

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВОТО

Flozet[®] capsules
Флоксет[®] капсули

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 20 mg fluoxetine.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди желатинови капсули за перорална употреба.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Flozet[®] е показан за лечение на всички форми на депресия (съпроводени или не от тревожно състояние). Показан е също при лечение на булимия нервоза и обесивно-компулсивни състояния.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни:

При започване на лечение с Flozet[®], а също и при прекратяването му трябва да се вземе предвид, че fluoxetine и активният му метаболит имат време на полуживот респективно 4 – 6 дни и 4 – 16 дни.

При лечение на депресия и обесивно-компулсивни състояния препоръчаната начална доза е 20 mg/дневно сутрин след хранене. Тази доза може да бъде увеличена след 2 – 3 седмици ако е необходимо. Обичайната дневна доза е 20 – 40 mg. Дневни дози надхвърлящи 20 mg fluoxetine могат да бъдат приемани еднократно дневно сутринта или да бъдат разделени на два приема – сутрин и на обяд.

Подобно на другите антидепресанти адекватен терапевтичен ефект се постига след 3 – 4 седмично лечение.

При лечение на булимия нервоза препоръчаната дневна доза е 60 mg еднократно дневно, сутрин или вечер.

Максималната дневна доза fluoxetine е 80 mg (по-високи дозировки не са клинично проучвани).

Пациенти с увредена чернодробна функция: времето на полуелиминиране на fluoxetine може значително да се увеличи при тези пациенти. Затова при тях се препоръчва намаление на дозата или на честотата на приемите.

Пациенти с увредена бъбречна функция или такива на хемодиализа: не е необходимо намаление на дозата.

При пациенти в напреднала възраст не се изисква намаление на дозата.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-3748/18.06.02	
605/27.03.01	<i>[Signature]</i>



освен при наличието на заболявания или съпътстваща терапия с други медикаменти, когато е необходимо внимание при третирането на тези пациенти с Floxet®.

Деца:

Безопасността по отношение прилагане на медикамента и дозировката му не е изследвана. Следователно медикаментът не бива да се прилага при деца.

4.3 Противопоказания

Floxet® не бива да се прилага при:

- свръхчувствителност към активната субстанция или към някоя от помощните съставки на капсулата
- тежка бъбречна недостатъчност
- в комбинация с MAO-инхибитори (виж т. 4.4 Специални предупреждения)
- нестабилна епилепсия
- лактация

Бременността представлява относително противопоказание.

Препаратът не се прилага при деца и подрастващи под 18 години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходими са поне 14 дни лекарствена пауза преди пациентът да премине от лечение с MAO-инхибитори на лечение с Floxet® и поне 5 седмици между прекъсване на терапията с fluoxetine и започване на терапия с MAO-инхибитори. Указаните периоди не бива да се редуцират поради възможност да се появи хипертермия, мускулна ригидност, миоклонични гърчове, дисфункция на вегетативната нервна система с фатални колебания на жизнените показатели и психоза със силна възбуда и делир, които могат да доведат до кома. Тези периоди трябва да бъдат по-продължителни когато лечението с Floxet® е било продължително или във високи дози.

При някои пациенти в началото на лечението може да се наблюдава появата на безпокойство и безсъние, които са обратими.

По-голямата част от пациентите имат промени в апетита и съответно в телесното тегло. При някои пациенти е наблюдавано намалението му с 2-3 kg, а при други - увеличението му с 3-5 kg.

Лечението с Floxet® трябва да бъде спряно незабавно при появата на еритема, кожни обриви или други алергични реакции.

Препаратът се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия или спазмофилия. При появата на епилептични припадъци лечението трябва да бъде незабавно прекратено, а електрошокова терапия се прилага само при абсолютна необходимост.



При пациенти със сърдечни заболявания (като исхемия, ритъмни и проводни нарушения) се препоръчва чест ЕКГ контрол, поради опасност от появата на ангинозна болка и проводни нарушения без AV-блок по време на лечението.

Използването на Floxet[®] при пациенти с диабет изисква честото контролиране на кръвно-захарните нива и при необходимост промяна в дозировката на прилаганите противодиабетни средства. При тези пациенти има повишен риск от развитието на хипогликемия в началната фаза на лечението с Floxet[®] и хипергликемия при спиране на лечението.

При пациенти лекувани с диуретици, както и при такива с хиповолемия, може да се получи хипонатриемия, която се нормализира при прекратяване приема на медикамента.

През целият период на лечението с Floxet[®] е необходимо често проследяване на серумното ниво на натрия, броя на кръвните клетки (включително брой на тромбоцитите), чернодробните функции и ЕКГ.

При лечение на депресия, преди достигането на стабилен терапевтичен ефект винаги има риск от суицидни прояви.

Floxet[®] не се препоръчва при биполярно афективно разстройство поради опасност от индуциране на маниакалните прояви.

Описани са случаи на развитие на синдрома на отнемане след прекъсване на лечението със селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина. В клиничната практика селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (такива като fluoxetine) имат най-малка честота на поява на синдрома на отнемане. При лечение с fluoxetine честотата на развитие на този синдром е наблюдавана само в единични случаи, в сравнение с другите селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина.

Пациентите трябва да бъдат уведомени да не употребяват алкохол през целия период на лечението с Floxet[®].

4.5 Взаимодействие с други медикаменти и други видове взаимодействия

Преди комбинирането на Floxet[®] с други лекарствени средства трябва да се има предвид следното:

- трициклически антидепресанти (други освен MAO-инхибитори): плазмената им концентрация може да се удвои или да се увеличи повече преди появата на клинична симптоматика
- литий: при едновременно приложение с fluoxetine са наблюдавани промени (увеличение или намаление) в плазменото му ниво. Въпреки че интоксикация с литий се наблюдава рядко, се препоръчва чест контрол на неговата плазмена концентрация по време на лечението с Floxet[®]



- диазепам: комбинацията му с Floxet[®] може да увеличи времето на полуелиминиране на диазепам
- триптофан: при едновременно приложение с Floxet[®] може да се появи повишена възбудимост, неспокойствие и гастро-интестинални смущения
- лекарства свързващи се в значителна степен с плазмените протеини (като дигитоксин): fluoxetine също притежава подобни свойства, поради което при комбинирането му с тези лекарствени средства се получават конкурентни взаимодействия и съответно промени в плазмените им нива
- лекарствени средства действащи върху централна нервна система: изисква се повишено внимание при комбинацията им с Floxet[®]. Медикаменти, които се метаболизират от cytochrome P4502D6
изоензима: поради факта, че fluoxetine може да инхибира този ензим, лечението с медикаменти, които се метаболизират предимно чрез тази система и притежават относително нестабилен терапевтичен индекс, трябва да започне в долния диапазон на препоръчаната дозировка, ако пациента е на лечение с fluoxetine или се е лекувал с него в последните 5 седмици. Ако пациентът вече е на такова лечение и се добавя Floxet[®], необходимо е намаление на дозата на основния медикамент.

4.6 Бременност и лактация

Floxet[®] е противопоказан по време на кърмене и трябва да бъде взето решение дали да се спре лечението или кърменето. При бременни жени обаче той е относително противопоказан. По време на бременност препаратът се прилага само след внимателна преценка на съотношението риск/полза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Floxet[®] не оказва влияние върху психомоторната активност, но може да доведе до промени в преценката и в способността за концентрация. Ето защо на пациентите се препоръчва да не шофират, да не работят с машини или в условия на повишен риск от инциденти. По-късно в хода на лечението степента на тази ограничителна мярка трябва да бъде определена индивидуално.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общи прояви: астения и повишение на температурата.

От страна на централна нервна система: главоболие, раздразнителност, безсъние. По-рядко сънливост, безпокойство, тремор, замаяност, уморяемост, парестезии, намалена способност за концентрация и намалено либидо. Като изключение може да се наблюдават епилептични привалти, мания и хипомания.



От страна на дихателната система: диспнея, която може да е признак на рядко възпалително заболяване с фиброза.

От страна на сърдечно-съдовата система: рядко ангинозни болки, хипотония или хипертония, ритъмни нарушения или мигренозни пристъпи.

От страна на гастро-интестиналния тракт: биха могли да се появят гадене, повръщане, диария, сухота в устата, дисгеузия, безапетитие, анорексия, нарушение в храносмилането, констипация, абдоминални болки и флатуленция.

Кожни прояви: може да се появят изпотяване, обриви (макулозни, макуло-папулозни, уртикария) и сърбеж. Изключително рядко може да се развие серумна болест, анафилактични реакции, както и други тежки системни прояви, свързани с васкулит.

Кръвна и лимфна система: рядко анемия и/или лимфаденопатия.

Урогенитален тракт: сексуални смущения (забавена или затруднена еякулация), дисменорея, вагинити, инконтиненция или ретенция на урина.

По време на приема на Floxet[®] са наблюдавани и следните нежелани лекарствени реакции, при които не е установена причинна връзка с лечението: церебро-васкуларни инциденти, обърканост, дискинезии, екхимози, кървене от гастро-интестиналния тракт, хиперпролактинемия, панкреатит, суицидни тенденции, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура, вагинално кървене при спиране на лечението и агресивно поведение.

4.9 Предозиране

Симптоми: генерализирани епилептични конвулсии от типа на "Grand mal". По-леката интоксикация се проявява с тахикардия, нарушения в акомодацията, гадене, повръщане, агитация, мания, хипомания, неспокойствие, повишена възбудимост и различни по тежест ритъмни нарушения. Никое от тези нарушения няма трайни последици.

Предозирането на Floxet[®] (като монотерапия), много рядко води до фатален изход, много рядко, но в комбинация с мапротилин или с кодеин и темазепам е наблюдаван фатален изход.

Лечение: Floxet[®] няма специфичен антидот. Важно е прилагането на общо симптоматично и поддържащо лечение. Осигурява се проходимост на дихателните пътища и мониториране на дихателната и сърдечна дейност. Препоръчва се изпразването на стомаха чрез стомашна промивка или чрез индуциране на повръщане, като приложението на активен въглен със сорбитол може да бъде от полза.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

Fluoxetine, активната съставка на Floxet[®] капсули е антидепресант за орално приложение. В химическо отношение той не принадлежи към трицикличните, тетрацикличните или други известни антидепресанти. За антидепресивния, антиобсесивно-компулсивния и антибулимичния ефект на fluoxetine се знае, че се дължат на потискането на обратното захващане на серотонина от невроните в ЦНС.

Проучванията са доказали, че fluoxetine е по-моцнен инхибитор на обратното захващане на серотонина, отколкото на обратното захващане на норадrenalина, така че fluoxetine се явява селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина.

Fluoxetine се свързва с мускариновите, хистаминергичните и α_1 -адренергичните рецептори в много по-малка степен от трицикличните антидепресанти и поради това не притежава техният антихолинергичен, седативен ефект и ефектите върху сърдечно-съдовата система. Fluoxetine представлява рацемична смес (50/50) от двата енантиомера, R-fluoxetine и S-fluoxetine. И двата са селективни и мощни инхибитори на обратното захващане на серотонина с почти еквивалентна фармакологична активност. S-fluoxetine се елиминира от организма по-бавно и представлява основният енантиомер в плазмата при стабилни нива.

Потискането на обратното захващане на моноаминните невротрансмитери, такива като серотонина, потенцира техния ефект в мозъка, което изглежда е свързано с антидепресивна активност, макар че точният механизъм на действие на инхибиторите на обратното захващане на серотонина остава да бъде изяснен. Fluoxetine, подобно на други лекарствени средства, които се разграждат от P4502D6, потиска активността на този изоензим. Лечението с медикаменти, които се метаболизират предимно от P4502D6 системата и които имат относително тясна терапевтична ширина, трябва да се започва с минималните препоръчвани дози при пациенти получаващи Fluoxetine.

5.2 Фармакокинетика

НАЧАЛО НА ДЕЙСТВИЕ, СЕРУМНО НИВО И ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ДЕЙСТВИЕТО

Клинично значимо подобрене при лечение на големи депресивни епизоди с fluoxetine се получава 1-2 седмици след началото на приложението му, а проявата на пълният му антидепресивен ефект може да бъде забавена до 4 или повече седмици. При обсесивно-компулсивни нарушения проявата на пълен терапевтичен ефект може да се забави 5 или повече седмици от началото на лечението. Максималният ефект на fluoxetine върху централната нервна система обикновено настъпва 8-10 часа след пероралния прием на препарата, а максималната плазмена концентрация се



достига 6-8 часа след пероралния прием. Максимални плазмени нива са били наблюдавани през 4-тия час. Fluoxetine показва способност за натрупване в тъканите от които бавно се освобождава и съответно бавно намалява и неговата концентрация в организма.

РЕЗОРБЦИЯ

Fluoxetine се резорбира добре от гастро-интестиналния тракт при перорален прием. Резорбцията му се забавя, но не намалява при прием на препарата с храна.

РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ

Fluoxetine се свързва до 94.5% с плазмените протеини, главно албумин и алфа-1-гликопротеин. Натрупва се в различни тъкани, главно в белия дроб, откъдето бавно се освобождава. Отношението между концентрацията на препарата в цереброспиналната течност и в плазмата е около 0.034 няколко седмици след започване на лечението при болни страдащи от депресия.

МЕТАБОЛИЗЪМ

Медикаментът се метаболизира основно в черният дроб чрез цитохром P4502D6 изоензима до nor-fluoxetine и няколко други недобре идентифицирани метаболита. S-norfluoxetine е мощен и селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина и има активност, сходна на тази на R-fluoxetine и S-fluoxetine. R-norfluoxetine е по-малко мощен от R-fluoxetine.

Част от популацията (около 7%) имат намалена активност на системата цитохром P4502D6 изоензим и се наричат "лошо метаболизиращи". Въпреки това, при сравнение с нормално метаболизиращите общото ниво на плазмените концентрации на четирите активни енанциомера не е по-високо от това при "лошо метаболизиращите". Алтернативни метаболитни пътища, различни от CYP4502D6 също допринасят за метаболизма на fluoxetine, което обяснява как fluoxetine постига стабилна плазмена концентрация.

ВРЕМЕ НА ПОЛУЕЛИМИНИРАНЕ

Времето на полуелиминиране на fluoxetine е 1-3 дни или 4-6 дни след продължителен прием. За norfluoxetine това време е около 7-9 дни, максимум 16 дни.

ЕКСКРЕЦИЯ

По-голямата част от перорално приетата доза се екскретира с урината за период от 35 дни, като само 2.5-5% се екскретират непроменени. Около 4 дни от пероралната доза се екскретират чрез изпражненията за около 4 дни.



Fluoxetine и неговият метаболит не могат да бъдат отделени в сигнификантни количества чрез хемодиализа. Около 10% от дозата при кърмачки преминава в майчиното мляко.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност са проведени при различни животински видове, като не са наблюдавани различия между двата пола. Основните токсични ефекти наблюдавани при животните са свързани с централна нервна система, има леко увеличение на чернодробните ензими, лекостепенна чернодробна стеатоза, анорексия със загуба на тегло и фосфолипидоза.

ОСТРА ТОКСИЧНОСТ

Резултатите от проведените изследвания след прием на еднократна перорална доза от препаратата при различните животински видове са представени на следната таблица.

ВИД	LD ₅₀ (mg/kg per os)
Мишки	248
Плъхове	452
Котки	>50
Кучета	>100
Маймуни	>50
Морски свинчета	>250

Установено е, че LD₁₀₀ при еднократен перорален прием на препаратата при морски свинчета е > 500 mg/kg fluoxetine.

ПОДОСТРА ТОКСИЧНОСТ

Проведени са отделни изследвания при различни животински видове, като животните са били подложени на 15-дневна флуоксетинова диета. Отделни групи животни са получавали дози от съответно 25, 59 и 204 mg/kg/24 часа. При групите приемали средната и висока доза се е наблюдавало съответно 30% и 100% смъртност. Основните наблюдавани патологични промени са хиперреактивност, загуба на телесно тегло, анорексия и обратима белодробна фосфолипидоза. Тези резултати са аналогични при мишки и плъхове. При изследвания проведени върху кучета се съобщава за появата на атаксия, тремор и мускулна ригидност. Изследванията върху маймуни с прием на 20 mg/kg/24 часа установяват развитието на анорексия за същия период от време.

При дневна доза от 5-45 mg/kg за период от 90 дни се установява появата на алвеоларни макрофаги с пенеста цитоплазма в белите дробове на плъховете (белодробна фосфолипидоза). След спиране на третирането с препаратата има обратимост на белодробните лезии и не се стига да фатален изход.



Фосфолипидозата, наблюдавана при опитните животни, се развива само при третиране с дози, няколко пъти по-високи от максимално допустимите при човека (1.1 mg/kg/24 часа).

ХРОНИЧНА ТОКСИЧНОСТ

Двугодишни изследвания при мишки, приемали fluoxetine в дози 1.2, 4.8 и 12.1 mg/kg/24 часа показват, че групите животни приемащи средните и високи дози проявяват хиперактивност, умерено увеличение на чернодробните ензими, хепатоцелуларна дегенерация, центрилобуларна хипертрофия и чернодробна стеатоза. Подобни патологични изменения са наблюдавани и при плъхове, включително и фосфолипидоза, която търпи обратно развитие за период от 2 години след спиране на препарата. При кучета, получаващи дози от 1, 4.5 и 20 mg/kg /24 часа в продължение на 1 година, се установяват микроскопски данни за фосфолипидоза в различни тъкани, главно белите дробове, черният дроб и надбъбреците. Установени са също появата на нистагъм, мидриаза, агресивно поведение, понижена активност и атаксия.

ТОКСИЧНИ ВЛИЯНИЯ ВЪРХУ РЕПРОДУКТИВНАТА СПОСОБНОСТ

Проведени са изследвания с мъжки плъхове, които са получавали перорално fluoxetine в дози 0, 1.3, 3.1 и 7.4 mg/kg/24 часа 10 седмици преди оплождането; женските плъхове са били третирани 3 седмици преди оплождането и продължиха да получават същите дози на препарата за период по време на бременността и лактацията. На 20-тия ден от бременността половината от женските плъхове бяха умъртвени и изследвани. При нито една от групите не се наблюдават промени в броя на жълтите тела в яйчниците, феталната жизненост, феталното тегло или морфологията.

Проведени са също така изследвания с fluoxetine в дози 0, 2, 5 и 12.5 mg/kg/24 часа от 6 до 15 ден на бременността след което на 20-тия ден е направено цезарово сечение. Токсичност по отношение на майката се прояви в групата, приемаща максимална доза, изразяваща се в спиране наддаването на тегло и приема на храна. Други изменения не се наблюдават. Когато съответните дози са прилагани за по-дълъг период от време - 7 до 20 ден от бременността, освен загубата на тегло при майката се наблюдава и интраутеринна хипотрофия на плода, както и нарастване на неонаталната смъртност. Живородените и оцелели малки не се различават в своето развитие от малките на нетретирани женски плъхове.

ЕМБРИОТОКСИЧНОСТ/ТЕРАТОГЕННОСТ

Както бе споменато по-горе, няма установени промени във феталната жизненост, телесно тегло или морфология на плода на плъховете третирани с fluoxetine от 6-15 ден на бременността, което е установено чрез извършване на цезарово сечение на 20-тия ден. Морфологичните изследвания включват външен оглед, оглед на вътрешните органи и на скелета. Дози от 12 mg/kg/24 часа от медикамента, дадени от 7 до 20 ден на бременността при нормално раждане предизвикват намаляване на



феталното тегло и нарастване на перинаталната смъртност. Оцелелите плъхчета обаче не показват нарушения в поведението при по-нататъшното си развитие. Въпреки това, и поради липсата на аналогични изследвания при човека, използването на препарата - противопоказано по време на кърмене, или трябва внимателно да се прецени приложението му при бременни. По нататъшни изследвания показват, че основните ефекти на медикамента са предимно върху централна нервна система и могат да не бъдат изявиени по време на раждането. Поради това бременността остава относителна контраиндикация за употребата на медикамента.

МУТАГЕННОСТ/КАНЦЕРОГЕННОСТ

При проведените изследвания с fluoxetine не са установени мутагенни ефекти или увеличение на честотата на неоплазмите при животните получаващи ниски или високи дози от препарата в продължение на 2 години.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

Освен активната субстанция, всяка капсула съдържа във вътрешността си: Lactose monohydrate Ph.Eur./NF 18, Microcrystalline cellulose Ph.Eur./NF 18, Magnesium stearate Ph.Eur./NF 18 и Colloid anhydrous silica Ph.Eur./NF 18.

Твърдата капсулна обвивка съдържа Gelatin Ph.Eur., Titanium dioxide Ph.Eur., Yellow iron oxide Ph.Fr., Quinolone yellow Ph.Eur., и Indigo carmine Ph.Fr..

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при стайна температура (до 30°C).

6.5 Вид и състав на опаковката

14 капсули са поставени в делим блистер, един блистер по 14 капс., за Floxet® 20 mg x 14, и 2 блистера по 14 капс. за Floxet® 20 mg x 28 в картонена опаковка заедно с листовката за пациента.



6.6 Указания за употреба и приложение

Виж точка 4.2.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

EGIS Pharmaceuticals Ltd.
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38
HUNGARY
Phone: (36-1) 265 5555
Fax: (36-1) 265 5529

По лиценз на SIEGFRIED Pharma AG, ШВЕЙЦАРИЯ

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

EGIS Pharmaceuticals Ltd.
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38
HUNGARY
Phone: (36-1) 265 5555
Fax: (36-1) 265 5529 .

9. СТРАНИ, В КОИТО ЛЕКАРСТВОТО Е РЕГИСТРИРАНО

Беларус, Чехия, Франция, Казахстан, Литва, Молдова, Русия, Словакия.
В процес на регистрация: Латвия, Украина и Виетнам.

10. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕДИКАМЕНТА

Унгария, 1996

11. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ПРОВЕРКА НА ТЕКСТА

Май, 2001 год.

