sarcinii, dar cu precauție, mai ales în ultimul trimestru sau exact înaintea travaliului, datorită următoarelor manifestări care au fost raportate la nou-născuți: iritabilitate, tremor, hipotonie, plâns persistent, dificultăți la supt sau tulburări de somn. Aceste simptome pot fi efecte serotoninergice sau sindrom de sevraj. Timpul până la instalare și durata acestor simptome depinde de timpul lung de înjumătățire al fluoxetinei (4 - 6 zile) și al metabolitului său activ, norfluoxetina (4 - 16 zile).

Unele studii epidemiologice sugerează un risc crescut de apariție a defectelor cardiovasculare la făt, atunci când este administrată în primul trimestru de sarcină. Mecanismul este necunoscut. Datele globale sugerează că riscul de a avea un copil cu defect cardiovascular ca urmare a expunerii mamei la fluoxetină este de aproximativ 2/100, comparativ cu rata de apariție a unor asemenea defecte în populația generală.

Date epidemiologice sugerează că utilizarea ISRS în timpul sarcinii, și în mod particular pe durata ultimului trimestru crește riscul apariției hipertensiunii pulmonare persistente la nou născut (HTPP). Riscul observat a fost de 5 cazuri la 1000 sarcini, pe când în populația generală acesta este de doar 1-2 cazuri la 1000 sarcini.



Prin urmare, administrarea fluoxetinei în timpul sarcinii se va face doar dacă este absolut necesară și după o evaluare riguroasă a riscurilor potențiale ale tratamentului comparativ cu beneficiile tratamentului.

Alăptarea

Fluoxetina și metabolitul său activ, norfluoxetina se excretă în laptele matern. Au fost raportate reacții adverse la copii alăptați de către mame care urmau tratament cu fluoxetină. Dacă tratamentul cu fluoxetină este necesar, se va lua în calcul întreruperea alăptării. Dacă alăptarea continuă, se va prescrie doza minimă eficientă 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 avertizați să evite conducerea automobilului sau folosirea unor mașini/dispozitive riscante, dacă nu sunt siguri că performanța nu le este afectată.

4.8. Reacții adverse

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

Reacțiile adverse ale medicamentului sunt menționate mai jos pe aparate și sisteme și acolo unde sunt date disponibile este menționată frecvența așa cum a fost întâlnită în testele clinice. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), inclusiv rapoartele izolate.

S-au observat următoarele reacții adverse, cunoscute și pentru alte ISRS:

Tulburări ale sistemului nervos: cefalee, tulburări de somn (de exemplu vise neobișnuite, insomnie), amețeli, anorexie, oboseală (de exemplu somnolență, moleșeală), euforie, tulburări tranzitorii ale contracțiilor musculare (de exemplu fasciculații musculare, ataxie, tremor, mioclonii), convulsii și rar neliniște psihomotorie/acetizie (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate halucinații, reacție maniacală, stare de confuzie, agitație, anxietate și simptome asociate (de exemplu nervozitate), tulburări de concentrare și de gândire (de exemplu depersonalizare), atac de panică, gânduri de suicid și comportament suicidar (aceste simptome pot să se datoreze bolii de bază), foarte rar, cazuri de sindrom serotoninergic.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: faringită, dispnee; afecțiunile pulmonare (incluzând procese inflamatorii de histopatologie nespecifică și/sau fibroză) au fost raportate rar. Dispneea poate fi singurul simptom premergător.

Tulburări gastro-intestinale: diaree, greață, vărsături, dispepsie, disfagie, disgeuzie, uscăciunea gurii. Rareori au fost raportate teste anormale ale funcției hepatice; foarte rar cazuri de hepatită idiosincrazică.

Tulburări renale și ale căilor urinare: retenție urinară, micțiuni frecvente.

Tulburări ale aparatului genital și sânului: disfuncție sexuală (ejaculare întârziată sau absentă, lipsa orgasmului), priapism, galactoree.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: alopecie, echimoze;

Tulburări oculare: tulburări de vedere (de exemplu vedere neclară, midriază);

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: artralгии, mialгии;



Tulburări cardiace: hipotensiune arterială posturală;

Alte manifestări hemoragice (ca de exemplu hemoragii în sfera ginecologică, sângerări gastrointestinale și alte sângerări cutaneo-mucoase) au fost raportate rar (vezi pct. 4.4)

Investigații diagnostice: hiponatremia (sodiu seric sub 110 mol/l) a fost raportată rareori și a fost reversibilă la întreruperea fluoxetinei. Unele cazuri s-au datorat, posibil, sindromului de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic. Majoritatea raportărilor s-au referit la pacienți mai în vârstă și la pacienți care luau diuretice sau prezentau hipovolemie de alte cauze.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: reacții de hipersensibilitate (de exemplu prurit, eritem, urticarie, reacție anafilactoidă, vasculită, reacție de tip boala serului, edem angioneurotic-vezi pct. 4.3 și pct. 4.4), frisoane, sindrom serotoninic, fotosensibilitate, cazuri foarte rare de necroză toxică epidermică (sindrom Lyell), căscat, vasodilatație, transpirații;

Simptome de sevraj apărute la întreruperea tratamentului cu fluoxetină: întreruperea tratamentului cu fluoxetină determină de obicei simptome de sevraj. Reacțiile 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 vomă, tremor și dureri de cap. 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 întreruperea graduală prin scăderea treptată a dozelor (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

4.9. Supradozaj

Simptome:

Cazurile de supradozaj ale fluoxetinei ca medicament unic au, de obicei, o evoluție benignă. Simptomele supradozajului au inclus greață, vărsături, convulsii și semne de excitație ale SNC. Mortalitatea atribuită supradozajului cu fluoxetină, ca unic medicament, a fost extrem de rară. Se recomandă monitorizarea funcțiilor vitale împreună cu tratament simptomatic și măsuri de susținere.

Tratament:

Nu se cunoaște un antidot specific. Este improbabil ca diureza forțată, dializa, hemoperfuzia și exsanguinoperfuzia să fie benefice. Cărbunele activat, care poate fi utilizat împreună cu sorbitolul, poate fi la fel de eficace sau mai eficace decât provocarea de vărsături sau spălătura gastrică.

În tratamentul supradozajului se va lua în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente. La pacienții care au luat cantități excesive de antidepresive triciclice, poate fi necesară o perioadă mai lungă de supraveghere medicală strictă, dacă sunt sub tratament cu fluoxetină sau au primit 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 serotoninei, fapt care explică, probabil, mecanismul ei de acțiune. Fluoxetina este lipsită, practic, de afinitate pentru alți receptori, cum ar fi receptorii $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - și β -adrenergici, serotoninici, dopaminergici, histaminergici H1, muscarinici și GABA-ergici.

Episoade 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.

În studiile clinice la pacienții cu depresie majoră s-a observat că răspunsul terapeutic nu variază în funcție de doză și nu poate fi obținut nici un beneficiu de eficacitate prin creșterea dozei peste cea recomandată. Totuși, există câteva date care sugerează că, la o mică parte dintre pacienți, creșterea dozei ar putea aduce beneficii de eficacitate.

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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția: Fluoxetina se absoarbe bine din tractul gastro-intestinal după administrare orală. Biodisponibilitatea nu este afectată de alimente.

Distribuție: Fluoxetina este legată de proteinele plasmatică în proporție de 95% și este larg distribuită în organism (volum de distribuție: 20 - 40 l/kg). Concentrații plasmatică constante se realizează după câteva săptămâni de tratament. În cazul tratamentului prelungit, concentrațiile plasmatică constante sunt similare celor constatate la 4 - 5 săptămâni.

Metabolism: Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 6 - 8 ore de la administrare. Fluoxetina este metabolizată hepatic de enzima CYP2D6 formând norfluoxetina, metabolit activ, și alți metaboliți neidentificați, care sunt excretați în urină.

Eliminare: Timpul de înjumătățire al fluoxetinei este de 4 - 6 zile, iar al norfluoxetinei de 4 - 16 zile. Acest timp de înjumătățire lung este răspunzător pentru persistența medicamentului în organism timp de 5 - 6 săptămâni după întreruperea administrării. Excreția se realizează predominant prin rinichi (aproximativ 60%). Fluoxetina se excretă în laptele matern.

Populații cu risc

Vârstnici

Parametrii farmacocinetici nu sunt modificați la pacienții sănătoși vârstnici față de tineri.

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

După administrarea unei doze unice de fluoxetină la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (anurie) parametrii farmacocinetici nu au fost modificați față de pacientul sănătos. Cu toate acestea, în cazul administrărilor repetate, s-a remarcat o creștere a concentrației plasmatică la starea de echilibru.

5.3. Date preclinice de siguranță

Nu există dovezi de carcinogenitate, genotoxicitate sau toxicitate asupra funcției de reproducere în urma studiilor in vitro sau la animale de laborator.



6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Lactoză monohidrat

Amidon pregelatinizat

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Capacul capsulei/Corpul capsulei

Dioxid de titan (E171)

Dioxid de siliciu

Laurilsulfat de sodiu

Acid acetic glacial

p-hidroxibenzoat de metil (E218)

p-hidroxibenzoat de n-propil (E216)

Glicerol

Gelatină

6.2. Incompatibilități

Nu se cunosc.

6.3. Perioada de valabilitate

2 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 10 capsule.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.

Str. Valea Lupului nr.1, Iași 707410, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

613/2008/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: martie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

august 2012