

1. Търговско име на лекарствения продукт

DEPREXIT®
ДЕПРЕКСИТ®

2. Количествен и качествен състав

Fluoxetine под формата на fluoxetine hydrochloride

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

Fluoxetine 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 fluoxetine 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. Fluoxetine 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 fluoxetine 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.

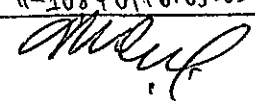
При пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения, както и тези, приемащи повече лекарства, трябва да се прилага по-ниска доза или интервалът на дозиране да е по-голям.

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

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

Деца:

Безопасността и ефективността на fluoxetine при пациенти под 18 години не е установена. (Виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба, както и 5.2 Фармакокинетични свойства).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-10840/16.05.05	
074/10.05.05	



4.3. Противопоказания

Fluoxetine 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 fluoxetine в комбинация с MAO-инхибитори, или такива, които скоро са прекъснали лечението с fluoxetine и са започнали да приемат MAO-инхибитор. Някои от случаите проявяват симптомите на злокачествен невролептичен синдром. Поради изтъкнатите причини fluoxetine не бива да се прилага едновременно с MAO-инхибитор или в рамките на 14 дни от спиране на лечението с MAO-инхибитор. Тъй като fluoxetine и неговият главен метаболит имат много дълго време на полуелиминиране, трябва да минат поне 5 седмици след спиране на лечението с fluoxetine, 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.

Fluoxetine 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 fluoxetine 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 fluoxetine 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 fluoxetine, 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 бронхоспазъм, 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 предшестваш 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 fluoxetine 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 fluoxetine:

Поради продължителното време за елиминиране на fluoxetine и неговият основен активен метаболит – norfluoxetine, 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 fluoxetine и поfluoxetine. 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 fluoxetine и поfluoxetine след края на терапията.

Тревожност и безсъние:

По време на премаркетинговите клинични проучвания, при 10-15% от пациентите, лекувани с fluoxetine, 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 fluoxetine 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 fluoxetine 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 дозирание 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:

Fluoxetine трябва да се прилага с внимание при пациенти с предистория за конвулсивни нарушения. Честотата на свързаните с fluoxetine 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 fluoxetine 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:

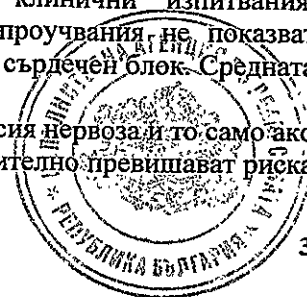
Вероятността за суициден опит е присъща на депресията и би могла да персистира, до настъпването на значителна ремисия. По тази причина високорисковите пациенти трябва да се мониторира по време на цялото лечение и да се обмисли възможността за хоспитализация. За да се сведе до минимум възможността за предозиране, fluoxetine трябва да се предписва в най-малките налични дозови форми в съчетание с проследяване на пациента.

Съпътстващи заболявания:

Клиничният опит с fluoxetine 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 fluoxetine 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.

Fluoxetine 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.



Fluoxetine може да промени контролираните нива на глюкозата при пациенти с диабет. По време на терапията с fluoxetine 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 fluoxetine.

Поради продължителното метаболизиране на fluoxetine, 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 fluoxetine трябва да се прилага с повишено внимание.

Тъй като клирънсът на fluoxetine и norfluoxetine 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 fluoxetine. Съобщава се за кървене при пациенти, приемащи fluoxetine, 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".

Деца:

Не са установени ефективност и безопасност при пациенти под 18 години.

Пациенти в напреднала възраст:

При по-възрастните пациенти fluoxetine 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 fluoxetine 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 fluoxetine.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

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

При едновременно приложение на fluoxetine 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 fluoxetine и триптофан, проявяват нежелани реакции, включващи агитация, безпокойство и стомашно-чревни оплаквания.

При някои пациенти времето на полуживот на едновременно прилагания диазенам може да бъде удължено. Опитът при комбиниране на fluoxetine с други лекарства, действващи 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 fluoxetine 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 fluoxetine 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, fluoxetine инхибира специфичните чернодробни цитохром P450 изоензими (2D6), които са отговорни за дебризиквиновия 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 fluoxetine и общи анестетици, приемът на fluoxetine трябва да се прекрати, колкото е възможно по-рано преди хирургична интервенция.

Алкохол:

При изследвания е доказано, че fluoxetine 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 fluoxetine 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 fluoxetine 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 fluoxetine и поfluoxetine. 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 fluoxetine 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 fluoxetine 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 fluoxetine 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 метаанализ на обобщените данни от 17 двойно слепи клинични проучвания при пациенти с голям депресивен епизод прави сравнение между fluoxetine (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 fluoxetine, 2,6% при плацебо и 3,6% при трицикличния антидепресант.

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 fluoxetine.

Постмаркетинговите наблюдения, потвърждават профила на по-честите нежелани реакции, получен по време на клиничните изпитвания на fluoxetine, 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 fluoxetine. По тази причина, въпреки че някои от реакциите са настъпили по време на лечението с fluoxetine, 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, бронхоспазъм, 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, суколингвален синдром, екстрапирамиден синдром, хиперкинезия, хипертония, загуба на координация, вратна ригидност,



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-вакуларен инцидент, тромбоза.

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, диспнеа, хипервентилация, пневмония, хълцане, епистаксис.

Редки: Апнеа, 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, алопеция, 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 fluoxetine, сам или в комбинация с други лекарства и/или алкохол. Първият смъртен случай е в резултат от комбинирано предозиране с 1800 mg fluoxetine и неопределено количество мапротилин. Плазмените концентрации на fluoxetine 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 – fluoxetine – 1.93 mg/l; norfluoxetine – 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 fluoxetine, 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 fluoxetine 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 fluoxetine.

Симптоми:

Основните симптоми, които се наблюдават след предозиране с високи дози fluoxetine са гадене и повръщане. Други симптоми на предозирането включват агитация, 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 тералевтичното 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 fluoxetine, които не отзвучават спонтанно, се повлияват от диазепам. Тези резултати не са потвърдени при изследвания върху хора.

Няма специфичен антидот при отравяне с fluoxetine.

Поради големия обем на разпределение на fluoxetine 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 fluoxetine е свързано със способността му да инхибира обратното поемане на серотонина в невроните.

Fluoxetine инхибира с предимство обратното поемане на серотонина в областта на мозъчните синаптозоми и тромбоцитите при плъхове и хора. Fluoxetine 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 fluoxetine 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

Fluoxetine 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.

Fluoxetine се метаболизира в черния дроб предимно до norfluoxetine и други неидентифицирани метаболити. Norfluoxetine, който е деметилиран метаболит също е активен като инхибитор на обратното поемане на серотонина и активността му е подобна на тази на fluoxetine. Norfluoxetine допринася за продължителното действие на fluoxetine. 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 fluoxetine има някои последствия, които биха могли да повлияят клиничното приложение.

Натруиване и бавно елиминиране:

Времето на полуживот на fluoxetine 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 norfluoxetine са подобни след еднократно и многократно дозиране – съответно 8,6 и 9,3 дни (варират от 4 до 15 дни). След прием на дози от 40 mg на ден, в продължение на 30 дни, плазмените концентрации на fluoxetine и norfluoxetine достигат стойности съответно 91-302 ng/ml и 72-258 ng/ml. Плазмените концентрации на fluoxetine са по-високи от очакваните при проучванията, поради факта, че метаболизмът на fluoxetine не е линеен. За разлика от него, norfluoxetine 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 fluoxetine 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 fluoxetine и norfluoxetine. 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 fluoxetine се свързва с протеините. Взаимодействията между fluoxetine 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:

Fluoxetine 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 norfluoxetine 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 fluoxetine (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 fluoxetine и norfluoxetine 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 fluoxetine 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 fluoxetine 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

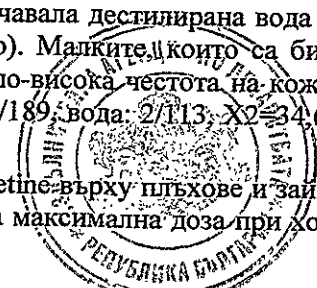
Проучвания за токсичност върху животни:

Остра токсичност: Изследванията върху острата токсичност показват, че 5 от 6 кучета, на които са били приложени перорално токсични дози fluoxetine са получили тонично – клонични припадъци, които са отзвучали веднага след интравенозно въвеждане на диазепам. Най-ниската плазмена концентрация на fluoxetine, която предизвиква гърчове при кучета е само 2 пъти по-висока от концентрацията при хора, получавали по 80 mg fluoxetine дневно при продължителна терапия. Установено е, че пероралното прилагане на единични високи дози fluoxetine 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: Fluoxetine 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 fluoxetine при бременни, но ползите от лечението най-вероятно превъзхождат риска.

Fluoxetine 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 fluoxetine по време на бременността имат по-висока честота на кожни хематоми при раждането, в сравнение с контролната група (fluoxetine: 63/189; вода: 2/113; X²=34.61; p < .001).

Тератогенност: Не е установена тератогенност при прилагането на fluoxetine върху плъхове и зайци в дозировки, равняващи се съответно на 1.5 и 3.6 пъти препоръчителната максимална доза при хора



(като mg/m^2). 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/m^2) и тази, получавала 0.9 тази доза по време на бременността и лактацията. Не са наблюдавани нарушения във фертилитета при плъхове, получавали fluoxetine в дозировка от 0.9 до 1/5 пъти от препоръчителната максимална доза при хора (mg/m^2).

Генотоксичност: Fluoxetine и norfluoxetine 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 и техните количества

Pregelatinized Starch	171.07 mg
Citric Acid Anhydrous	30.00 mg
Magnesium Stearate	1.00 mg

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!

6.5. 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!

7. 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

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

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на последната редакция на текста

Февруари, 2005 г.

