

**Inbiotech Ltd
Bulgaria**

Biozac caps. hard 20 mg

2/11

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

BIOZAC caps. 20 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 11-14063/14-08-09

70/08-08-06 Мерц

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BIOZAC

БИОЗАК

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа лекарствено вещество Fluoxetine hydrochloride - 22.36 mg, еквивалентно на Fluoxetine 20 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

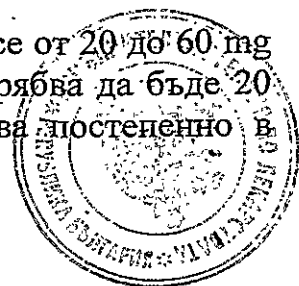
- Депресия, със или без симптоми на тревожност, особено когато не се налага седация.
- Обсесивно - компулсивни нарушения;
- Булимия нервоза, само като допълнение на психотерапията.
- Пременструален дисфоричен синдром (ПМДС).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Биозак капсули се приемат перорално, преди или след хранене.

Депресия. При възрастни и пациенти в старческа възраст се препоръчва доза 20 mg дневно. Като правило тази доза е достатъчна за получаване на терапевтичен ефект. Настъпването на антидепресивния ефект може да се очаква след двуседмичен латентен период. При липса на задоволителен терапевтичен ефект дневната доза може да бъде повишена на 40-60 mg, като се разделя на 2 приема - сутрин и вечер. Повишаването на дозата трябва да става постепенно. Поради удължаване времето на полуживот при пациенти в старческа възраст, с чернодробни и бъбречни заболявания, дозата трябва да бъде по-ниска, а интервалите на приема да са удължени.

Обсесивно - компулсивни разстройства. Препоръчва се от 20 до 60 mg дневно на възрастни пациенти, като началната доза трябва да бъде 20 mg дневно. Повишаването на дозата трябва да става постепенно в продължение на няколко седмици.



Булимия нервоза. За възрастни и пациенти в старческа възраст се препоръчва доза 60 mg дневно. При многократно приложение трябва да се има предвид, че поради удълженото време на полуетелиминиране на флуоксетин след спирането на лечението, плазмените му концентрации могат да се запазят в продължение на няколко седмици.

Пременструален дисфоричен синдром (ПМДС). Препоръчва се дневна доза от 20 mg. Първоначалният курс на лечение продължава не повече от 6 месеца, след което трябва да се прецени състоянието на пациентките с оглед на ползата от продължаване на терапията.

Деца. Безопасността на Биозак не е проучена при тази категория пациенти. Не се препоръчва употребата му при деца.

Продължителност на лечението - за лечение на остри епизоди е необходимо приложение на препарата в продължение на 4-8 седмици.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към флуоксетин;
- Тежка бъбречна недостатъчност (реналният клиранс <10 ml/min);
- По време на бременност и кърмене;
- Едновременно прилагане с МАО-инхибитори (необходим интервал не по-малък от 14 дни);
- При деца.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В началото на лечение с флуоксетин е възможно засилване на някои симптоми, като инсомния, тревожност, което изисква коригиране на дозировката на препарата.

С внимание флуоксетин трябва да се прилага при пациенти с булимия нервоза със значителни промени в телесното тегло.

Поради опасност от засилване на манийните или хипоманийните състояния, приложението на флуоксетин при пациенти с подобни прояви изисква необходимото внимание.

Внимателно и при непрекъснато наблюдение флуоксетин може да се прилага при пациенти с анамнестични данни за гърчове. При болни с епилепсия препаратът може да се прилага само в случаите на успешен контрол на гърчовете.

Флуоксетин има удължено време на полуетелиминиране. Това изисква внимателно уточняване на дозировките при пациенти със съпътстващи заболявания - чернодробни, бъбречни.

При пациенти с диабет може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетичните средства, поради нарушения в глюкозния контрол при прием на флуоксетин.



При поява на кожни обриви или други прояви на свръхчувствителност към флуоксетин, лечението трябва да бъде прекратено.

Внимателно приложение се изисква и при пациенти със сърдечни заболявания, тъй като няма достатъчно клиничен опит в това отношение.

Тъй като подобрение на състоянието може да не настъпи до две или повече седмици след началото на лечението, през този период пациентите трябва да са под непрекъснато наблюдение. Опитите за самоубийство са присъщи за депресията и е възможно вероятността за извършването на такъв опит да не намалее, докато не настъпи ремисия. Клиничният опит като цяло с всички терапевтични възможности за лечение на депресия показва, че рискът от самоубийство може да нарасне в ранните етапи на възстановяване.

Наблюдавани са случаи на екхимоза и пурпура с SSRI. Екхимоза е докладвана като рядко срещаща се нежелана лекарствена реакция по време на лечение с флуоксетин. Други прояви с кръвоизливи (гинекологични кръвоизливи, гастроинтестинални кръвоизливи и други кожни или мукозни кръвоизливи) са докладвани рядко. Необходимо е внимание при пациенти приемащи SSRI, особено при едновременна употреба на други медикаменти, които повлияват функцията на тромбоцитите напр. атипични антипсихотици като *clozapine*, *phenothiazines*, повечето ТКА, аспирин, НСПВС, както и при пациенти с анамнеза за нарушения в кръвосъсирването.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия

Флуоксетин се метаболизира от цитохром P450 изоензим P4502D6 и в това отношение може да взаимодейства с други лекарствени вещества на ниво лекарствен метаболизъм.

Всички лекарствени вещества, които се метаболизират от P4502D6 системата и които имат тесен терапевтичен индекс би трябвало да се прилагат в малки дози в началния период на болни, лекувани с флуоксетин или които са били лекувани с флуоксетин през последните пет седмици. Такива лекарствени вещества са флексамид, винбластин, трицикличните антидепресанти.

Флуоксетин, макар и по-слабо може да бъде метаболизиран от P4503A4. Така напр. проучвания *in vitro* показват, че кетоконазол (мощен инхибитор на P4503A4) е около сто пъти по-мощен субстрат на ензима в сравнение с флуоксетин и норфлуоксетин.

Едновременното прилагане на флуоксетин в единични дози заедно с терфенадин (специфичен субстрат на цитохром P4503A4) не води до увеличаване на плазменото ниво терфенадина.



Плазмените концентрации на антиконвулсивните средства - фенитоин, (Дифенин), карбамазепин (Тегретол) могат да се повишат при едновременно приложение с флуоксетин.

Плазмените концентрации на антипсихотичните средства - халоперидол и клозапин е възможно да се повишат при едновременно приложение с флуоксетин, което би могло да представлява риск за поява на сериозни нежелани реакции.

Времето на полуелиминиране на диазепам, и алпразолам се удължава при едновременна употреба с флуоксетин. Това създава предпоставка за предизвикване на нежелани реакции и токсични ефекти.

При лечение с литиеви соли на болни, получаващи флуоксетин са наблюдавани случаи, както на увеличаване така, и на намаляване на нивата на лития в плазмата. Това налага прилагането на литиеви препарати да бъде мониторирано.

Едновременният прием на лекарствени продукти със серотонинергично действие (като tramadol, sumatriptan) може да доведе до повишаване на свързаните с 5HT ефекти. Болни, лекувани с флуоксетин и триптофан, са показали странични реакции като ажитация, неспокойство и стомашно чревен дискомфорт.

При прилагане на трициклични антидепресанти (дезипрамин, имипрамин), дозата им трябва да бъде намалена и техните плазмени нива трябва да бъдат мониторирани, ако започне лечение с флуоксетин или лечението му се прекъсва.

При прилагането на МАО-инхибитори и флуоксетин, интервалът между тях не трябва да бъде по-малък от 14 дни, тъй като могат да се наблюдават сериозни нежелани реакции.

Флуоксетин се свързва до 95 % с плазмените протеини. Това създава възможност за взаимодействие на флуоксетин с други лекарствени вещества, притежаващи висок афинитет към плазмените протеини.

Антикоагулантите от кумариновата група се конкурират с флуоксетина за плазмените протеини и в някои случаи, изместени от връзката им с плазмените протеини могат да доведат до нежелани лекарствени реакции, като напр. кървене.

Дигиталисовите глюкозиди (напр. дигитоксин, дигоксин) също така могат да бъдат измествани от връзката им с плазмените протеини от флуоксетина и тъй като те действат в много малки доза могат и да доведат до брадикардия, нарушаване на антриовентрикуларното провеждане, смущения в сърдечния ритъм.



Електроконвулсивна терапия (ЕКТ): Докладвани са рядко случаи на продължителни припадъци при пациенти лекувани с флуоксетин, при които се прилага и ЕКТ, поради което е необходимо внимание.

Алкохол: Въпреки, че при обикновени изследвания флуоксетин не е довел до увеличаване на кръвните нива на алкохола или до увеличаване ефекта на алкохола не се препоръчва комбинацията от SSRI лечение и алкохол.

4.6. Бременност и кърмене

Въпреки, че няма данни за ембриотоксични и тератогенни ефекти на флуоксетин, неговото използване при бременни може да става само при сериозни медицински показания за това. Флуоксетин се екскретира в значителни концентрации в кърмата. Поради опасност от увреждане на кърмачето не се препоръчва прием на препарата по време на кърмене.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Флуоксетин, както и други антидепресивни средства може да наруши способността за концентрация, рефлексите и активното внимание. Препоръчва се с изключително внимание да се употребява при пациенти - водачи на моторни превозни средства и тези, които работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

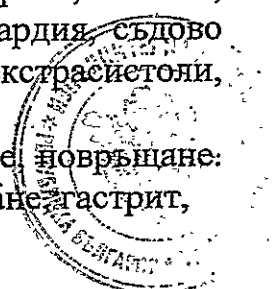
Флуоксетин се различава от трицикличните антидепресанти с по-добра поносимост и по-малка честота на нежеланите действия.

Проявените в началото на терапията с препарата нежелани лекарствени реакции, обикновено намаляват като интензитет и честота при продължителен прием и като цяло не водят до прекъсване на терапията.

Общи реакции. Често - астения; Рядко - треска, изпотяване, вазодилатация, студени тръпки. Реакциите на свръхчувствителност могат да се проявят като сърбеж, кожни обриви, уртикария, васкулити, анафилактоидни реакции, фоточувствителност. Изключително рядко - злокачествен невролептичен синдром.

Сърдечно-съдова система. Често - хеморагия, хипертония. Рядко - ангина пекторис, стенокардни пристъпи, тахикардия, мигрена, синкоп, аритмия. Изключително рядко - AV – блок I ст., брадикардия, съдово главоболие, тромбофлебит, камерна аритмия, камерни екстрасистолы, вентрикуларна аритмия.

Храносмилателна система. Често - повишен апетит, гадене, повръщане. Рядко - афтозен стоматит, холелитиаза, колит, диария, хълцане, гастрит,



гастроентерит, глосит, кървене на венците, хиперхлорхидрия, повишена саливация, мелена, улцерации по лигавицата на устата. Изключително рядко - болки в областта на черния дроб, дуоденална язва, мастна дегенерация на черния дроб, хепатит.

Централна нервна система. Често - ажитация, амнезия, конфузни състояния, емоционална лабилност. Рядко - нарушения на мозъчната дейност, акатизия, апатия, атаксия, смущения в говора, депресия, деперсонализация, параноидни реакции, маниакална реакция, вертиго, хиперкинезия, повишен мускулен тонус, миоклонус. Изключително рядко - абнормна електроенцефалограма, екстрапирамидни нарушения, ступор, миоклонус, тортиколис, кома.

Кожа и кожни придатъци. Рядко - алоpecia, акне, контактен дерматит, суха кожа, макулопапулозен обрив и уртикария, екзема. Изключително рядко - еритема мултиформе, гъбичен дерматит, пустулозен обрив, себорея, везикулозен обрив.

Дихателна система. Рядко - астма, епистаксис, хълцане. Изключително рядко - апнея, подтискане на кашлицата, хипоксия, едема на ларингса.

Ендокринна система. Рядко - хипотиреидизъм, диабетна кетоацидоза, захарен диабет.

Метаболитни нарушения. Често - намаляване на телесното тегло. Рядко - дехидратация, генерализиран оток, хиперхолестеролемия, хипокалиемия. Изключително рядко - хипонатриемия, повишаване на алкалната фосфатаза и креатинфосфокиназата.

Хемопоеза. Рядко - анемия, екхимоза; Изключително рядко - хипохромна анемия, левкопения, лимфоцитоза, лимфедем.

Урогенитална система. Често - често уриниране. Рядко - аборт, албуминурия, цистит, уретрит, промени в либидото, импотентност, болки в гърдите, лактация, аменорея. Изключително рядко - олигурия хематурия, вагинит, епидидимит, метрорагия, болки в бъбреците, приапизъм.

Ставно-мускулна система. Рядко - болки в гръбначния стълб, артралгии, мускулни болки, артрит, костна болка, бурсит, теносиновит. Изключително рядко - артроза, хондродистрофия, миастения, миопатия, миозит, остепороза.

Сетивни органи. Често - болки в ушите, промяна на вкусовите усещания, тинит. Рядко - конюнктивит, сухота в очите, мидриаза, фотофобия. Изключително рядко - блефарит, диплопия, екзофталм, кръвоизливи в очите, глаукома, ирит, склерит, страбизъм.

Физическо и психическо пристрастяване към флуоксетин.



Не са извършвани системни изследвания за повлияването от флуоксетин на психическата и физическа зависимост.

Предварителните клинични наблюдения при приемане на флуоксетин не дават данни за тенденция на поява на синдром на отнемане при неговото спиране. Също така няма наблюдения за насочено търсене на флуоксетин при пациенти, които са били лекувани с него или са го приемали по друг повод. Въпреки това лекарите внимателно трябва да наблюдават болни, които се лекуват с флуоксетин и които имат данни за пристрастяване.

4.9. Предозиране

Случаите на предозиране и особено завършилите фатално са много редки. Като правило, те протичат леко с пълно възстановяване. Съобщава се за наблюдаван болен, приел 3000 mg флуоксетин и получил два припадъка тип "гранд мал", които са отзвучали спонтанно. Симптомите на предозиране са: гадене, повръщане, психомоторна възбуда, ажитация, хипомания и други белези на възбуждане на ЦНС.

Лечение на свръхдозирание: Специфичен антидот няма. Лечението се провежда симптоматично. Пациентите приели по-висока доза флуоксетин трябва да бъдат наблюдавани по-продължително време. Провеждат се мерки за поддържане на жизнено важни центрове и използването на медикаменти за повлияване на съответните симптоми. Ако пациентите са приемали трициклични антидепресанти, е възможна появата на токсични симптоми.

Освен това активен въглен или сорбитол също могат да бъдат ефективни при неспецифично лечение.

Поради големия обем на разпределение на флуоксетин в организма усилената диуреза, диализата и хемоперфузията нямат съществено значение при лечение на предозирането.

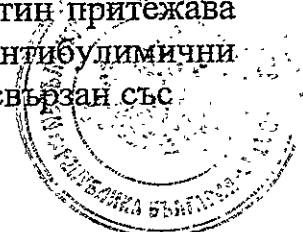
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидепресанти - специфични инхибитори на обратното залавяне на серотонина.

АТС код: NO6AB 03

Флуоксетин представлява рацемична смес от R и S изомери в съотношение 50/50. И двата изомера притежават специфично действие върху обратното залавяне на серотонина. S изомерът се елиминира по-бавно и присъства по-дълго време в плазмата. Флуоксетин притежава изразени антидепресивни, антикомпулсивни и антибулимични свойства. Основният механизъм на неговото действие е свързан със



способността да инхибира обратното залавяне на серотонина в пресинаптичната част на серотонинергичните нервни окончания в ЦНС.

Серотонинергичните рецептори са представени предимно в лимбичната система и някои подкорови структури. Изследванията през последните години показват, че свързването с тях на ендогенния серотонин или на лекарства със същите серотонин подобни структури играе важна роля за протичането на емоционалните психични процеси. Той се различава от трицикличните антидепресанти със слабия афинитет към мускаринови, хистаминови и α_2 -адренергични рецептори. С това се обяснява и по-добрата поносимост и липсата на кардиотоксични ефекти. Основният метаболит на флуоксетина - S норфлуоксетин притежава значително изразена активност по отношение на инхибирането на обратното залавяне на серотонина, което обуславя основните фармакологични свойства на флуоксетин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Флуоксетин притежава бърза и пълна резорбция при перорално приложение. Пик на плазмените концентрации се наблюдава на 6-8 час след приема на еднократна доза от 40 mg, като стойностите им варират от 15 до 55 ng/ml. Храната не оказва съществено влияние върху резорбцията и времето на достигане на пиковите стойности. При концентрации на флуоксетин от 200 - 1000 ng/ml, приблизително в 95 % се свързва с плазмените протеини *in vitro* (албумини и α_1 -гликопротеин). Този факт предполага възможност за значителни взаимодействия на флуоксетин с други лекарства, притежаващи висок афинитет към протеини. Флуоксетин интензивно се метаболизира в черния дроб, като чрез деметилиране се образува основния му метаболит норфлуоксетин и редица други неактивни метаболити. S норфлуоксетин - изомер е 14 пъти фармакологично по-активен от другия му изомер R норфлуоксетин. Метаболизмът на флуоксетина значително зависи от цитохром P450D6 изоензима. При приблизително 7 % от индивидите активността на тази система може да бъде значително понижена. Тези факти дават основание да бъдат обяснени наблюдаваните в клиниката големи индивидуални вариации в метаболизма на препарата. От друга страна, способността на флуоксетин да инхибира изоензим P450D6, обуславя възможните взаимодействия с голям брой лекарства. Флуоксетин се характеризира със забавено елиминиране. След прием на еднократна доза времето на полуживот е приблизително 1-3 дни и до 4-6 дни след многократното му приложение. Това създава възможност за



кумулиране на препарата. Времето на полуживот на основния му метаболит - норфлуоксетин варира между 4-16 дни след еднократно и многократно приложение на препарата. Времето на полуживот значително се удължава при пациенти с чернодробни и бъбречни заболявания, а също така и при пациенти в старческа възраст. Поради удълженото време на полуживот на флуоксетин и норфлуоксетин, те могат да персистират в организма седмици след преустановяване на лечението, което може да има важно клинично значение, както по отношение на терапевтичния му ефект, така и за поява на нежелани реакции. Основната част на препарата (до 80 %) се елиминира с урината и до 15 % с фекалиите.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичност. Флуоксетин се отнася към фармакологично-активните вещества с ниска токсичност. Продължително третиране на експериментални животни с дози, многократно превишаващи терапевтичните, не предизвиква поведенчески, клинични, хематологични, биохимични, макроскопски и хистологични промени.

Канцерогенност. Въвеждането на флуоксетин в продължение на 2 години в дози 10 - 20 mg/kg тегло на мишки и плъхове не показва различие в развитието на тумори в контролни и опитни групи.

Мутагенност. Няма данни за генотоксичност на флуоксетин или неговия метаболит норфлуоксетин при изпитване на *in vitro* и *in vivo* модели.

Тератогенност, ембриотоксичност и влияние върху фертилитета. Не са установени ембриотоксични и тератогенни ефекти на флуоксетина при изпитване върху плъхове и зайци в дози от 12,5 до 15 mg/kg тегло. Флуоксетин не оказва влияние върху фертилитета при проучване върху плъхове в дози от 7,5 до 12,5 mg/kg тегло.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Помощни вещества

Cellulose microcrystalline	- 17.50 mg
Magnesium stearate	- 1.00 mg
Lactose monohydrate	- 40.32 mg

6.2. Физико - химични несъвместимости

Няма данни за физико - химични несъвместимости.

6.3. Срок на годност

4 (четири) години.



**Inbiotech Ltd
Bulgaria**

Biozac caps. hard 20 mg

11/11

6.4. Специални условия на съхранение

На сухо и защитено от светлина място, при температура под 25° С.
Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Опаковка

Блистери от безцветно, прозрачно PVC/ алуминиево фолио с по 14 броя твърди желатинови капсули. По един или два блистера в картонена кутия.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ИНБИОТЕХ ООД

България, София 1000, ул. "Триадица" № 5 А

Тел. (02) 987-95-37; факс (02) 988-04-57

8. Регистрационен номер

20010488

9. Дата на първо разрешаване за употреба

18.05.2001 г.

10. Дата на актуализация на текста

Февруари 2006 г.

