

**Fluoxetine AL 20**  
**Флуоксетин АЛ 20**

**Кратка характеристика на продукта Fluoxetine AL**

**SPC**

**1. Име на лекарствения продукт**  
**Fluoxetine AL 20**  
**Флуоксетин АЛ 20**  
 (Диспергиращи се таблетки от 20 mg)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
 разрешение за употреба № 11-10442/08.03.05

669/22.02.05 *Может*

**2. Количествен и качествен състав**

Лекарствено вещество: Fluoxetine (под формата на Fluoxetine hydrochloride)

Всяка диспергираща се таблетка съдържа:

22,40 mg Fluoxetine hydrochloride (еквивалентен на 20 mg Fluoxetine)

Помощни вещества – виж т. 6.1

**3. Лекарствена форма**

ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ таблетки

Бели, овални, с делителна черта от двете страни

**4. Клинични данни**

**4.1. Показания**

- Депресия
- Булимия (Bulimia nervosa): като допълнение към психотерапия за потискане на желанието за обилно хранене с последващо самоиндуцирано повръщане.

**4.2. Дозирание и начин на употреба**

Депресия

Проучванията показват, че начална дневна доза от 20 mg е достатъчна за постигане на задоволителен отговор при повечето пациенти. Когато е необходима доза, по-голяма от 20 mg на ден, се препоръчва тя да бъде разделена в два отделни приема. Дозиранието може да се увеличи постепенно до 60 mg на ден, ако е необходимо. Увеличаването на дозиранието следва да се обсъжда, ако не се наблюдава подобрене след 2-4 седмично лечение.

В съответствие с консенсусните препоръки на СЗО, антидепресивното лечение следва да продължи най-малко 6 месеца.

Булимия (Bulimia nervosa)

Препоръчителната дневна доза е 60 mg.

Продължителна ефективност на лечението (повече от 3 месеца) не се съобщава при булимия. При поява на обезпокоителни нежелани реакции, дозиранието може временно да се разпредели в два приема - сутрин и след обяд.

Всички индикации

Максималната дневна доза не трябва да превишава 80 mg.

Пациенти в напреднала възраст

Увеличаването на дозата се препоръчва да става внимателно, като дневната доза принципно не трябва да превишава 40 mg. Максималната препоръчителна доза е 60 mg на



ден.

### Деца

Прилагането на Fluoxetine при деца и юноши под 18 години не се препоръчва, тъй като ефективността и безопасността при тях не са установени.

### Пациенти с чернодробна дисфункция

При тези пациенти следва да се обсъжда ниско дозиране, или приемане през по-големи интервали от време (напр. 20 mg през ден) - виж 5.2. Фармакокинетични свойства.

Когато приемът се преустанови, активните лекарствени съставки присъстват в организма още няколко седмици. Това трябва да се има предвид в началото и в края на лечението.

Постепенно намаляване на дозата не е необходимо при повечето пациенти.

### Начин на приложение

Fluoxetine може да се приема с или без храна. Диспергиращите се таблетки Fluoxetin AL 20 могат да се приемат както обикновено - цели с вода или предварително разтворени във вода. Когато се разтварят цялата получена суспензия трябва да се приеме веднага.

### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към Fluoxetine или към някое от помощните вещества.
- Fluoxetine не трябва да се използва едновременно с инхибитори на MAO (моноамино оксидаза), а именно необратимите неселективни и В-селективни MAO инхибитори и обратимите А-селективни MAO инхибитори. Fluoxetine не трябва да се използва 2 седмици след преустановяване на лечение с MAO инхибитори. Необходим е интервал най-малко 5 седмици след спиране на Fluoxetine преди да започне лечение с MAO инхибитори. Ако Fluoxetine се използва дълго време и/или във високи дози, този интервал трябва да се увеличи. Сериозни и фатални случаи на серотонинов синдром (който може да наподобява и/или да бъде диагностициран като невролептичен малигнен синдром) са съобщени при пациенти, лекувани с Fluoxetine и MAO инхибитори с тесен интервал от време между двете лечения (виж 4.5. Лекарствени взаимодействия).

### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

#### Самоубийства

Към клиничната картина на депресивните заболявания спада и възможността за опит за самоубийство, която съществува до настъпването на значителна ремисия на заболяването. Ако не се наблюдава подобрение през първите няколко седмици от лечението, рискът от самоубийство може да се увеличи в ранната фаза на подобрение и пациентите трябва да бъдат наблюдавани отблизо през този период. Както при всички антидепресанти, пълният терапевтичен ефект може да не се прояви в продължение на 3-4 седмици.

#### Кожен обрив

Кожен обрив, анафилактични реакции и прогресивни системни епизоди, понякога сериозни и включващи кожа, черен дроб, бъбреци или бял дроб, са съобщени при пациенти, приемащи Fluoxetine. Ако се появи кожен обрив или други алергични реакции, за които липсва друга възможна етиология, приемът на Fluoxetine трябва да се преустанови.

#### Припадъци

Както при други антидепресанти, Fluoxetine трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнестични данни за припадъци. Лечението трябва да се преустанови, ако се появят припадъци. Fluoxetine следва да се избягва при пациенти с нестабилна



епилепсия или епилепсия под контрол. Пациенти с епилепсия под контрол трябва да се проследяват внимателно.

#### Diabetes mellitus (захарен диабет)

При пациенти с Diabetes mellitus приемането на Fluoxetine може да повлияе върху контрола на кръвната захар. Съобщават се хипогликемия по време на лечение с Fluoxetine, и хипергликемия след спиране на лечението. В тези случаи се препоръчва дозирането на инсулин и/или перорални противодиабетни средства да бъде следено, и ако е необходимо - коригирано при започване или приключване на лечение с Fluoxetine.

#### Чернодробна или бъбречна функция

Тъй като Fluoxetine се метаболизира главно в черния дроб и екскретира през бъбреците, пациентите с нарушена чернодробна и/или бъбречна функция трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

#### Телесно тегло

Пациенти с наднормено тегло по време на лечение с Fluoxetine обикновено отслабват. Пациенти с нормално телесно тегло обикновено не отслабват или отслабват минимално. При пациенти с анорексия се препоръчва редовен контрол върху теглото по време на лечението.

При клинични изпитвания, свързани с лечение на булимия, е установено, че нито един пациент не е спрял лечението поради намаляване на телесното тегло (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

#### Хипонатриемия

Съобщава се за случаи с хипонатриемия (включително с натриеви нива под 110 mmol/l). Установено е, че процесът е обратим. Въпреки, че в тези случаи причините съчетават различна етиология, в някои от тях е налице синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH). Повечето от тези случаи се срещат при пациенти в напреднала възраст и при пациенти, лекувани с диуретици или други обемонамаляващи средства.

#### Мания

Антидепресанти трябва да се прилагат с внимание при пациенти с анамнеза за мания/хипомания. Приемът на Fluoxetine трябва да се преустанови, ако пациентът навлезе в маниакална фаза.

#### Сърдечни заболявания

Клиничният опит при остри сърдечни заболявания е ограничен, затова е необходимо внимание.

#### Хеморагия (кървене)

Съобщено е аномално кожно кървене като екхимоза или пурпура при използване на SSRI (селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина). Понякога по време на лечението се наблюдава екхимоза. Други хеморагични прояви (напр. гинекологично кървене, гастро-интестинално кървене, и други кожни или лигавични прояви на кървене) се съобщават рядко. При пациенти, приемащи SSRI, е необходимо внимание, ако едновременно с тях те приемат и: перорални антикоагуланти, лекарствени продукти, повлияващи тромбоцитната функция (напр. clozapine, phenothiazines, повечето трициклически антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства) или други лекарства, които може да увеличат риска от

кървене. Повишено внимание е необходимо и при нелекувани пациенти с анамнеза за смущения в кръвосъсирването.

#### Електрошокова терапия

Съществуват редки съобщения за удължени припадъци при пациенти, които по време на лечение с Fluoxetine, са подложени и на електрошокова терапия. Поради това те изискват повишено внимание.

#### Hypericum perforatum (жълт кантарион)

Едновременното приемане на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин и фитопродукти, съдържаща жълт кантарион може да доведе до увеличаване на серотониновите ефекти (серотонинов синдром).

#### Серотонинов синдром

При лечение с Fluoxetine има редки съобщения за серотонинов синдром или състояния, сходни с невролептичен малигнен синдром, особено когато Fluoxetine се прилага в комбинация с други серотонинергични продукти (напр. L-триптофан) и/или невролептици. Тъй като тези синдроми могат да доведат до животозастрашаващи състояния, необходимо е при появата на такива състояния (характеризиращи се със симптоми на хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни резки флуктуации на жизнените функции, промени в менталния статус, включващи объркване, възбуденост, екстремна ажитация, прогресираща до делириум и кома) лечението с Fluoxetine да се прекъсне и да се предприеме подкрепящо симптоматично лечение.

Пациенти с редки херeditарни прояви на непоносимост към галактоза, Lapp-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат Fluoxetine.

### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

#### Време на полувелиминиране

Дългите периоди на полувелиминиране на Fluoxetine и на неговия главен метаболит Norfluoxetine могат да имат последствия когато след преустановяване на лечението с Fluoxetine се приложат средства, които интерферират (наслагват) с двете съединения.

#### Противопоказани комбинации

##### MAO инхибитори

Има съобщения за сериозни, понякога фатални (животозастрашаващи) реакции (вкл. хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи отклонения на жизнени симптоми и промени в менталния статус, които включват екстремна ажитация, прогресираща до делириум и кома) при пациенти, приемащи Fluoxetine в комбинация с моноамино оксидазни инхибитори (MAO), и при пациенти, които неотдавна са спрели приемането на инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI) и са започнали приемането на MAO инхибитор. Съществуват редки съобщения за случаи на серотонинов синдром, (които наподобяват и могат да бъдат диагностицирани като невролептичен малигнен синдром). По тази причина Fluoxetine не трябва да се прилага в комбинация с MAO инхибитор (виж 4.3 Противопоказания). Перорален Cyproheptadine или интравенозен Dantrolene могат да бъдат от полза при пациенти с подобни реакции.

Лечение с Fluoxetine трябва да започне най-рано 14 дни след спиране приема на MAO инхибитор.



Поради дългите периоди на полуетиминиране на Fluoxetine и на неговия главен метаболит, трябва да се изчакат най-малко 5 седмици (приблизително 5 полуживота на Norfluoxetine), преди да започне лечение с MAO инхибитор след лечение с Fluoxetine.

*Комбинации, изискващи внимание при използването им*

#### Перорални антикоагуланти

При използване на Fluoxetine в комбинация с Warfarin съществуват редки съобщения за промяна на антикоагулантния ефект (лабораторни стойности и/или клинични белези и симптоми), която няма характерен профил, но се изразява с увеличена тенденция за кървене. Времето на кървене при тези пациенти трябва да се контролира в началото и в края на лечение с Fluoxetine, както е и при прилагането на Warfarin в комбинация с много други лекарствени продукти.

#### Лекарствени продукти, действащи на централната нервна система (ЦНС):

Наблюдавани са промени в плазмените концентрации на Diazepam, Phenytoin, Carbamazepine, Haloperidol, Clozapine, Alprazolam, Lithium, Imipramine и Desipramine, а в някои случаи - и клинично изразена токсичност. Когато тези продукти се използват в комбинация с Fluoxetine, е необходимо внимание при дозирането на тези медикаменти и наблюдение на клиничното състояние.

#### Протеиново свързване

Поради свързването в значителна степен на Fluoxetine с плазмените протеини, е възможно да възникне конкуренция между него и други лекарствени продукти, свързващи се с плазмените протеини така, че плазмената концентрация на Fluoxetine или другия продукт може да бъде променена.

#### Електроконвулсивно лечение:

Съществуват редки съобщения за удължаване времето на гърчове при пациенти, подложени едновременно на електроконвулсивно лечение и Fluoxetine.

#### Лекарствени продукти, метаболизиращи се чрез CYP2D6

Fluoxetine може да инхибира активността на изоензим 2D6 (CYP2D6) на цитохром P450. По тази причина при пациенти, които приемат или са приемали 5 седмици преди това Fluoxetine, започването на лечение с лекарствени продукти, които се метаболизират приоритетно от CYP2D6, и които имат относително тесен терапевтичен индекс, трябва да се започне с най-ниската препоръчителна доза. Ако Fluoxetine се добави към лечението на пациенти, които вече приемат лекарствени продукти, метаболизиращи се приоритетно от CYP2D6, тогава те се нуждаят от намаляване на дозирането си. Това важи особено за лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс като Flecainide, Encainide, Vinblastine, Carbamazepine и трициклични антидепресанти.

#### Серотонинергични лекарствени продукти

Комбинираното лечение със серотонинергични лекарствени продукти (като Tramadol, триптани) може да увеличи риска от серотонинов синдром. Едновременното приемане с триптани води до допълнителен риск от коронарна вазоконстрикция и хипертония.

#### Литий и триптофан

Съществуват съобщения за серотонинов синдром, когато селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI) са комбинирани с литий или триптофан поради което едновременното им прилагане с Fluoxetine трябва да се предприема внимателно. Когато Fluoxetine се използва едновременно с литий се изисква по-непосредствен и по-чест клиничен контрол.



### Алкохол

При стандартно изпитване Fluoxetine не увеличава стойностите на алкохол в кръвта или ефектите му. Но комбинирането на лечение със селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI) и алкохол трябва да се избягва.

### Жълт кантарион (Hypericum perforatum)

Както и при другите селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI), едновременното приемане на Fluoxetine и растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (Hypericum perforatum), може да доведе до фармакодинамично взаимодействие между тях, което може да обуслови увеличаване на нежеланите лекарствени реакции.

## **4.6. Бременност и кърмене**

### Бременност

Данни от проучвания върху голям брой бременни на лечение с Fluoxetine не показват тератогенен ефект. Fluoxetine може да се използва по време на бременност, но изисква повишено внимание, особено по време на последната фаза на бременността или малко преди началото на раждането, тъй като са съобщени следните ефекти при новородените: възбудимост, тремор, хипотония, непрекъснато плачене, трудности при сучене или заспиване. Тези симптоми могат да бъдат индикатор за серотонинови ефекти или синдром на отпадане на ефекта на Fluoxetine. Моментът на появяване и продължителността на тези симптоми могат да бъдат свързвани с дългия полуживот на Fluoxetine (4-6 дни) и на неговия активен метаболит Norfluoxetine (4-16 дни).

### Кърмене

Fluoxetine и неговият активен метаболит Norfluoxetine се излъчват в майчиното мляко. Нежелани лекарствени реакции се наблюдават при кърмачета. Ако лечение с Fluoxetine е необходимо, следва да се обсъди преустановяване на кърменето, но ако кърменето продължи, трябва да се премине към най-ниската ефективна доза Fluoxetine.

## **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Fluoxetine няма ефект върху психомоторната функция при здрави доброволци. Обаче всички психоактивни лекарствени продукти могат да повлияват преценката за ситуацията и времето за реакция. Пациентите трябва да се съветват да избягват шофиране и работа с машини до тогава, докато се убедят, че Fluoxetine не повлиява върху извършването на тези дейности от тях (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

## **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите нежелани лекарствени реакции могат да се срещнат в началото на лечение с Fluoxetine и по правило отшумяват в хода на лечението.

Оценка на честотата:

<i>Много често:</i>	10%
<i>Често:</i>	1% - <10%
<i>Нечесто:</i>	0,1% - <1%
<i>Рядко:</i>	0,01% - <0,1%
<i>Много рядко:</i>	<0,01%

### Общи

*Често:* студени тръпки, интензивно изпотяване

### Централна нервна система



*Много чести нежелани реакции:* нежелани ефекти, изхождащи от ЦНС, като главоболие, безсъние, безпокойство, изтощение, нервност, замайване, тремор, импотентност, ментална обърканост, парестезии, кошмари. Тези реакции най-общо са преходни.

*Чести нежелани реакции:* лечение с Fluoxetine може да причини при пациенти с биполарни афективни смущения внезапна хипомания или мания.

*Редки нежелани реакции:* Съобщени са смущения в движението (дискинезия) при пациенти с рискови фактори (включително прием на лекарствени продукти, които причиняват такива нежелани реакции) и влошаване на съществуващи преди приема смущения в движението и невролептични малигнени симптоми. Могат да се появят или да се усилят и екстрапирамидални моторни симптоми, особено при пациенти, чувствителни към такива симптоми (напр. при пациенти с Паркинсон).

При пациенти, при които освен Fluoxetine се добавя и електроконвулсивно лечение, са съобщени спорадични случаи на гърчове или удължена продължителност на гърч.

#### Храносмилателна система (стомашно-чревен тракт)

*Много чести нежелани реакции:* нежелани реакции, свързани с гадене, сухота в устата, разстройство, запек, загуба на апетит, повръщане, стомашна болка, флатуленция (газове, подуване на корема) и промени във вкуса. Може да настъпи загуба на тегло, която обикновено е пропорционална на изходното тегло, но лечението се спира много рядко поради анорексия или загуба на тегло.

*Нечести нежелани реакции:* съобщени са различни степени на чернодробни смущения. Възможно е увеличаване стойностите на чернодробните ензими, въпреки, че тези промени в повечето случаи се нормализират след спиране на лечението.

*Редки нежелани реакции:* в редки случаи се съобщава за идиосинкратичен хепатит.

#### Кожа и прилежащи тъкани

*Чести нежелани реакции:* могат да се срещнат пруритус, обриви и уртикария, по изключение в съчетание със системни реакции на свръхчувствителност. Когато се появят реакции на кожата или други алергични реакции трябва лечението с Fluoxetine да се преустанови.

*Редки нежелани реакции:* васкулити, полиморфен еритем или по изключение синдром на Lytle, рядко в съчетание със системни реакции.

#### Системни реакции на свръхчувствителност

*Редки нежелани реакции са:* по изключение едем на Quincke, анафилактични реакции, включващи бронхоспазъм, ангионевротичен едем и уртикария, придружени с повишена температура и артралгия както при серумна болест, левкоцитоза, ставни болки и диспнея. Тези общи симптоми могат да се наблюдават и без придружаваща реакция на кожата.

При някои пациенти се наблюдават сериозни системни белодробни, бъбречни или чернодробни реакции, свързани с кожни реакции. Тези случаи могат да се свържат със съдово възпаление.

*Много рядко* се съобщава серотонинов симптомокомплекс.

Системните реакции са изключително редки, но е съобщен един смъртен случай.

#### Сензорни органи

*Чести нежелани реакции:* визуални смущения. При някои пациенти се наблюдава увеличаване на вътреочното налягане. Тази нежелана реакция се нормализира след спиране на лечението.

#### Сърдечно-съдова система



*Нечести нежелани реакции:* могат да се срещнат повишаване или понижаване на кръвното налягане, както и колапс. Има съобщения за слабо увеличение на диастолното кръвно налягане, тахикардия и брадикардия.

#### Ендокринна система:

*Редки нежелани реакции:* Могат да се срещнат хипо- или хипертиреоидизъм След спиране на лечението може да се наблюдава обратима хипонатриемия (<110 mmol/l), главно при хора в напреднала възраст, при пациенти, които приемат диуретици или след загуба на телесни течности.

#### Кръв и лимфна система

*Нечести нежелани реакции:* екхимоза, кожно, носно или стомашно-чревно кървене. Съществуват съобщения за аномално кървене при някои пациенти, но причинно-следствената връзка с Fluoxetine и клиничното значение не са ясни.

*Редки нежелани реакции:* възможна е левкопения, въпреки че в повечето случаи тази промяна се нормализира след спиране на лечението.

#### Дихателна система

*Редки нежелани реакции:* фарингити, кашлица и диспнея. Белодробни смущения се съобщават рядко. В спорадични случаи се наблюдават възпаление или фиброзни промени в белия дроб, чийто единствен симптом е диспнея.

#### Урогенитална система

*Чести нежелани реакции:* смущение в сексуалните функции, включващо забавен оргазъм, липса на оргазъм както при мъже, така и при жени.

#### Специални указания:

Възможността за самоубийство принадлежи към депресивните заболявания и може да съществува, докато се установи значителна ремисия (подобрене). При лечение на депресия с всички видове антидепресанти съществуващият риск от самоубийство в началните фази на възстановяване може да се увеличи. Допълнително, в единични случаи са описани следните реакции, за които не е установена причинно-следствена връзка с приемането на Fluoxetine: тромбоцитопения и промени в тромбоцитната функция, кожно, стомашно-чревно или назално кървене, апластична анемия, хемолитична анемия, еозинофилия, пневмония, малигнен невролептичен синдром, аритмия, косопад, цитолитичен или смесен панкреатит, хиперпролактинемия, вагинална хеморагия след спиране лечението с Fluoxetine, нагласи за самоубийство, агресивно поведение.

В редки случаи се наблюдава удължаване във времето на кървене и/или хеморагии (като хематом на кожата, гинекологични хеморагии, хеморагии в стомашно-чревен тракт и други хеморагии на кожата или лигавиците).

При спиране на лечението са съобщени симптоми на отнемане на селективните инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI), като обаче не се предполага, че това се дължи на ефект на зависимост. Честите симптоми включват замаяност, парестезии, главоболие, тревожност, гадене и повръщане. Повечето от тях са леки и отзвучават от само себе си. Приемът на Fluoxetine рядко се свързва с тези симптоми. Плазмените концентрации на Fluoxetine и Norfluoxetine намаляват постепенно с прекратяване на лечението, което прави ненужно постепенното намаляване на дозата при повечето пациенти.

#### 4.9. Предозиране





Самостоятелното предозиране с Fluoxetine обикновено протича леко. Симптомите на предозиране включват гадене, повръщане, гърч, сърдечно-съдови смущения, от асимптоматични аритмии до сърдечен арест, белодробна дисфункция и симптоми на променен статус на ЦНС (централната нервна система), които се изразяват от възбуда до кома. Фатални случаи от самостоятелно предозиране на Fluoxetine са изключително редки. Препоръчва се следене на сърдечни и витални показатели, заедно със симптоматични и поддържащи мероприятия. Не е познат специфичен антидот.

Форсирана диуреза, диализа, хемоперфузия и обменна трансфузия вероятно не са от полза. Приемът на активен въглен, който може да се приложи заедно със сорбитол, може да е по-ефективен в сравнение с предизвикване на повръщане или промивка на стомаха. При лечение на предозиране трябва да се мисли и за интоксикация с други медикаменти. Може да е необходимо по-дълго и пряко наблюдение при пациенти, които приемат или са приемали големи количества трициклични антидепресанти едновременно с Fluoxetine.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидепресант, селективен инхибитор на обратното поемане на серотонина

АТС-група: N 06 AV03

Fluoxetine инхибира обратното поемане на серотонина в мозъчните неврони, на което вероятно се дължи действието му.

Fluoxetine не е химически близък до три-, тетрациклични или други антидепресанти. Проучвания върху животни показват, че Fluoxetine е много по-моцнен инхибитор на поемането или обратното поемане на серотонина, отколкото на поемането или обратното поемане на норадреналина.

Антагонизмът на мускаринови, хистаминергични и алфа-1 адренергични рецептори е свързан с различни антихолинергични, седативни и сърдечно-съдови ефекти на трицикличните антидепресанти. Fluoxetine почти няма афинитет към тези и други рецептори в мозъчната тъкан.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Fluoxetine се абсорбира добре след перорален прием. Максималната плазмена концентрация се достига след 6-8 часа. Скоростта на абсорбция намалява незначително под влияние на храна, но общото количество абсорбиран Fluoxetine не се повлиява. По тази причина той може да се приема с или без храна.

#### Разпределение

Свързването с плазмените протеини, включително албумин и алфа-1 гликопротеин, е приблизително 94,5% ин витро.

Fluoxetine представлява рацемична смес (50:50) на енантиомери R-Fluoxetine и S-Fluoxetine. При моделни животни е показано, че двата енантиомера са с близка фармакологична активност и са специфични и мощни инхибитори на обратното поемане на серотонина.

S-Fluoxetine се елиминира по-бавно и е основен енантиомер в плазмата при steady-state (устойчиво състояние).



### Метаболизъм

Fluoxetine се метаболизира главно в черния дроб до Norfluoxetine и до голям брой други неидентифицирани метаболити. Единственият идентифициран активен метаболит Norfluoxetine се формира чрез деметилиране.

При моделни животни е показано, че активността и селективността на S-Norfluoxetine като инхибитор на обратното поемане на серотонина са еквивалентни на R-Fluoxetine и S-Fluoxetine.

R-Fluoxetine е значително по-слабо активен инхибитор на обратното поемане на серотонина в сравнение с изходното вещество Fluoxetine. Първичното елиминиране е базирано на чернодробния метаболизъм до неактивни метаболити, които се излъчват през бъбреците.

### Елиминиране

Относително бавните скорости на елиминиране на Fluoxetine (време на полуживот 4-6 дни) и на активния му метаболит Norfluoxetine (време на полуживот 4-16 дни) предполагат, че устойчива (steady-state) концентрация се достига след няколко седмици, ако пациентът се лекува без прекъсване. При пациенти, лекувани с дози от 40 до 80 mg/ден за период по-дълъг от 3 години, е установено, че имат сравними плазмени стойности с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 5 седмици.

Плазмените концентрации на Fluoxetine след повторен прием се оказват по-високи от очакваното спрямо базисната плазмена концентрация след еднократен прием, вероятно защото метаболизмът на Fluoxetine не е пропорционален на дозата. Обратно, предполага се, че фармакокинетиката на Norfluoxetine е линейна.

### Възраст

Фармакокинетиката на еднократна доза Fluoxetine при здрави възрастни доброволци (над 65 години) не се различава значително от тази на здрави лица на по-ниска възраст. Поради дългия плазмен полуживот и нелинейна фармакокинетика на Fluoxetine, проучвания с еднократно дозиране са неадекватни, за да бъде изключена възможността за променена фармакокинетика при възрастни лица, особено ако те имат и съпровождащо заболяване и получават повече лекарствени продукти. Ефектът на възрастта върху лекарствения метаболизъм на Fluoxetine е проучен при 260 депресивни, но иначе здрави пациенти над 60 годишна възраст, лекувани 6 седмици с 20 mg Fluoxetine дневно. Комбинираната плазмена концентрация на Fluoxetine и Norfluoxetine в края на 6-та седмица е  $209.3 \pm 85.7$  ng/ml. При тези пациенти в напреднала възраст не са установени необичайни, свързани с възрастта нежелани реакции.

### Чернодробна недостатъчност

В случай на чернодробна недостатъчност, полуживотът на Fluoxetine и Norfluoxetine се увеличава съответно до 7 и до 12 дни. Поради това по-ниски дози или по-рядко приемане могат да бъдат обсъждани (4.2. Дозиране и начин на приложение).

## **5.3. Предклинични данни за безопасност**

При ин витро проучвания и проучвания върху животни не е установена канцерогенност, мутагенност или смущения във фертилността.

## **6. Фармацевтични данни**

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

лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат, колоиден силициев анхидрид - Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, anhydrous colloidal silica.



**6.2. Физико-химични несъвместимости**

До момента не са познати.

**6.3. Срок на годност**

Срокът на годност е 5 години.

**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25 °С.

**6.5. Данни за опаковката**

Алуминиев блистер от PVC/ PVDC/Al

Оригинална опаковка от 20 и 50 диспергиращи се таблетки

**6.6. Указание за употреба**

По лекарско предписание.

Няма специални изисквания.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

**ALIUD® PHARMA GmbH & Co. KG**

Gottlieb-Daimler-Str. 19

D-89150 Laichingen

Germany

E-mail: [info@aliud.de](mailto:info@aliud.de)

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

**8. Регистрационен №**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба**

**10. Дата на актуализация на текста**

август 2003

