

1. Търговско име на лекарствения продукт

Deprexit® 20 mg capsules

Депрексит® 20 mg капсули

2. Количествен и качествен състав

Флуоксетин под формата на флуоксетинов хидрохлорид

(INN: Fluoxetine)

За помощните вещества виж т.6.1.

3. Лекарствена форма

Капсули

Двухцветни (светлозелено / слонова кост) твърди желатинови капсули, размер 2, с бял до белезникав прах.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Флуоксетин е показан за лечение на:

- Депресия със или без симптоми на тревожност, особено когато не се изисква седация;
- Обсесивно-компулсивни разстройства;
- Булимия нервоза.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Достигането на стабилни плазмени нива на флуоксетин може да отнеме до 4-5 седмици. По тази причина трябва да се изчака достатъчно време, преди дозировката постепенно да се повиши. Повисоките дози обикновено са свързани с повишена честота на нежеланите лекарствени реакции. Флуоксетин може се предписва на единични или разделени приеми, независимо от режима на хранене (може да се приема по време на хранене или между храненията).

Депресия:

Възрастни: Препоръчителната начална доза е 20 mg, прилагани веднъж дневно – сутрин. Постепенно увеличаване на дозата трябва да се обмисли, ако след пробен период от няколко седмици не настъпи очакваното подобрене на клиничната картина.

Булимия нервоза:

Възрастни: Препоръчителната доза е 60 mg на ден, но проучванията показват, че по-ниски дози също биха могли да имат ефект. Преди започване на терапията трябва да се оценят нивата на електролитите.

Обсесивно-компулсивни разстройства:

При лечението на обсесивно-компулсивни разстройства се препоръчва дозов интервал от 20 до 60 mg на ден.

Дневната доза на флуоксетин при всяко от показанията не бива да надвишава 80 mg, тъй като клиничният опит с дози над 80 mg на ден е много ограничен.

По време на поддържащата терапия дозировката трябва да се поддържа на възможно най-ниското ефективно ниво.

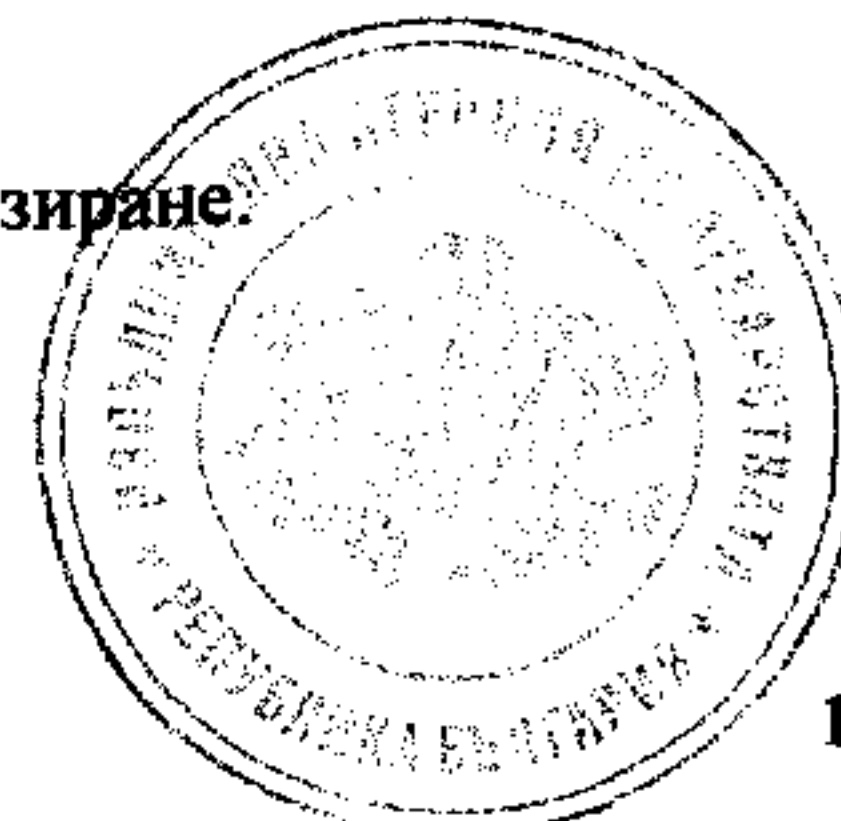
При пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения, както и тези, приемащи повече лекарства, трябва да се прилага по-ниска доза или интервалът на дозиране да е по-голям.

Употреба при пациенти в напреднала възраст (над 65 години):

Препоръчително е прилагането на по-ниска доза или по-голям интервал на дозиране.

Деца:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 2749 / 08.07.08г.
Одобрено: 19/17.06.2008



Данни от клинични проучвания, проведени с флуоксетин при деца и подрастващи показват повишен риск от нежелани лекарствени реакции, като опити за самоубийство, мисли за самоубийство и враждебност (главно агресия, противопоставяне и гняв).

(Виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

4.3. Противопоказания

Флуоксетин е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

MAO инхибитори:

Съобщава се за сериозни, понякога фатални реакции (вкл. хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможност за бързи промени в жизнените показатели, промени в съзнанието, включващи силна ажитация, достигаща до делириум и кома) при пациенти, приемащи флуоксетин в комбинация с MAO-инхибитори, или такива, които скоро са прекъснали лечението с флуоксетин и са започнали да приемат MAO-инхибитор. Някои от случаите проявяват симптомите на злокачествен невролептичен синдром. Поради изтъкнатите причини флуоксетин не бива да се прилага едновременно с MAO-инхибитор или в рамките на 14 дни от спиране на лечението с MAO-инхибитор. Тъй като флуоксетин и неговият главен метаболит имат много дълго време на полу-елиминиране, трябва да минат поне 5 седмици след спиране на лечението с флуоксетин, преди да започне приемането на MAO-инхибитор. Ограничени съобщения предполагат, че интравенозно приложение на дантролен или перорално приложение на ципрохептадин биха могли да имат благоприятен ефект върху пациентите, проявяващи такива реакции.

Флуоксетин е противопоказан и при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (ниво на гломерулна филтрация по-малко от 10 ml/min), майки-кърмачки и пациенти с нестабилна епилепсия.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Алергични реакции (обрив и съпътстващи състояния):

По време на премаркетинговите проучвания, около 4% от повече от 5600 пациенти приемали флуоксетин развиват обрив и/или уртикария. При около една трета от тях лечението е прекратено, поради обрив и/или системни нарушения, свързани с обрива.

Клиничните находки, съобщени във връзка с тези алергични реакции включват обрив, треска, левкоцитоза, артралгия, едем, синдром на карпалния тунел, респираторен дистрес, лимфаденопатия, протеинурия и умерено покачване на нивата на трансминазите. Състоянието на повечето пациенти се подобрява веднага след преустановяване приема на флуоксетин и/или допълнително лечение с антихистамини или стероиди. Съобщено е, че всички пациенти, проявили тези симптоми са се възстановили напълно.

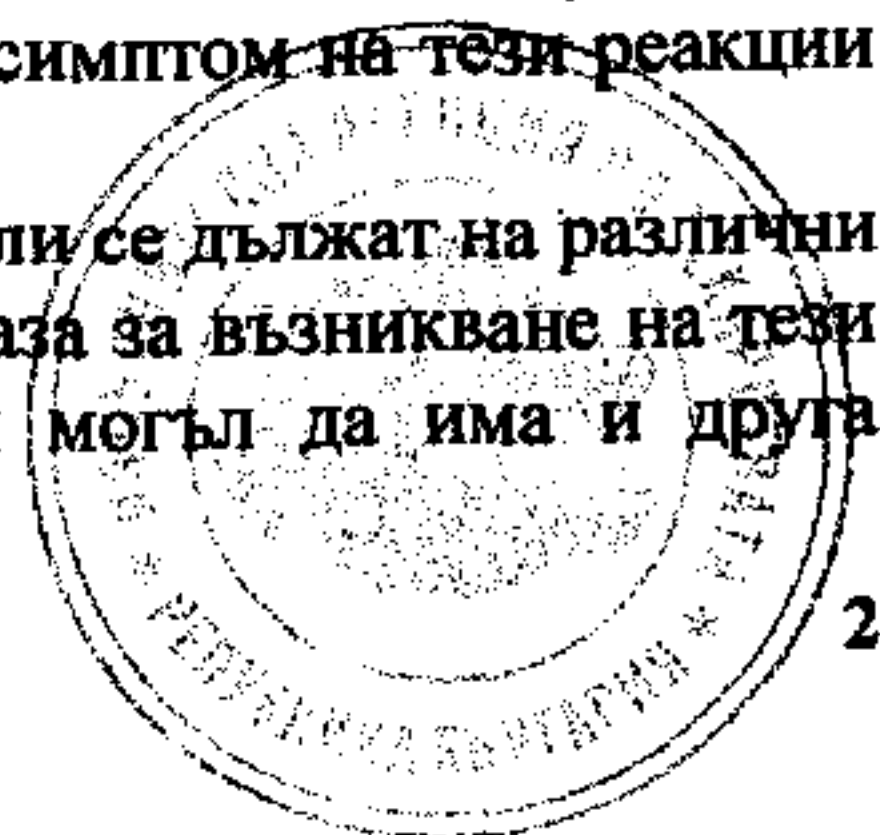
По време на премаркетинговите клинични изпитвания двама пациенти са развили сериозно системно кожно заболяване. При нито един от тях не е поставена категорична диагноза. Счита се, че единият е развил левкоцитокластичен васкулит, а другият – тежка десквамация, която би могла да бъде васкулит или мултиформен еритем. При други пациенти са наблюдавани системни прояви, наподобяващи серумна болест.

След прилагането на флуоксетин, пациенти с обрив са проявили системни нежелани реакции, вероятно свързани с васкулит. Въпреки, че тези реакции са редки, те могат да бъдат сериозни и да засягат белите дробове, бъбреците или черния дроб. Съобщава се за смъртни случаи, свързани с тези системни реакции.

Наблюдавани са анафилактични реакции, включващи бронхоспазм, ангиоедем и уртикария, самостоятелно и в комбинация.

Рядко се съобщава за реакции от страна на белите дробове, включващи възпалителни процеси с разнообразна хистопатология и/или фиброза. Като единствен предшествващ симптом на тези реакции е наблюдавана диспнея.

Не е известно дали системните нарушения и обривът имат обща етиология или се дължат на различни патогенетични процеси. Не е идентифицирана специфична имунологична база за възникване на тези явления. При появата на обрив или друг алергичен феномен, който би могъл да има и друга



етиология, приемът на флуоксетин трябва да бъде прекратен. С особено внимание трябва да се подхожда при пациенти с предистория на алергични реакции.

Значение на продължителното време за елиминиране на флуоксетин:

Поради продължителното време за елиминиране на флуоксетин и неговият основен активен метаболит – норфлуоксетин, промените в дозировката няма да се отразяват напълно върху плазмената концентрация в продължение на няколко седмици, като оказват влияние върху понижаването на дозировките в края на терапията, както и върху спирането на лечението (Виж т.4.2 Дозировка и начин на употреба и 5. Фармакологични данни). Дори след спиране на лечението, лекарственото вещество ще се открива в организма в продължение на седмици, поради продължителното време за елиминиране на флуоксетин и норфлуоксетин. Този факт трябва да се има предвид, когато е наложително спиране на лечението или се предписват лекарства, които биха могли да взаимодействат с остатъчните количества флуоксетин и норфлуоксетин след края на терапията.

Тревожност и безсъние:

По време на премаркетинговите клинични проучвания, при 10-15% от пациентите, лекувани с флуоксетин, са наблюдавани тревожност, нервност и безсъние. Тези симптоми са довели до спиране на лечението при 5% от пациентите.

Промяна в теглото:

В резултат от лечението с флуоксетин би могла да се наблюдава значителна загуба на тегло, особено при пациенти с телесно тегло под нормата.

Мания/ хипомания:

По време на премаркетинговите клинични изпитвания, провеждани при популация, съставена предимно от пациенти с униполярна депресия, при 1% от приемалите флуоксетин се проявява мания или хипомания. Честотата на разпространение в общата популация, която би могла да включва и пациенти с биполярна депресия е неизвестна. По-високите нива на дозиране увеличават вероятността за поява на епизоди на мания и хипомания. Появата на подобни реакции налага понижаване на дозата или прекратяване приема на лекарствения продукт.

Припадъци:

Флуоксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти с предистория за конвулсивни нарушения. Честотата на свързаните с флуоксетин припадъци по време на клиничните изпитвания не се различава от резултатите, получени при други антидепресанти, въпреки това пациенти с анамнеза за конвулсивни нарушения са изключени от клиничните изпитвания. Едновременното прилагане на електрошокова терапия трябва да се избягва, поради липсата на достатъчно опит в тази област. Рядко се съобщава за удължени гърчове при пациенти, лекувани с флуоксетин и подложени на електроконвулсивна терапия.

Хипокалиемия:

Предизвиканото повръщане често води до хипокалиемия, която може да понижи пристъпния праг и/или да доведе до нарушения в провеждането на сърдечните импулси. Електролитните нива на пациентите, страдащи от булимия, трябва да се оценяват преди да започне лечението.

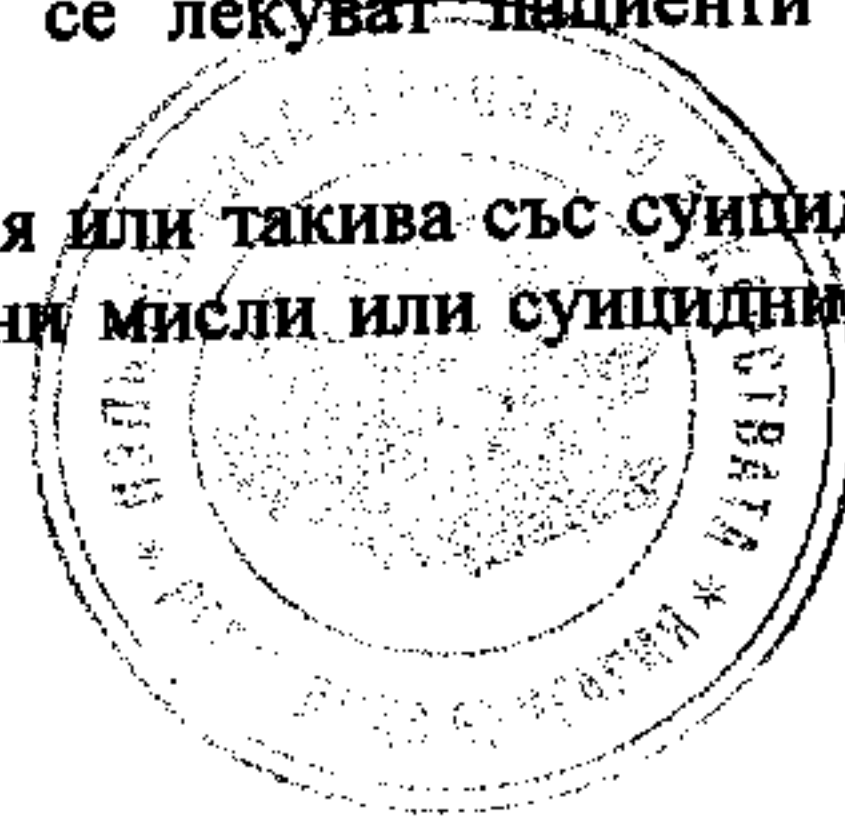
Самоубийство/суицидни мисли или клинични усложнения

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самоувреждане и самоубийство (суицидно-свързани състояния). Този риск съществува до настъпването на ремисия.

Тъй като подобрение не настъпва по време на първите няколко седмици от лечението, пациентите трябва да се мониторира до появата на такова подобрение. Доказано е, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи на терапията.

Други психиатрични състояния, за които е предписан флуоксетин, могат също да бъдат съпроводени с повишен риск от суицидно-свързани състояния. В допълнение, тези състояния може да бъдат коморбидни с водещото депресивно разстройство. Предпазните мерки, спазвани при пациенти с водещо депресивно разстройство, следва да се спазват и когато се лекуват пациенти с други психиатрични разстройства.

Известно е, че пациенти с анамнеза за суицидно-свързани състояния или такива със суицидни идеи още преди започване на лечението, са с повишен риск от суицидни мисли или суицидни опити и



трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението. Мета-анализът на плацебо-контролирани клинични изпитвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при групите с приложение на антидепресанти в сравнение с контролната група при пациенти под 25 години.

Лекарствената терапия трябва да бъде съпроводена с внимателно изследване на пациентите и в частност на тези с висок риск особено в ранните етапи на лечението и при последващи промени в дозата. Пациентите (и грижещите се за тях) трябва да бъдат предупредени за нуждата от проследяване при всяко влошаване на симптомите, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и незабавно да бъдат консултирани от лекар.

Деца и подрастващи на възраст под 18 години

Флуоксетин не бива да се прилага за лечение на деца и подрастващи на възраст под 18 години, освен в случаите, когато това е абсолютно наложително. По време на клиничните проучвания при деца и подрастващи е установено, че при лекуваните с антидепресанти по-често се наблюдават суицидно поведение (суициден опит или суицидни мисли) и враждебност (най-често агресия, противопоставяне и гняв) в сравнение с тези, приемали плацебо. Ако лечението с флуоксетин е наложително, пациентът трябва да се проследява внимателно за появата на суицидни симптоми. Не са налични данни от продължителни проучвания при деца и подрастващи по отношение на влиянието на флуоксетин върху растежа, съзряването и умственото и поведенческо развитие.

Съпътстващи заболявания:

Клиничният опит с флуоксетин при пациенти със системни съпътстващи заболявания е ограничен и трябва да се подхожда с внимание при тези от тях, при които заболяването или състоянието влияят върху метаболизма или хемодинамичния отговор.

Употребата на флуоксетин не е оценявана в достатъчна степен при пациенти с наскоро претърпял инфаркт на миокарда или нестабилно сърдечно заболяване. Пациентите, страдащи от тези заболявания са били системно изключвани от премаркетинговите клинични изпитвания. Ретроспективното оценяване на ЕКГ-изследванията при някои от тези проучвания не показват нарушения в проводната система на сърцето, в резултат на които да настъпи сърдечен блок. Средната сърдечна честота се е понижила с около 3 удара в минута.

Флуоксетин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анорексия нервоза и то само ако очакваните ползи в резултат от лечението (напр. коморбидна депресия) значително превишават риска от загуба на тегло в резултат от употребата на лекарството.

Флуоксетин може да промени контролираните нива на глюкозата при пациенти с диабет. По време на терапията с флуоксетин се наблюдава хипогликемия, а след спирането и – хипергликемия. Както и при други лекарствени продукти може да се наложи промяна на дозировките на инсулина и антидиабетните лекарства при започване или спиране на лечението с флуоксетин.

Поради продължителното метаболизиране на флуоксетин, пътят на елиминиране на непроменения лекарствен продукт чрез урината е без особено значение. Въпреки това, докато не се получат данни за продължителното прилагане на лекарството при достатъчен брой пациенти със сериозни бъбречни увреждания, в тези случаи флуоксетин трябва да се прилага с повишено внимание.

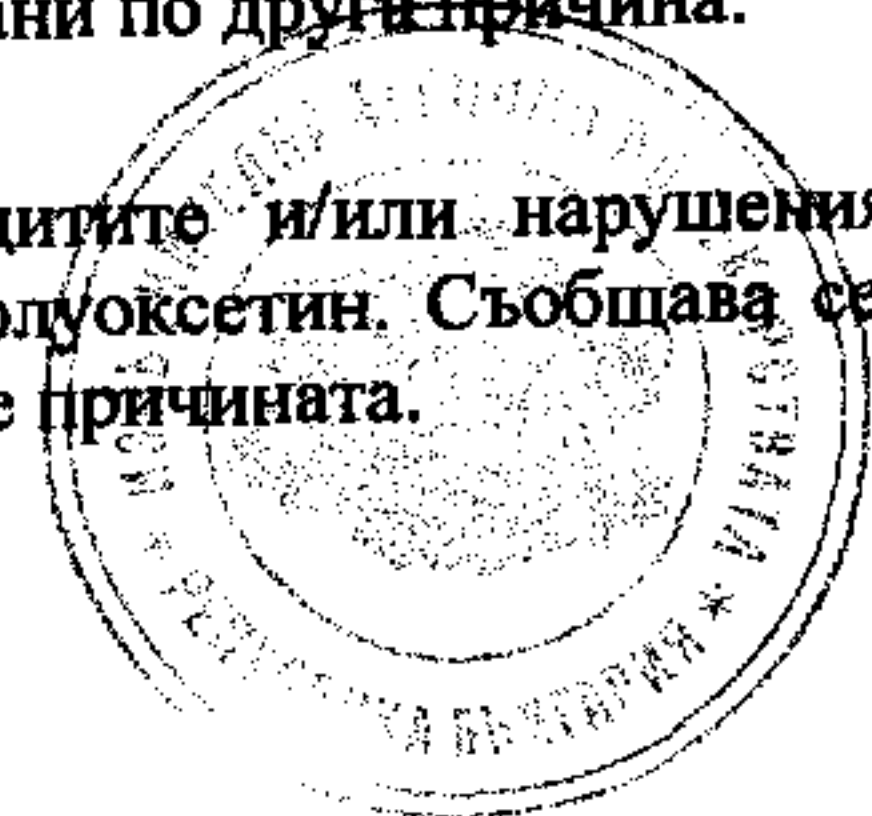
Тъй като клирънсът на флуоксетин и норфлуоксетин може да бъде понижен при пациенти с увредена чернодробна функция, вкл. цироза, при тях е препоръчително прилагането на по-ниска доза или дозиране на по-големи интервали.

Хипонатремия:

Хипонатремия (включваща серумен натрий под 110 mmol/L) е била докладвана рядко, като е показала обратимост при прекратяване приема на лекарството. Въпреки комплексността на случаите и различните възможни етиологични причини някои прояви най-вероятно се дължат на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон. По-голяма част от тези случаи са свързани с пациенти в напреднала възраст и пациенти, приемащи диуретици или обемно изчерпани по друга причина.

Състояние на тромбоцитите:

Рядко се съобщава за изменения във функционирането на тромбоцитите и/или нарушения в резултатите от лабораторните изследвания при пациенти, лекувани с флуоксетин. Съобщава се за кървене при пациенти, приемащи флуоксетин, но не е изяснено дали той е причината.



Взаимодействие с лекарствени продукти на основата на жълт кантарион:

Когато се употребяват едновременно селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина и лекарствени продукти на основата на жълтия кантарион (*Hypericum perforatum*) е възможно потенциране на серотонинергичните ефекти, напр. "серотонинов синдром".

Пациенти в напреднала възраст:

При по-възрастните пациенти флуоксетин трябва да се прилага в по-ниска първоначална дозировка, която при нужда да се повиши постепенно. Пациентите, които страдат от съпътстващи заболявания или приемат и други лекарства, трябва да се мониторира стриктно, независимо от дозата.

Възможност за развиване на зависимост:

Потенциалът на флуоксетин за злоупотреба, толерантност или развиване на физическа зависимост не е системно оценяван при изпитвания върху хора или животни. Лекарят трябва внимателно да проследи предисторията на пациентите за лекарствени злоупотреби и стриктно да мониторира такива пациенти за неправилна употреба или злоупотреба с флуоксетин.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Едновременната употреба на флуоксетин и MAO инхибитори е противопоказана (виж. т.4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба). При комбиниране на флуоксетин с други антидепресанти се наблюдава повече от двукратно повишаване на стабилните им дотогава плазмени нива.

При едновременно приложение на флуоксетин и литий се съобщава както за повишаване, така и за понижаване на нивата на лития. Наблюдавани са случаи на литиева токсичност. При едновременно приемане на двете лекарства, нивата на лития трябва да се подлагат на мониториране.

Петима пациенти, лекувани комбинирано с флуоксетин и триптофан, проявяват нежелани реакции, включващи ажитация, безпокойство и стомашно-чревни оплаквания.

При някои пациенти времето на полуживот на едновременно прилагания диазепам може да бъде удължено. Опитът при комбиниране на флуоксетин с други лекарства, действащи върху ЦНС е ограничен и е препоръчително да се подхожда с внимание ако такава комбинация се налага.

Лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини:

Поради високата степен на свързване на флуоксетин с плазмените протеини, прилагането му на пациенти, приемащи друго лекарство с висока степен на свързване (напр. варфарин, дигитоксин) може да доведе до промяна в плазмените концентрации, водеща до поява на нежелани лекарствени реакции. Такива реакции могат да се проявят и при изместване на флуоксетин от други лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини.

P450 изоензимна система (2D6):

Подобно на другите селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина, флуоксетин инхибира специфичните чернодробни цитохром P450 изоензими (2D6), които са отговорни за дебризквиновия и спартеинов метаболизъм. Въпреки, че не е установена клиничната значимост на този ефект, инхибирането на 2D6 може да доведе до повишени плазмени нива на лекарствата, метаболизиращи се чрез тази изоензимна система. Лекарствата метаболизиращи се от CYP 2D6 включват трицикличните антидепресанти (напр. нортриптилин, амитриптилин, имипрамин и дезимипрамин), фенотиазинови невролептици (напр. перфеназин, тиоридазин) и антиаритмични лекарствени продукти от тип 1C (напр. пропafenон и флекаинид).

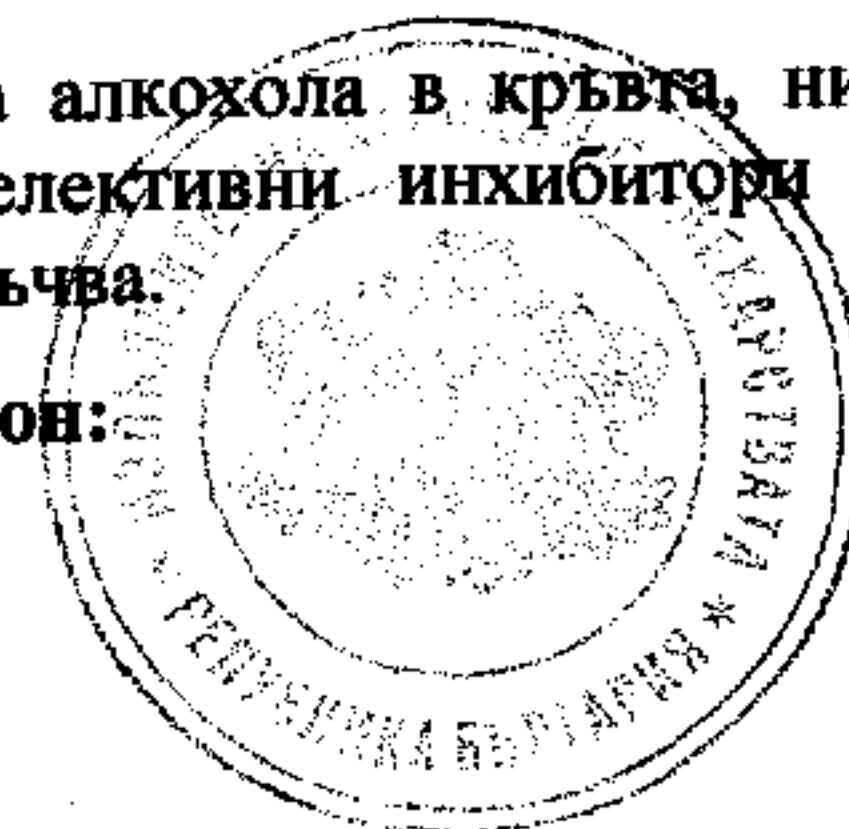
Общи анестетици:

Тъй като не са налични достатъчно данни за взаимодействието между флуоксетин и общи анестетици, приемът на флуоксетин трябва да се прекрати, колкото е възможно по-рано преди хирургична интервенция.

Алкохол:

При изследвания е доказано, че флуоксетин нито повишава нивото на алкохола в кръвта, нито потенцира ефектите му. Въпреки това комбинацията лечение със селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина и консумацията на алкохол не се препоръчва.

Взаимодействие с лекарствени продукти на основата на жълт кантарион:



Както и при другите селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина, са възможни фармакодинамични взаимодействия между флуоксетин и лекарствени продукти на основата на жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), което резултира в зачестяване на проявите на нежелани лекарствени реакции.

4.6. Бременност и кърмене

Лекарството е категория С при бременност.

Няма налични данни за безопасност, получени при прилагането на флуоксетин по време на бременност и кърмене. По тази причина не бива да се прилага при жени, които има вероятност да са бременни или при майки-кърмачки, освен ако очакваната полза от лечението не превъзхожда значително потенциалната опасност за детето или плода. В 1 проба кърма е установено наличието на 70,4 ng/ml флуоксетин и норфлуоксетин. Плазмената им концентрацията при майката е била 295 ng/ml. Не е съобщено за нежелани лекарствени реакции от страна на детето (Вж. т.5.3. Предклинични данни за безопасност).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не изпълняват дейности, изискващи повишено внимание, докато не се уверят напълно, че лечението с флуоксетин не повлиява негативно способността им за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честота: много често срещани $\geq 10\%$, често срещани - от $\geq 1\%$ до $< 10\%$, сравнително рядко срещани от $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$, рядко срещани от $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$, много рядко срещани $< 0,01\%$.

Обичайни:

В хода на клиничните изпитвания, най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на флуоксетин и ненаблюдавани при групата, получаваща плацебо са:

- ◆ оплаквания от страна на ЦНС, включващи главоболие, нервност, безсъние, сънливост, умора или астения, тревожност, тремор, замаяност или световъртеж;
- ◆ оплаквания от страна на гастро-интестиналния тракт, включващи гадене, повръщане, сухота в устата и анорексия;
- ◆ прекомерно изпотяване.

Нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението:

15% от около 4000 пациенти, лекувани с флуоксетин по време на проучванията в Северна Америка, са прекъснали терапията поради нежелани лекарствени реакции. Най-честите причини включват:

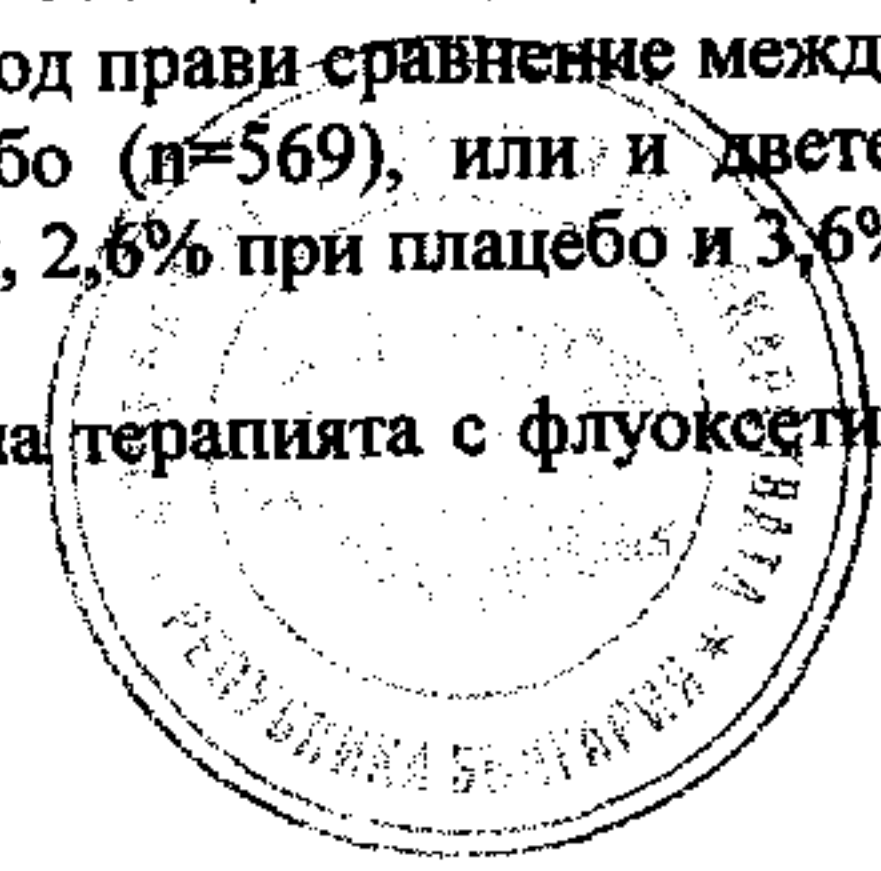
- ◆ психиатрични оплаквания - нервност, безпокойство и безсъние;
- ◆ храносмилателни нарушения – гадене;
- ◆ нежелани реакции от страна на нервната система – замаяност, астения, главоболие;
- ◆ кожни оплаквания – обрив и пруритус;

При проучванията върху пациенти с обесивно-компулсивно разстройство 12,1% са прекъснали лечението, поради поява на нежелани лекарствени реакции. Между най-често срещаните оплаквания са тревожност и обрив – с честота по-ниска от 2%. По време на проучванията при пациенти с булимия невроза 10,2% от пациентите са прекратили лечението, поради нежелани реакции. Безсъние, тревожност и обрив – всички с честота по-ниска от 2% са сред най-честите причини.

Сериозни нежелани реакции:

Суицидни мисли и опити са много по-чести сред пациентите, страдащи от депресия, отколкото в общата популация (22 до 36 пъти по-често). Подробният мета-анализ на обобщените данни от 17 двойно слепи клинични проучвания при пациенти с голям депресивен епизод прави сравнение между флуоксетин (n=1765) и трицикличен антидепресант (n=731) или плацебо (n=569), или и двете. Обобщената честота на появата на суицидни мисли е 1,2% при флуоксетин, 2,6% при плацебо и 3,6% при трицикличния антидепресант.

Описани са случаи на суицидни мисли и суицидни поведения по време на терапията с флуоксетин или след ранното преустановяване на лечението (виж раздел 4.4).



В страните, където лекарството се маркетира се съобщава за следните сериозни нежелани реакции: взаимодействия с MAO-инхибитори и вероятно и с други лекарства, алергични реакции, сърдечно-съдови реакции, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон, генерализирани тонично-клонични гърчове. Някои от тези реакции са свързани със смъртен изход или животозастрашаващи инциденти, но не е установена връзката с флуоксетин.

Постмаркетинговите наблюдения, потвърждават профила на по-честите нежелани реакции, получен по време на клиничните изпитвания на флуоксетин, включително и кожните алергични реакции.

Описаните по-долу нежелани лекарствени реакции са били съобщени поне веднъж от пациентите по време на клиничните изпитвания или в пост-маркетинговия период. Включени са всички докладвани случаи, с изключение на тези, при които връзката с лекарството е далечна или съобщението е твърде общо. Възможно е един пациент да е съобщил няколко нежелани реакции, свързани с едно и също състояние, което е предшествовало лечението с флуоксетин. По тази причина, въпреки че някои от реакциите са настъпили по време на лечението с флуоксетин, те не са непременно свързани с него.

Нежеланите реакции са класифицирани по системи и са подредени по намаляваща честота. Използвани са следните дефиниции:

Чести нежелани реакции са тези, които са наблюдавани веднъж или повече, поне при 1% от пациентите; **сравнително редки** са тези, които се срещат при по малко от 1%, но поне 1/1000 пациенти; **редки** са тези, които се срещат при по-малко от 1/1000 пациенти.

Алергични или токсични реакции:

Чести: Обрив, пруритус.

Сравнително редки: Треска, уртикария, макуло-папулозен обрив.

Редки: Алергична реакция, мултиформен еритем, везикулобулозен обрив, серумна болест, контактен дерматит, erythema nodosum, пруритозен обрив, левкоцитокластен васкулит, левкопения, тромбоцитемия, артралгия, ангиоедем, бронхоспазм, белодробна фиброза, алергичен алвеолит, едем на ларинкса, респираторен дистрес.

Неврологични реакции:

Чести: Главоболие, тремор, замаяност или световъртеж, астения.

Сравнително редки: Нарушения в походката, атаксия, акатизия, буколингвален синдром, хиперкинезия, хипертония, загуба на координация, вратна ригидност, екстрапирамиден синдром, гърчове, фотофобия, миоклонус, световъртеж, мигрена, тинитус, хипестезия, невралгия, невропатия, остър мозъчен синдром.

Редки: Дизартрия, дистония, ревматична болка на шийните мускули, понижен праг рефлексен праг, нистагъм, парализа, парестезия, други двигателни нарушения (вкл. влошаване на предшестващи заболявания или състояния при пациенти с рискови фактори [напр. синдром на Паркинсон, прием на невролептици или други лекарства, за които е известно, че предизвикват двигателни нарушения]), реакции, наподобяващи злокачествен невролептичен синдром.

Психични и поведенчески реакции:

Чести: Безсъние, тревожност, нервност, агитация, ярки сънища, сънливост и умора.

Сравнително редки: замъгляване на съзнанието, видения, халюцинации, маниакални реакции, параноидни реакции, психоза, деперсонализация, апатия, емоционална нестабилност, еуфория, враждебност, амнезия, повишено либидо.

Редки: Асоциално поведение, хистерия, суицидни мисли, избухливост.

Автономни реакции:

Чести: Прекомерно потене.

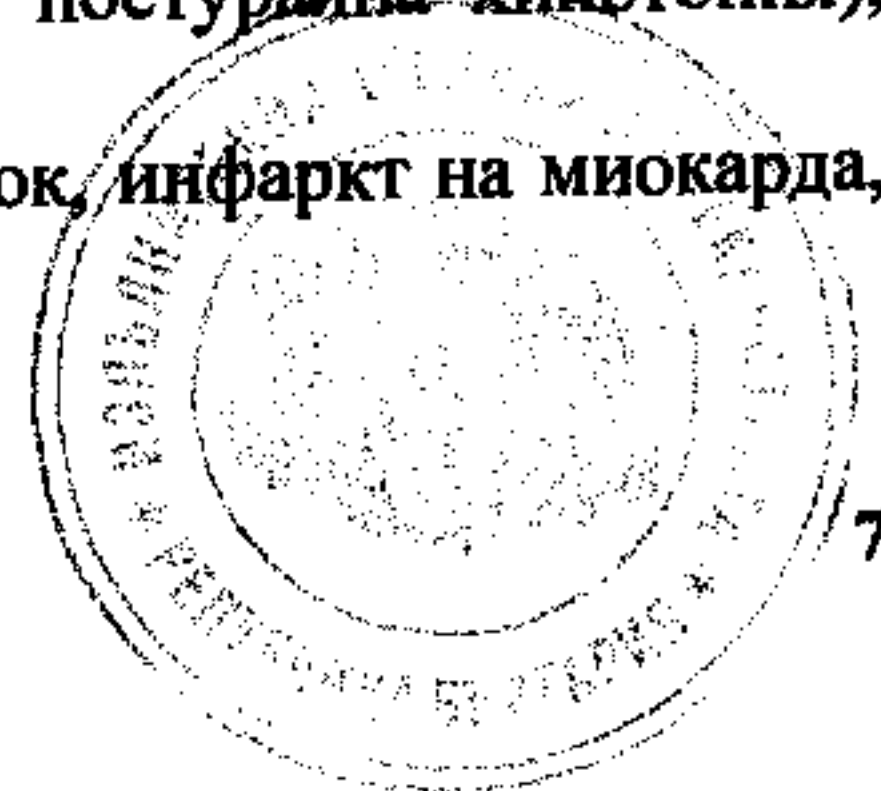
Сравнително редки: Сухота в устата, констипация, задръжка на урина, зрителни нарушения, диплопия, мидриаза, горещи вълни.

Сърдечно-съдови реакции:

Сравнително редки: Гръдни болки, хипертония, синкоп, хипотония (вкл. постурална хипотония), ангина пекторис, аритмия, тахикардия.

Редки: Брадикардия, камерна аритмия, AV блок I степен, сино-атриален блок, инфаркт на миокарда, церебрална исхемия, церебро-васкуларен инцидент, тромбоемболит.

Стомашно-чревни реакции:



Чести: Гадене, нарушен апетит, диария.

Сравнително редки: Повръщане, стоматит, дисфагия, оригване, езофагит, гастрит, гингивит, глосит, мелена, жажда, нарушения в чернодробните функционални тестове.

Редки: Кървава диария, хематемеза, стомашно-чревен кръвоизлив, дуоденална язва, стомашна язва, афти, хиперхлорхидрия, колит, ентерит, холецистит, холелитиаза, хепатит, хепатомегалия, болезнено усещане в областта на черния дроб, иктер, повишено слюноотделяне, увеличение на слюнчените жлези, обезцветяване на езика, фекална инконтиненция, панкреатит.

Дихателни реакции:

Чести: Бронхит, ринит, прозяване.

Сравнително редки: Астма, диспнея, хипервентилация, пневмония, хълцане, епистаксис.

Редки: Апнея, белодробен оток, хипоксия, плеврален излив, хемофтиза.

Ендокринни реакции:

Чести: Загуба на тегло.

Сравнително редки: генерализиран едем, периферен едем, едем в областта на лицето, едем в областта на езика, хипогликемия, хипотиреоидизъм, покачване на теглото.

Редки: Дехидратация, подагра, гуша, хипертиреоидизъм, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиперлипидемия, хиперпролактинемия, хипокалиемия, хипонатриемия, желязодефицитна анемия, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон.

Хематологични реакции:

Сравнително редки: Анемия, лимфаденопатия, хеморагия.

Редки: Повишено време за кръвосъсирване, левкоцитоза, лимфоцитоза, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура, тромбоцитемия, ретинален кръвоизлив, петехия, пурпура, повишена степен на седиментация, апластична анемия, панцитопения, хемолитична анемия с имунологична етиология.

Дерматологични реакции:

Сравнително редки: Акне, алоpecia, суха кожа, херпес симплекс.

Редки: Екзема, псориазис, себорея, кожна хипертрофия, обезцветяване на кожата, херпес зостер, дерматит с гъбична етиология, хирзутизъм, екхимози.

Мускулоскелетни реакции:

Чести: Мускулна болка, болки в гърба, болки в ставите.

Сравнително редки: Артрит, болки в костите, бурсит, тендосиновит, мускулни съкращения.

Редки: Костна некроза, остеопороза, патологична фрактура, хондродистрофия, миозит, ревматоиден артрит, мускулна хеморагия.

Урогенитални реакции:

Чести: Болезнена менструация, сексуална дисфункция, инфекция на уринарния тракт, често уриниране.

Сравнително чести: Нарушена еякулация, импотентност, менопауза, аменорея, менорагия, овариални нарушения, вагинит, левкорей, фиброцистоза, болка в областта на гърдите, цистит, дизурия, позиви за уриниране, инконтиненция на урината.

Редки: Увеличаване на млечните жлези, галакторея, аборт, диспареуния, маточни спазми, вагинален кръвоизлив, метрорагия, хематурия, албуминурия, полиурия, пиурия, епидидимит, орхит, пиелонефрит, салпингит, уретрит, камъни в бъбреците, уретрална болка, уролитиаза.

Други реакции:

Чести: Втрисане.

Сравнително чести: амблиопия, конюнктивит, киста, болка в ушите, челюстна болка, болка във врата, тазова болка, ефекти, подобни на махмурлук, неразположение.

Редки: подуване в абдоминалната област, блефарит, катаракта, корнеални лезии, глаукома, ирит, птоза, страбизъм, глухота, загуба на вкус, кандидомикоза, хидроцефалия, лупус еритематодес.

4.9. Предозиране



По време на клиничните проучвания се съобщава за 2 случая на смърт от около 38 съобщения за остро предозиране с флуоксетин, сам или в комбинация с други лекарства и/или алкохол. Първият смъртен случай е в резултат от комбинирано предозиране с 1800 mg флуоксетин и неопределено количество мапротилин. Плазмените концентрации на флуоксетин и мапротилин са съответно 4.57 mg/l и 4.18 mg/l.

При втория смъртен случай в плазмата се открива наличието на 3 лекарствени продукта, както следва – флуоксетин – 1.93 mg/l; норфлуоксетин – 1.10 mg/l; кодеин – 1.80 mg/l; темазепам – 3.80 mg/l. Един от другите пациенти, за който е съобщено, че е приел 3000 mg флуоксетин, е претърпял 2 генерализирани тонично-клонични гърча, които са отзвучали спонтанно без да се налага специално лечение. Поради повръщането е възможно количеството на абсорбираното лекарство да е по-малко от погълнатото.

16 потвърдени случая на самостоятелно предозиране с флуоксетин са съобщени по време на постмаркетинговия период. Количеството на поетото лекарство варира от 80 mg до 2000 mg, а възрастта на пациентите е между 13 и 51 години. Не са настъпили смъртни случаи в тази група пациенти, някои от които са лекувани с големи дози активен въглен по време на острата фаза на отравянето. В последствие пациентите са се възстановили без сериозни нежелани реакции, с изключение на едно 13-годишно момче, което погълнало 1880 mg и получило 2 кратки припадъка, но след това се е възстановило без последствия.

По време на постмаркетинговия период рядко се съобщава за смъртни случаи в резултат от предозиране с флуоксетин.

Симптоми:

Основните симптоми, които се наблюдават след предозиране с високи дози флуоксетин са гадене и повръщане. Други симптоми на предозирането включват ажитация, нервност, хипомания и други белези на възбуда на ЦНС, включително и припадъци.

Лечение:

Трябва да се осигури и поддържа достъп на въздух; да се осигури адекватно оксигениране и проветряване. Прилагането на активен въглен (в комбинация със сорбитол), може да има същата или дори по-голяма ефективност от предизвикване на повръщане или гастроинтестинален лаваж и трябва да се има предвид при терапевтичното повлияване на предозирането.

Препоръчително е мониториране на сърдечните и жизнените показатели, както и предприемане на общи симптоматични и поддържащи мерки. Опитът върху животни показва, че припадъците, предизвикани от флуоксетин, които не отзвучават спонтанно, се повлияват от диазепам. Тези резултати не са потвърдени при изследвания върху хора.

Няма специфичен антидот при отравяне с флуоксетин.

Поради големия обем на разпределение на флуоксетин форсираната диуреза, диализата, хемоперфузията и обменната трансфузия, най-вероятно ще са безрезултатни.

При повлияване на предозирането, трябва да се има пред вид вероятността от прием и на други лекарства и при нужда да се потърси помощ от токсикологичен център.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Антидепресивното, антиобсесивно и антибулимично действие на флуоксетин е свързано със способността му да инхибира обратното поемане на серотонина в невроните.

Флуоксетин инхибира с предимство обратното поемане на серотонина в областта на мозъчните синаптозоми и тромбоцитите при плъхове и хора. Флуоксетин показва слаб афинитет към различните рецепторни групи – опиоидни, серотонинергични 5HT, допаминергични, бета-адренергични, алфа-адренергични, хистаминергични, алфа-адренергични, мускаринови, серотонинергични 5HT рецептори. За разлика от повечето други клинично-ефективни антидепресанти – флуоксетин не повлиява обратната регулация на бета-адренергичните рецептори, но подобно на тях повлиява положително регулацията на GABA-B рецепторите. Смесени ефекти са установени върху чувствителността на серотонинергичните рецептори.

5.2. Фармакокинетични свойства



Флуоксетин се абсорбира добре след перорален прием. При хора, пиковата плазмена концентрация след единична доза от 40 mg е от порядъка на 15–55 ng/ml и се достига 6–8 часа след приемане на дозата (порядък – 1.5 до 12 часа). Храната повлиява скоростта, но не и степента на абсорбцията.

Флуоксетин се метаболизира в черния дроб предимно до норфлуоксетин и други неидентифицирани метаболити. Норфлуоксетин, който е деметилян метаболит също е активен като инхибитор на обратното поемане на серотонина и активността му е подобна на тази на флуоксетин. норфлуоксетин допринася за продължителното действие на флуоксетин. Основният път на елиминиране е чрез урината и малка част се отделя чрез изпражненията.

Клинични фактори, свързани с метаболизма и елиминирането:

Комплексният характер на метаболизма на флуоксетин има някои последствия, които биха могли да повлияят клиничното приложение.

Натрупване и бавно елиминиране:

Времето на полуживот на флуоксетин след еднократно приложение е 2 дни (варира от 1 до 4 дни), а след многократно приложение – 4 дни (варира от 2 до 7 дни). Стойностите на тези показатели за норфлуоксетин са подобни след еднократно и многократно дозиране – съответно 8,6 и 9,3 дни (варира от 4 до 15 дни). След прием на дози от 40 mg на ден, в продължение на 30 дни, плазмените концентрации на флуоксетин и норфлуоксетин достигат стойности съответно 91–302 ng/ml и 72–258 ng/ml. Плазмените концентрации на флуоксетин са по-високи от очакваните при проучванията, поради факта, че метаболизмът на флуоксетин не е линеен. За разлика от него, норфлуоксетин има линейна фармакокинетика. Постоянни плазмени нива се достигат след 4–5 седмици на продължително приложение.

Средните плазмени концентрации при пациенти, лекувани с 40–80 mg флуоксетин на ден в продължение на 3 години, са подобни на тези при пациенти, лекувани в продължение на 4–5 седмици. Активното вещество може да бъде открито в организма 1–2 месеца след прекратяване на приема, поради продължителното време на полуживот на флуоксетин и норфлуоксетин. Този факт е от значение при спиране на лечението и може да предизвика синдром на отнемане (вж. т.4.4. Специални предупреждения).

Свързване с протеините:

Приблизително 94% от флуоксетин се свързва с протеините. Взаимодействията между флуоксетин и други лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини не са подробно оценявани, но могат да бъдат важни (вж. т.4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

Чернодробни нарушения:

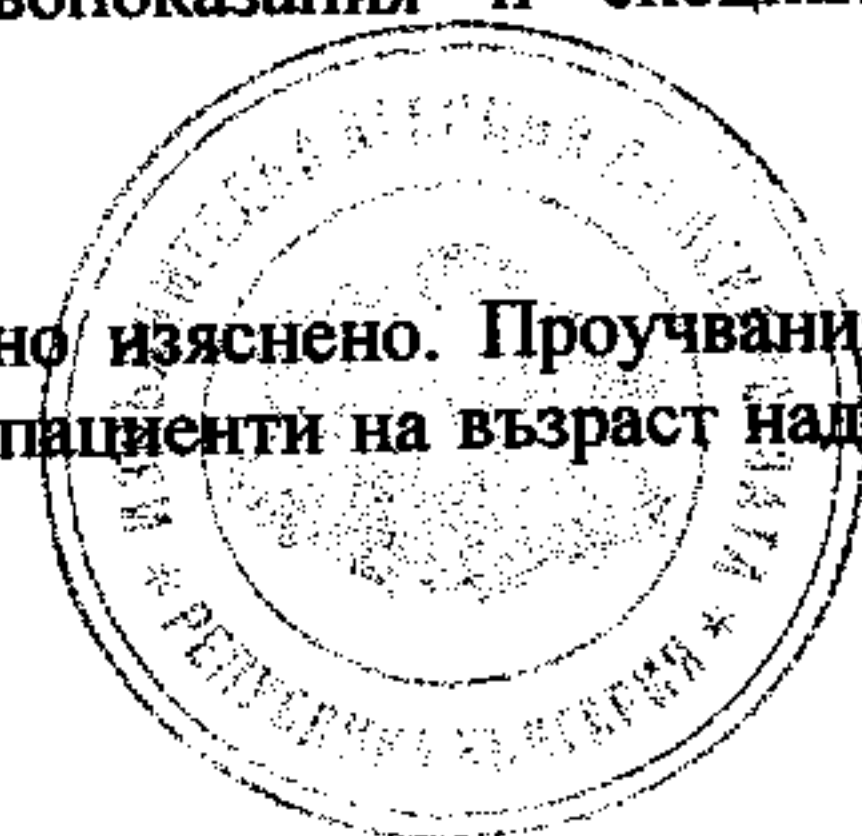
Флуоксетин се метаболизира основно в черния дроб и поради тази причина увреждане на този орган може да наруши процеса на елиминиране. При пациенти с алкохолна цироза времето на полуживот е удължено и е средно 7,6 дни в сравнение с тези без чернодробно увреждане, при които то е съответно 2–3 дни. Времето на полуживот на норфлуоксетин също е удължено и е около 12 дни при пациенти с цироза, а при пациенти без цироза е съответно 7–9 дни. Трябва да се подхожда с внимание при пациенти с чернодробно увреждане, приемащи флуоксетин (вж. т.4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба и т.4.2. Дозировка и начин на употреба).

Бъбречни нарушения:

При еднократно приложение, фармакокинетиката на флуоксетин и норфлуоксетин е подобна при пациенти с различни бъбречни увреждания, включително анефрични пациенти и такива на хронична хемодиализа. Въпреки това, продължителното приложение при пациенти с тежки бъбречни увреждания може да доведе до натрупване на флуоксетин или метаболитите му (включително и някои от още неидентифицираните). По тази причина е препоръчително прилагане на по-ниска доза или на по-големи дозови интервали (вж. т.4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

Възраст:

Влиянието на възрастта върху метаболизма на флуоксетин не е напълно изяснено. Проучванията показват, че фармакокинетиката на единични дози, прилагани на здрави пациенти на възраст над 65



години не се различава съществено от тези при по-млади пациенти. Като се вземат предвид продължителното време на полуживот и нелинейната фармакокинетика на лекарството, тези проучвания не винаги биха могли да са достоверни, особено при възрастни пациенти със системно заболяване или приемащи множество лекарства за съпътстващи заболявания.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност върху животни:

Остра токсичност: Изследванията върху острата токсичност показват, че 5 от 6 кучета, на които са били приложени перорално токсични дози флуоксетин са получили тонично – клонични припадъци, които са отзвучали веднага след интравенозно въвеждане на диазепам. Най-ниската плазмена концентрация на флуоксетин, която предизвиква гърчове при кучета е само 2 пъти по-висока от концентрацията при хора, получавали по 80 mg флуоксетин дневно при продължителна терапия. Установено е, че пероралното прилагане на единични високи дози флуоксетин при кучета не предизвикват удължаване на QT- или PR-интервала, или разширяване на QRS-комплекса, въпреки че са наблюдавани тахикардия и повишаване на кръвното налягане.

Репродуктивна токсичност: Флуоксетин принадлежи към лекарствените продукти от категория С при бременност (рискът не може да бъде изключен). Липсват адекватни, добре контролирани изследвания при хора, а проучванията при животни показват риск за плода, но са недостатъчни. Има вероятност от фетални увреждания при прилагане на флуоксетин при бременни, но ползите от лечението най-вероятно превъзхождат риска.

Флуоксетин е прилаган на бременни плъхове от породата Sprague-Dawley в дозировка 5.62 mg/kg от 6-7-ия ден на бременността до самото раждане. Контролната група е получавала дестилирана вода по време на периода на лактация (в продължение на 21 дни от раждането). Малките, които са били подложени на действието на флуоксетин по време на бременността имат по-висока честота на кожни хематоми при раждането, в сравнение с контролната група (флуоксетин: 63/189, вода: 2/113, $X^2=34,61$; $p < .001$).

Тератогенност: Не е установена тератогенност при прилагането на флуоксетин върху плъхове и зайци в дозировки, равняващи се съответно на 1.5 и 3.6 пъти препоръчителната максимална доза при хора (като mg/m²). Въпреки това, честота на мъртвородените и умрелите по време на първата седмица след раждането е увеличена при групата, получавала 1.9 пъти препоръчителната максимална доза при хора (като mg/m²) и тази, получавала 0.9 тази доза по време на бременността и лактацията. Не са наблюдавани нарушения във фертилитета при плъхове, получавали флуоксетин в дозировка от 0.9 до 1/5 пъти от препоръчителната максимална доза при хора (mg/m²).

Генотоксичност: Флуоксетин и норфлуоксетин не са демонстрирали генотоксични ефекти по време на изследванията върху бактериалната мутация, изследванията за ДНК-репарация върху култури на хепатоцити от плъхове, MLA (Mouse Lymphoma Assay), или in vivo изследванията за обмен на сестрински хроматиди върху костно-мозъчни клетки на китайски хамстер. Стойностите на LD50 при плъхове са 452 mg/kg, а съответно при мишки – 248 mg/kg.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Прежелатинизирано нишесте,

Безводна лимонена киселина,

Магнезиев стеарат

6.2. Физико-химични несъвместимости

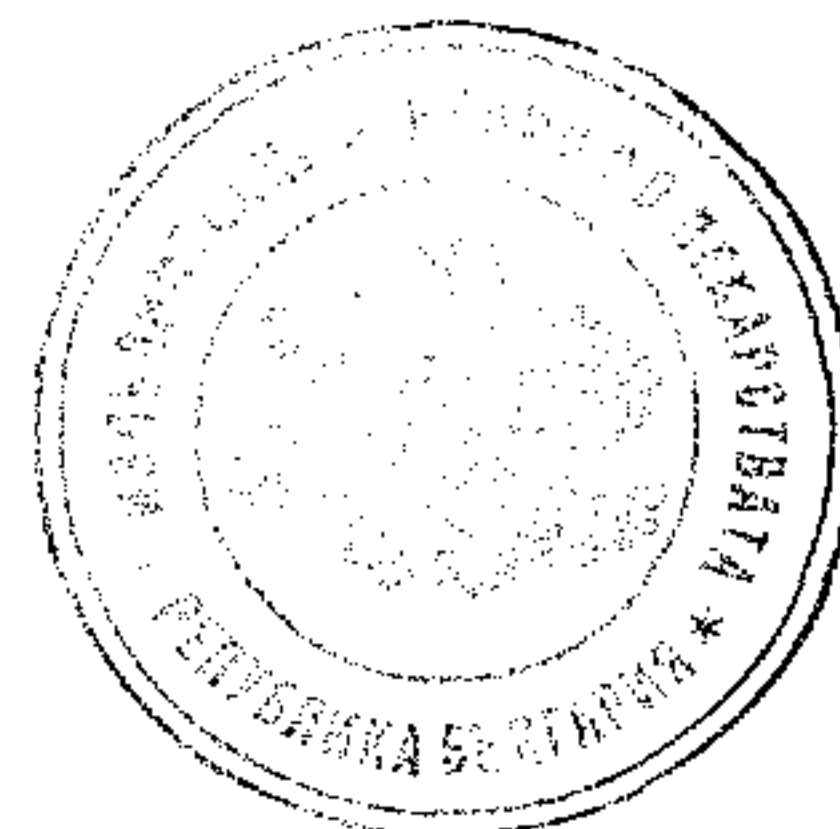
Не са известни.

6.3. Срок на годност

36 месеца

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C! Да се пази от светлина!



1.1. Данни за опаковката

Блистер от алуминиево фолио и PVC фолио

Картонена кутия от 36 kg Super Chromo Board, съдържаща 20 капсули, листовка за пациента.

6.6. Препоръки при употреба

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

2. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ЕОФАРМ ГРУП АД

1421 София, бул. "Черни връх" 14, бл.3

Факс: 963 15 61

Телефон: 963 15 96

БЪЛГАРИЯ

3. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

20050295/16.05.2005

4. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

16.05.2005

5. Дата на последната редакция на текста

Март, 2008 г.

