

## Fluoxetine 20 Stada<sup>®</sup>, hard-gelatin caps.

### Флуоксетин 20 Стада<sup>®</sup>, твърди

### желатинови капсули

Активно вещество: fluoxetine hydrochloride

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 4-3967/27.02.02

611/10.07.01

#### 1. Наименование на лекарствения продукт

Fluoxetine 20 Stada<sup>®</sup>

#### 2. Състав:

Фармакологично активни вещества – вид и количество

Всяка капсула съдържа 22.4 мг fluoxetine hydrochloride, отговарящи на 20 мг флуоксетин.

#### 3. Фармацевтична форма

Твърди матови капсули с цвят на слонова кост.

#### 4. Клинични особености

##### 4.1. Показания

Лечение на депресия

##### 4.2. Начин и продължителност на приложение

Храненето не влияе върху бионаличността на флуоксетина в организма, макар че може да забави по неподходящ начин абсорбцията му.

Антидепресивното действие настъпва постепенно (2 до 4 седмици) и не може да бъде ускорено чрез бързо увеличаване на дозата.

Препоръчваната дозировка е както следва:

##### Възрастни:

За лечение на депресия препоръчваната доза е една твърда капсула на ден (20 мг флуоксетин). Ако е необходимо, лекарят може постепенно да повиши дневната доза. Дози над 20 мг/ден трябва да се предписват разделени на два приема (напр. сутрин и вечер).

Максималната дневна доза е 80 мг (четири твърди капсули).

##### Пациенти в напреднала възраст:

Пациенти в напреднала възраст и пациенти с ниско телесно тегло трябва да бъдат лекувани с индивидуализиран дозов режим. Обикновено 20 мг флуоксетин на ден се понасят добре от по-възрастни пациенти (над 65 годишна възраст). При тях максималната дневна доза не трябва да надвишава 40 мг.

##### Пациенти с чернодробно увреждане:

Тъй като биотрансформацията на флуоксетин и/или елимирането са забавени при пациенти със значителна чернодробна дисфункция, препоръчва се при такива пациенти намаляване на дозата (с около 50%) или приемане през ден.

##### Пациенти с бъбречно увреждане:

За пациенти с лека до средна бъбречна недостатъчност (GFR 10 до 50 мл/мин) също се препоръчва намаляване на дозата или приемани през ден.

#### 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активната съставка (флуоксетин) или някоя от другите съставки на продукта.

Флуоксетин не трябва да се използва заедно с MAO-инхибитори. Лечение с флуоксетин може да започне две седмици след спиране на лечението с MAO-инхибитори. Лечението с флуоксетин трябва да бъде спряно 5 седмици преди започване на лечение с MAO-инхибитори (вж. раздел 4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие).

L-tryptophan не трябва да се предписва 14 дни преди или 5 седмици след третиране с флуоксетин (вж. раздел 4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие).

Флуоксетин не трябва да се използва от пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR 10 мл/мин)..



Флуоксетин не трябва да се използва от пациенти с нестабилна епилепсия или склонни към припадъци.

Употребата на флуоксетин при деца и юноши (под 18 години) не се препоръчва, тъй като безопасността и ефикасността за тази възрастова група не са доказани.

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Флуоксетин се метаболизира главно в черния дроб и се екскретира чрез бъбреците. Особено внимание трябва да се обръща на пациенти с тежка чернодробна дисфункция и лека до средна бъбречна недостатъчност, като се препоръчва се коригиране на дозировката за (вж. също раздел 4.2. **Начин и продължителност на приложение**).

Преди лечение с флуоксетин, пациенти със стабилна епилепсия следва да бъдат предварително медикаментозно достатъчно стабилизирани и внимателно наблюдавани. Лечението с флуоксетин трябва да бъде спряно незабавно при поява на припадъци.

Поради това, че има малко наблюдения при едновременна употреба на флуоксетин и електро-конвулсивна терапия, нужно е специално внимание при пациенти, които в последните осем седмици са били подложени на електро-конвулсивна терапия (ЕСТ).

Пациенти, страдащи от безпокойство/възбуда или ясно изразени смущения на съня, могат да бъдат облекчени с едновременно лечение със седативни или сънотворни препарати.

Особено внимание трябва да се обърне, тъй като се наблюдава хипомания или мания при около 1% от лекуваните с флуоксетин пациенти. Било е съобщено за активиране на мания/хипомания при малък процент пациенти с по-големи афективни разстройства, лекувани с трициклични антидепресанти.

Пациенти с депресивна болест трябва да бъдат внимателно наблюдавани през първите 2-3 седмици от лечението, защото възможността за опит за самоубийство е присъща на депресията и може да се запази до настъпването на значителна ремисия. Внимателен надзор по време на започване на лечение с флуоксетин също се препоръчва при пациенти, приемащи флуоксетин в комбинация с други лекарства, поради риск от взаимодействия.

Препоръчва се повишено внимание при диабетици и при пациенти, страдащи от сърдечно-съдови заболявания.

При пациенти с диабет флуоксетинът може да промени гликемичния контрол. Може да настъпи хипогликемия по време на лечение с флуоксетин и хипергликемия след спирането му. Поради това може да се наложи корекция на дозировката на инсулин и/или орални хипогликемични средства.

Препоръчва се предпазливост при пациенти на литиеви препарати или когато се налага да се приемат едновременно флуоксетин и лекарства, действащи върху ЦНС, т.е. дозата трябва да се коригира (вж. раздел 4.5. **Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие**).

Когато се появи обрив или друга алергична реакция, за която не може да се установи алтернативна причина, флуоксетинът трябва да бъде спрян, защото биха могли да се появят животозастрашаващи системни реакции, евентуално във връзка с васкулит и усложнения, засягащи белите дробове, бъбреците или черния дроб.

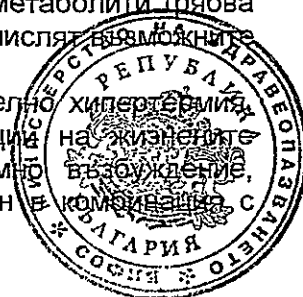
Рядко могат да настъпят удължаване на времето на кървене и/или кръвоизливи (напр. екхимоза, гинекологично кървене, стомашно-чревни кръвоизливи и други кръвоизливи по кожата или лигавиците) (вж. раздел **Нежелани лекарствени реакции**)

Внимание трябва да се обръща при пациенти, приемащи инхибитори на обратното захващане на серотонина, особено при пациенти, лекувани едновременно с антикоагуланти, лекарства, които действат върху функцията на тромбоцитите (напр. нестероидни противовъзпалителни лекарства, ацетилсалицилова киселина и тиклопидин) или други лекарства, които могат да засилят риска от кръвоизливи. Трябва да се обърне внимание също на пациенти с предхождащи абнормалности на кървене.

#### **4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие**

Дългият период на полуелиминация на флуоксетина и неговите активни метаболити трябва да се има предвид след като лечението с него бъде спряно, когато се обмислят възможните лекарствени взаимодействия. (вж. 4.3. **Противопоказания**)

Имало е съобщения за сериозни, понякога фатални, реакции (включително хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни флукуации на жизнените показатели и промени в менталния статус, които включват екстремно възбуждане, прогресиращи до делир и кома) при пациенти, получаващи флуоксетин в комбинация с



MAO- инхибитор. В някои случаи симптомите са приличали на тези на злокачествен невролептичен синдром. Поради това едновременната им употреба трябва да бъде избягвана. Ципрохептадин, приет орално или дантролен интравенозно могат да подобрят състоянието на пациенти с такива реакции. Опитът с едновременна употреба на MAOI и трициклични антидепресанти подсказва, че най-малко 14 дни трябва да изминат между спирането на MAOI и започването на лечение с флуоксетин.

Тъй като флуоксетин и неговият активен метаболит имат много дълъг период на полу-елиминация, най-малко 5 седмици (приблизително 5 полу-живота на норфлуоксетин) трябва да бъдат отпуснати след спирането на флуоксетина преди започването на MAOI. Назначаването на MAOI през тези 5 седмици след спирането на флуоксетиновата терапия може да повиши риска от сериозни странични ефекти. Било е съобщено за няколко смъртни случая при пациенти, приели MAOI наскоро след спирането на флуоксетин, но причинната връзка с него не може да бъде доказана.

Възбуда, безпокойство и гастро-интестинални усложнения (гадене, повръщане) са били съобщени при пациенти, получаващи флуоксетин в комбинация с L-триптофан. Поради това той не трябва да бъде предписван 14 дни преди или 5 седмици след флуоксетин (вж. 4.3. Противопоказания).

Клирънсът на диазепам може да бъде забавен.

Препоръчва се внимание ако се налага едновременно предписване на флуоксетин и литий. Имало е съобщения за покачване на литиевите нива и токсичността му при едновременна употреба с флуоксетин. Поради това трябва да бъдат следени нивата на лития.

*Потенциални ефекти на едновременно предписване на лекарства, свързващи се здраво с плазмените протеини:*

Тъй като флуоксетинът се свързва здраво с плазмените протеини, предписването на флуоксетин на пациенти, вземащи друго лекарство, което е свързано здраво с плазмените протеини (като кумаринови деривати или дигитоксин) може да предизвика промяна в плазмените концентрации, която да има като потенциална последица странично действие. Обратно, странични ефекти могат да се предизвикат от изместването на свързания с протеините флуоксетин от други здраво свързващи се лекарства.

Не са били наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между флуоксетин и едновременно приеман алкохол (етанол), барбитурати, други седативи или хипнотици, орални хипогликемични средства, тиазидни диуретици, антихипертензивни, аналгетици, тиреоидни хормони, антихистаминови препарати, антибиотици, циметидин или други инхибитори на секрецията на стомашна киселина.

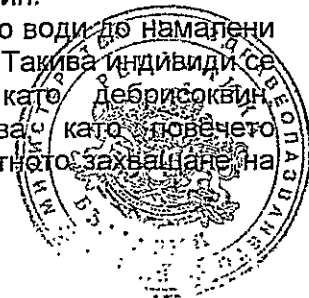
Алкохолът (етанол) трябва да се избягва по време на терапия с флуоксетин, макар че при официалното тестване флуоксетинът не е засилвал ефектите на алкохола.

Тъй като флуоксетинът инхибира чернодробния цитохром P450 изоензим P450 II D6, пациенти, нуждаещи се от едновременно лечение с флуоксетин и други лекарства, метаболизиращи се предимно от тази изоензимна система (като флекаинид, енкаинид, винбластин, карбамазепин и трициклични антидепресанти/антипсихотици) трябва да бъдат наблюдавани внимателно и може да се наложи дозировката на последните да се намали.

Флуоксетин може да засили ефектите на лекарства, действащи върху ЦНС чрез значително повишаване на плазмените концентрации на трицикличните антидепресанти (и антипсихотици), предписани заедно с флуоксетина или след спирането му. Ако изглежда необходимо да се използват двата вида лекарства едновременно, дозата на антидепресанта или невролептика трябва да бъде по-ниска от препоръчаната. Адаптацията на дозата поради това трябва да бъде проведена при контрол на плазмените концентрации (мониторирание на лекарството). Едновременното прилагане на флуоксетин и невролептици може да доведе до засилване на екстрапирамидните двигателни симптоми.

Някои пациенти, които са на стабилни дози фенитоин, са проявили повишени плазмени концентрации на фенитоин с последваща клинична токсичност при започване на едновременна терапия с флуоксетин. Същото се отнася и за карбамазепин.

Приблизително 3 до 10% от здравите хора имат генетичен дефект, който води до намалени нива на активност на чернодробния цитохром P450 изоензим P450 II D6. Такива индивиди се причисляват към т.нар. "лоши метаболитори" на лекарства като дебрисоквин, декстрометорфан и трициклични антидепресанти. Много лекарства, като повечето антидепресанти, включително флуоксетин и други инхибитори на обратното захващане на



серотонина, се метаболизира от този изоензим. По този начин както фармакокинетичните свойства, така и относителната пропорция на метаболитите са изменени при "лошите метаболизатори". Обаче, що се отнася до флуоксетина и неговия метаболит, сумата от плазмените концентрации на четирите активни изомери е подобна при "лошите и добрите метаболизатори".

#### 4.6. Бременност и кърмене

Приемането на лекарството от бременни жени по време на първите три месеца от бременността засега не се свързва с малформации на тяхното поколение, макар че е било описано увеличение в сферата на леките аномалии. Приемане по време на напреднала бременност може да доведе до преждевременно раждане, намаляване на теглото при раждане и лоша адаптация на новороденото. Няма признаци, че прилагане *in utero* въздейства на IQ, говорното и поведенческо развитие при деца в предучилищна възраст. Все пак флуоксетинът трябва да се използва при бременност само ако няма по-безопасна алтернатива.

Флуоксетин не трябва да се използва при кърмачки (тъй като е установено съотношение мляко/плазмена концентрация 1:4) или кърменето трябва да бъде прекъснато.

#### 4.7. Ефект върху способността за шофиране или работа с машини

Наличните засега доказателства показват, че флуоксетин не нарушава способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това пациентите трябва да бъдат предупредявани, че тяхната способност за справяне с потенциално рисковани задачи (напр. шофиране, работа с машини) би могла да бъде занижена.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Флуоксетинът общо взето се понася добре. Страничните действия, които се наблюдават в началото на лечението отшумяват при по-нататъшна употреба.

Следните нежелани реакции могат да се наблюдават често (> 10%) главно в началото на терапията:

Главоболие, нервност, безпокойство, смущения в съня (инсомния), тремор, гадене, повръщане, изпотяване; в по-високи дози също чувство на страх, замаяност, умора, сънливост.

Имало е често съобщения за:

Необичайна активност на сънуване, астения, визуални смущения (абнормална визия) пруритус, обърканост, световъртеж, парестезии, загуба на апетит (анорексия), промяна/извращение на вкуса (дисгеузия), запек, диария, сухост в устата, намалено либидо, смущения в потенцията, нарушено уриниране, студени тръпки, бронхит, артралгия, болка в гръдния кош, абдоминална болка и уголемяване на корема. Честа нежелана реакция при лечение с флуоксетин е леката загуба на тегло.

Има рядко (<1%) съобщения за:

Намалена сила на концентрацията, чувство на претъпненост, затруднено дишане (диспнея), фиброза на белите дробове, хипокалемия, фарингит, кожни ерупции/обриви (вж. по-долу), миалгия и серотонинов синдром.

Предписващият трябва да знае, че редица симптоми на депресивната болест като агресивност, безпокойство, загуба на интерес към обичайните дейности, суицидни идеи, смущения на съня и нарушена концентрация, могат да се влошат при започване на лечението с антидепресант.

Трудно е да се установи дали тези оплаквания са странични ефекти на антидепресанта или по-скоро са симптоми на основното депресивно заболяване. Трябва да се вземе предвид кои симптоми са били налице преди началото на лечението.

Пациенти с биполарно разстройство, депресирани пациенти (както са дефинирани в DSM-III-R) могат в редки случаи (1-10%) да изживеят внезапна промяна на настроението към мания или хипомания (сравни с раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)

*Обриви и възможни алергични реакции, които могат да се наблюдават понякога:*

По време на клинични изпитвания приблизително 4% от лекуваните с флуоксетин пациенти получават обрив и/или уртикария. Клиничните находки, съобщени във връзка с уртикария придружен от треска, са били левкоцитоза, артралгия, миалгия, едем (ангвиедем), карпал тунел синдром, респираторен дистрес (bronхоспазъм), лимфаденопатия, пропегчивающа леко повишаване на трансaminaзите.



Тези системни явления могат да се наблюдават също и при отсъствие на кожни реакции.

Анафилактоидни реакции са били наблюдавани в отделни случаи.

Повечето пациенти, получили обрив или (други) алергични реакции са се подобрили незабавно след спирането на флуоксетина и/или с допълнително лечение с антихистаминови препарати или стероиди.

Известно е, че двама пациенти са развили сериозни системни кожни заболявания. При нито един пациент не е била поставена недвусмислена диагноза, но за единия се счита, че е имал левкоцитобластичен васкулит, а другия – тежък синдром на десквамация, за който е било прието, че е или васкулит, или еритема мултиформе. Други пациенти са получили органични синдроми, подсказващи за серумна болест (сравни раздел 4.4. **Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**).

Белодробни заболявания, включващи възпалителни процеси с различна хистопатология и/или фиброза са били съобщавани в редки случаи. Тези заболявания в отделни случаи са настъпвали с диспнея като предшествашъ симптом.

Дали тези системни заболявания и обриви имат обща скрита причина или се дължат на различна етиология или патогенни процеси не е известно. Освен това не е била идентифицирана специфичната скрита имунологична основа на тези случаи.

*Сърдечно-съдова система:*

В отделни случаи има съобщения за циркулаторна дисрегулация (хипотензия, хипертензия), която при предразположени пациенти със съществуващи преди това патологични изменения, може да предизвика сърдечна болка. Имало е рядко съобщения за сърдечни аритмии (AV блок и последици), синкоп, инфаркт на миокарда и/или церебрална исхемия и васкулит. Пациенти с такива странични реакции трябва да спрат приемането на флуоксетин. Съобщавано е за редки случаи на хипонатремия (някои от тях със серумен натрий по-нисък от 110 ммол/л), предимно при по-възрастни пациенти и при пациенти, вземащи диуретици или които са били обезводнени по друг начин. Хипонатремията е обратима след спирането на флуоксетина. Тези явления би могло да се дължат на синдрома на неправилна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH).

Имало е рядко съобщения за дисфункция на костния мозък (левкопения/панцитопения или тромбоцитопения пурпура).

Имало е рядко съобщения за чернодробна дисфункция (завишен чернодробен ензим, хепатит и холестатична жълтеница).

Имало е рядко съобщения за хиперпролактинемия с гинекомастия, галакторея, хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм.

Имало е рядко съобщения за припадъци или удължени припадъци при пациенти на флуоксетин, със съпътстваща електро-конвулсивна терапия.

Могат да се наблюдават рядко екстрапирамидни моторни симптоми или влошаване главно при предразположени пациенти, като тези с Паркинсонова болест.

Било е съобщено за следните наблюдения във връзка с флуоксетин, но не е била установена причинна връзка: удължено време на кървене и/или хеморагия (гастроинтестинална хеморагия, вагинално кървене след прекъсване на лекарството, екхимози, епистаксис) цереброваскуларни инциденти, удар, хемолитична анемия, апластична анемия, халюцинации, агресивно поведение, злокачествен невролептичен синдром, панкреатит, алоpecia, еозинофилна пневмония.

Макар че могат да настъпят абстинентни реакции при спиране на лечението, наличните предклинични и клинични данни не доказват, че инхибиторите на обратното захващане на серотонина предизвикват зависимост. Симптомите, които би могло да се свържат с абстинентните реакции са напр. световъртеж, парестезии, главоболие, гадене и безпокойство. Повечето от тези реакции са леки и самоограничаващи се.

#### **4.9. Предозиране**

Докладвано е, че един пациент е поел екстремна свръхдоза (3000 мг) и е получил два генерализирани епилептични припадъка. Други важни симптоми могат да включват световъртеж, гадене, повръщане, тахикардия, нарушена акомодация, възбуждение, безпокойство и хипомания. Животозастрашаващи сърдечни аритмии не са били наблюдавани.

Подходящо е като начало отстраняване на лекарството в деня на предозирането чрез стомашна промивка или назначаване на активен въглен, който може да се приложи със



сорбитол. Поради големия обем на разпределение на флуоксетина, форсирана диуреза, диализа и хемоперфузия не са подходящи за помощ.

Следене на сърдечните и жизнени параметри се препоръчва наред с общи симптоматични и поддържащи мероприятия.

От въвеждането на флуоксетина в практиката съобщения за смърт, настъпила след предозирането му са били изключително редки.

За лечение на предозирането трябва да се обсъди възможността от паралелно включване на няколко лекарства. Специални грижи трябва да се положат за пациенти, вземащи или наскоро вземали флуоксетин и погълнали случайно или умишлено прекомерни количества трициклични антидепресанти. В тези случаи натрупването на самия трициклик и активния му метаболит може да увеличи възможността от клинически значителни резултатни ефекти и удължаване на времето, изискващо внимателно медицинско наблюдение.

## **5. Фармакологични свойства**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антидепресанти, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина.

АТС код: N06AB03

Антидепресивното действие на флуоксетина е свързано с високоселективното инхибиране на обратното захващане на серотонина от невроните в ЦНС.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Флуоксетинът се абсорбира бързо и почти напълно. Времето на пиковата плазмена концентрация ( $t_{max}$ ) е 6-8 часа. Храненето забавя абсорбцията, но не променя общото количество на абсорбираното лекарство.

Флуоксетинът се метаболизира главно в черния дроб. Той се елиминира главно чрез метаболизма: само много малък процент от предписаната доза (<5%) се открива в урината като непроменено лекарство. Метаболитите на флуоксетина се елиминират главно чрез урината и в по-малка степен чрез жлъчката.

Главният метаболит норфлуоксетин се получава чрез деметилация. Норфлуоксетин е активен метаболит и селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина.

Релативно бавното елиминиране на флуоксетина (период на полуелиминация 1-4 дни след еднократно приемане и 2-7 дни след продължително приемане от здрави доброволци) и неговият активен метаболит норфлуоксетин (период на полуелиминация 7-9 дни след еднократно и продължително приемане) води до значително натрупване на тези активни съставки при редовна употреба.

Плазмените концентрации достига стабилно състояние след 2-4 седмици. Плазменият клирънс, съобщен за пациенти е бил 21-44 л/ч за флуоксетин и приблизително 9 л/ч за норфлуоксетин.

Свързването с плазмените протеини е около 94%.

Пациенти с нарушена бъбречна функция и по-възрастни пациенти не показват значителна промяна в плазмения клирънс след еднократни дози флуоксетин. Обаче биотрансформацията на флуоксетин е забавена при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

### **5.3. Токсикологични свойства**

Всички налични данни сочат ниска акутна и субакутна токсичност при мишки, плъхове, котки, кучета, маймуни и морски свинчета и междувидовите разлики са били малки. Флуоксетинът и неговият главен метаболит норфлуоксетин имат напълно идентични токсични профили. Ранните белези на отравяне включват ЦНС-симптоми, незначително повишени чернодробни ензими, анорексия и загуба на тегло при 5-10 пъти превишена терапевтична доза за хора. При изследвания на повторна такава доза е наблюдавана фосфолипидоза в различни органи. Това действие е обратимо след спиране на лечението.

Няма доказателство за мутагенен или тератогенен потенциал на флуоксетина.

Изследвания за плодовитост, проведени с плъхове в дозови нива до 12.5-15 мг/кг/ден, са показали, че флуоксетинът няма странични действия върху плодовитостта, но че процентът на преживелите новородени е бил намален.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**



Microcrystalline cellulose, gelatin, lactose monohydrate, magnesium stearate, colloidal anhydrous silics, purified water, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172).

**6.2. Несъвместимости**

Досега не са известни

**6.3. Срок на годност**

За крайния продукт в запечатан контейнер: 4 години

**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в кутийката при температура не по-висока от 25°C.

Кутийката да се пази на защитено от светлина и влага място.

**6.5. Данни за опаковката**

Термооформен PVC/PVDC – алуминиев блистер.

Оригинални опаковки по 20, 50 и 100 капсули.

**6.6. Указания за употреба**

Няма

**7. Притежател на разрешителното за продажба**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel, Germany

Telephone: 0049 6101 6030

Fax: 0049 6101 603 259

Internet: <http://www.stada.de>

**8. Номер на разрешителното за продажба**

41795.00.00

**9. Дата на първата регистрация/подновяване на регистрацията**

12 януари 1998 г.

**10. Последна редакция на информацията**

Януари 2001 г.

**11. Статут на лекарственото средство**

Зависи от националното законодателство, отпуска се само по лекарска рецепта в аптеките.

