

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RANFLUTIN 20 mg capsules hard  
РАНФЛУТИН 20 мг капсули, твърди

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 22.5 mg флуоксетинов хидрохлорид еквивалентен на 20 mg флуоксетин (*fluoxetine*).

За помощни вещества виж 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда.

Зелена/ белезникаво бяла твърда капсула размер "2" с надпис с черно хранително мастило "R/FXT20" на тялото/ капачето, съдържаща белезникав прах.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

Големи депресивни епизоди  
Обсесивно- компулсивни разстройства  
Булимия нервоза- като допълнение към психотерапията за потискане на желанието за обилно хранене с последващо самоиндуцирано повръщане.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение само при възрастни.

##### *Големи депресивни епизоди:*

Възрастни и хора в напреднала възраст: 20 mg до 60 mg дневно.

Доза от 20 mg дневно се препоръчва като начална. Въпреки увеличената възможност от нарастване на нежеланите реакции при увеличаване на дозата, тази мярка може да се има предвид след три седмици, ако липсва повлияване.

Съгласно консенсусно становище на СЗО лечението с антидепресанти следва да продължи поне 6 месеца.

##### *Обсесивно- компулсивни разстройства:*

Възрастни и хора в напреднала възраст: 20 mg до 60 mg дневно. Доза от 20 mg дневно се препоръчва като начална. Въпреки увеличената възможност от нарастване на нежеланите реакции при увеличаване на дозата, тази мярка може да се има пред вид след две седмици, ако липсва повлияване. Ако в рамките на 10 седмици не настъпи подобрене, лечението с флуоксетин следва да се преразгледа. При постигане на добър терапевтичен отговор, лечението следва да продължи при индивидуално определяне на дозата.

Поради липса на системни проучвания за определяне на продължителността на лечението с флуоксетин и имайки предвид, че обсесивно- компулсивните разстройства са хронично състояние, се

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ..... 11-3043, 06.10.08
Одобрено:..... 22/16.09.08

счита за целесъобразно тази продължителност да надхвърля 10 седмици при пациентите, които се повлияват добре.

Индивидуалното определяне на дозата следва да се прави внимателно, като се цели да се достигне най- ниската ефективна доза. Периодично следва да се прави преоценка на терапията. Някои клиницисти препоръчват при пациентите, повлияващи се добре от фармакотерапията да се провежда междуременно и психотерапия.

Не е доказана дългосрочната ефикасност (повече от 24 седмици) при обесивно- компулсивни разстройства.

*Булимия нервоза*- възрастни и хора в напреднала възраст : препоръчителна дневна доза от 60 mg. Не е доказана дългосрочната ефикасност (повече от 3 месеца).

*Всички индикации:* Препоръчителната доза може да се намали или увеличи. Дози по-високи от 80 mg дневно не са били системно изследвани.

Флуоксетин може да се прилага като единична доза или в два разделни приема, както по време на храна, така и между храненията.

След прекратяване на дозирането, активната съставка се открива в организма в продължение на седмици. Това трябва да се има предвид, когато се започва или спира лечението. При повечето пациенти не се налага постепенно намаляване на дозата.

*Деца:* Употребата на флуоксетин при деца и подрастващи (на възраст под 18 години) не е препоръчителна, тъй като безопасността и ефикасността при тях не са установени.

*Пациенти в напреднала възраст:* Препоръчва се внимателно увеличаване на дозата, като дневната доза по принцип не бива да надхвърля 40 mg. Максимална препоръчителна доза дневно е 60 mg.

По- ниска доза или намалена честота на прием (например 20 mg всеки втори ден) трябва да се има предвид при пациенти с чернодробно увреждане (виж 5.2) или при онези, които са подложени на съпътстваща лекарствена терапия с потенциална възможност за лекарствени взаимодействия с флуоксетин (виж 4.5).

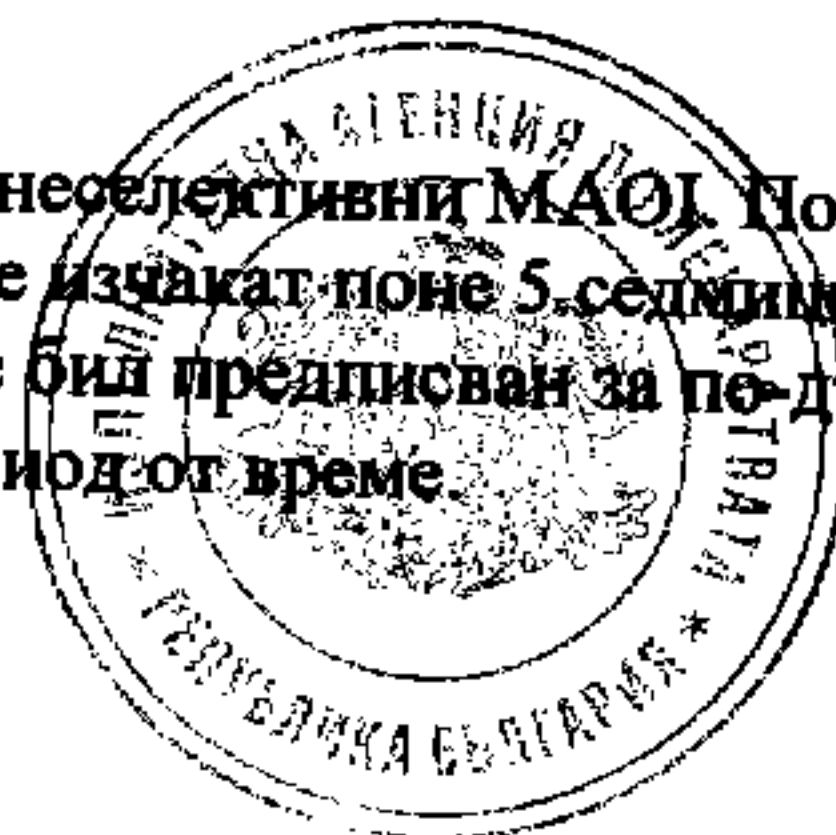
### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към флуоксетин или някое от помощните вещества на капсулите.

*Моноамино оксидазни инхибитори (MAOI):* Случаи на сериозни и понякога фатални реакции са били докладвани при пациенти, получаващи селективни серотонин реаптейк инхибитори (SSRI) в комбинация с MAOI, както и при пациенти, които скоро са прекратили SSRI и са започнали прием на MAOI. Лечение с флуоксетин следва да се започне поне 2 седмици след прекратяване на приема на обратими MAOI.

Някои случаи са показали характеристики наподобяващи серотонинов синдром (който може да прилича и да се диагностицира като невролептичен малигнен синдром). Ципрохептадин или дантролен могат да допринесат за появата на подобни реакции. Симптомите на лекарствени взаимодействия с MAOI включват: хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи флукуации на жизнените показатели, промени в менталния статус, включващи объркване, раздразнителност и екстремна агитация прогресираща до делириум и кома.

Ето защо флуоксетин е контраиндициран в комбинация с неселективни MAOI. По същата причина преди да се започне лечение с MAOI следва да се изчакат поне 5 седмици след прекратяване на приема на флуоксетин. Ако флуоксетин е бил предписван за по-дълъг период или в по- високи дози, следва да се изчака за по-дълъг период от време.



Комбинацията не се препоръчва. Лечението с флуоксетин може да започне ден след прекратяване на обратимия МАОІ (например моклобемид).

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения

##### *Предупреждения*

*Употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст:* Поведение, свързано със самоубийство (опити и мисли за самоубийство) и враждебност (преобладаваща агресия, поведение на противопоставяне, гняв) бяха наблюдавани по-често при клинични опити с деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти в сравнение с деца, лекувани с плацебо. Флуоксетин трябва да се прилага само при деца и подрастващи на възраст от 8 до 18 години за лечение на умерени до тежки депресивни епизоди и не трябва да се прилага при други показания. Ако поради клинични съображения въпреки това е решено да се проведе терапия с този продукт, пациентът трябва внимателно да се наблюдава за поява на симптоми за опити за самоубийство. Освен това, съществуват ограничени сведения относно дълготрайния ефект върху безопасността при деца и подрастващи, включително повлияване на растежа, сексуалното узряване и познавателното, емоционално и поведенческо развитие (виж раздел 5.3).

По време на 19-седмично клинично изпитание, е наблюдавано намалено нарастване на височина и телесна маса при деца и подрастващи, лекувани с флуоксетин. Не е установено, дали има ефект върху достигането на нормална височина за възрастни. Не може да се изключи забавяне на пубертета.

Растежът и развитието през пубертета (височина, телесна маса и оценка по скала на Tanner) също трябва да се наблюдават по време и след лечението с флуоксетин. Ако се наблюдава изоставане по някой от тези показатели, трябва да се направи консултация с педиатър.

При педиатрични проучвания често се докладва мания и хипомания. Ето защо се препоръчва редовно наблюдение за поява мания и хипомания. Лечението с флуоксетин трябва да се преустанови, ако някой пациент навлезе в маниакална фаза.

Важно е, предписващият този лекарствен продукт да обсъди внимателно рисковете и ползите от лечението с детето/ юношата и/ или техните родители.

##### *Специални предпазни мерки*

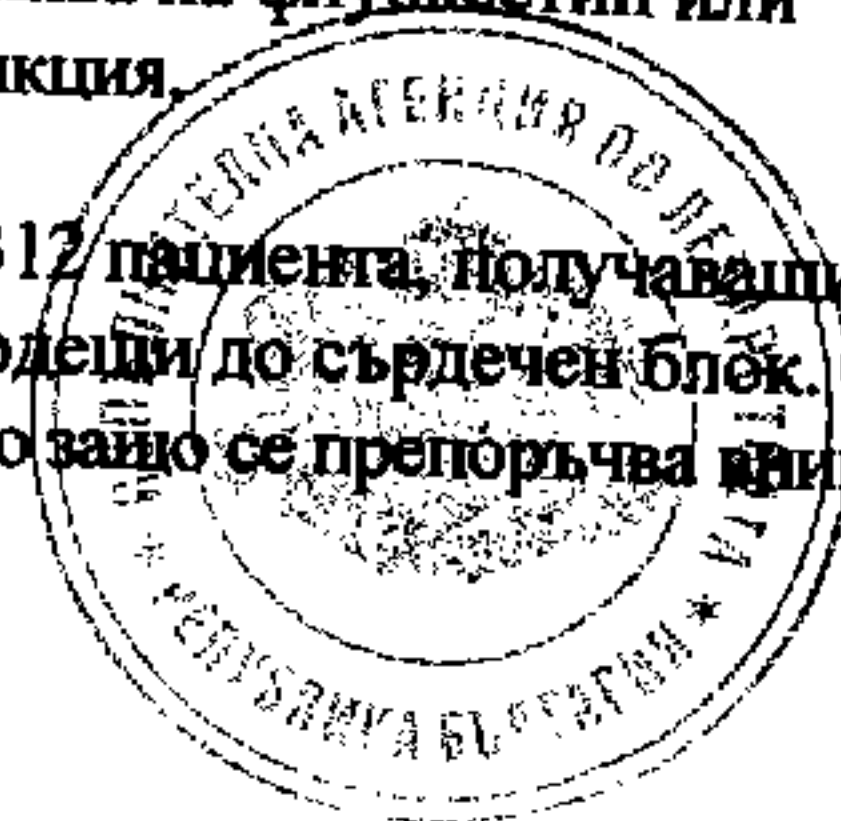
*Обрив и алергични реакции:* Докладвани са обриви, случаи на анафилаксия и прогресивни системни нарушения, понякога сериозни (въвличащи кожа, бъбреци, черен дроб или бели дробове). Флуоксетин трябва да се прекрати, когато при поява на обрив или друг алергичен феномен, не може да се открие алтернативна етиология.

*Припадъци:* Припадъците са потенциален риск при антидепресантите. Ето защо, както и при другите антидепресанти, флуоксетин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за припадъци. Лечението следва да се преустанови, когато пациент получи припадъци или в случаите, когато честотата им нараства. Флуоксетин трябва да се избягва при пациенти с нестабилни припадъци/ епилепсия, а пациенти с контролирана епилепсия трябва да се мониторират внимателно.

*Мания:* Антидепресантите трябва да се прилагат внимателно при пациенти с анамнеза за мания/ хипомания. Както и при другите антидепресанти, флуоксетин трябва да се прекрати при пациентите, навлизащи в маниакална фаза.

*Чернодробна/бъбречна функция:* Флуоксетин екстензивно се метаболизира в черния дроб и се екскретира чрез бъбреците. По-ниска доза, например алтернативно дневно дозиране, се препоръчва при пациенти със значително чернодробно увреждане. Когато 20 mg флуоксетин е бил даван дневно в продължение на 2 месеца, пациентите с тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 10 ml/min), изискващи диализа, не са показали разлика в плазмените нива на флуоксетин или норфлуоксетин, сравнени с контроли с нормална бъбречна функция.

*Заболявания на сърцето:* В ЕКГ от двойно сляпо проучване на 312 пациенти, получаващи флуоксетин, не са наблюдавани нарушения в провеждането, водещи до сърдечен блок. Обаче клиничният опит при остро сърдечно заболяване е ограничен, ето защо се препоръчва внимание.



**Загуба на телесна маса:** Загуба на телесна маса може да възникне при пациенти, приемащи флуоксетин, но обикновено е пропорционална на изходната.

**Диабет:** При пациенти с диабет лечението с SSRI може да наруши гликемичния контрол. Хипогликемия се е появявала по време на лечение с флуоксетин, както и е последвала след прекратяване на терапията. Може да се наложи корекция на дозата на инсулина и/ или пероралния хипогликемичен лекарствен продукт.

**Самоубийство:** Депресията се асоциира с повишен риск за суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидно свързани действия). Този риск е налице до появата на значителна ремисия. Тъй като през първите няколко и повече седмици от лечението може да не настъпи подобрене, пациентите следва да се мониторираат непосредствено до поява на такова подобрене. Общият клиничен опит показва, че суицидният риск може да се повиши в ранните етапи на възстановяването.

Други психиатрични показания, за които флуоксетин може да бъде предписан също могат да бъдат свързани с повишен риск за суицидни действия. В допълнение е налице коморбидност на тези състояния и основното депресивно разстройство. Ето защо предпазните мерки при лечение на депресия са валидни и при лечение на останалите психиатрични заболявания.

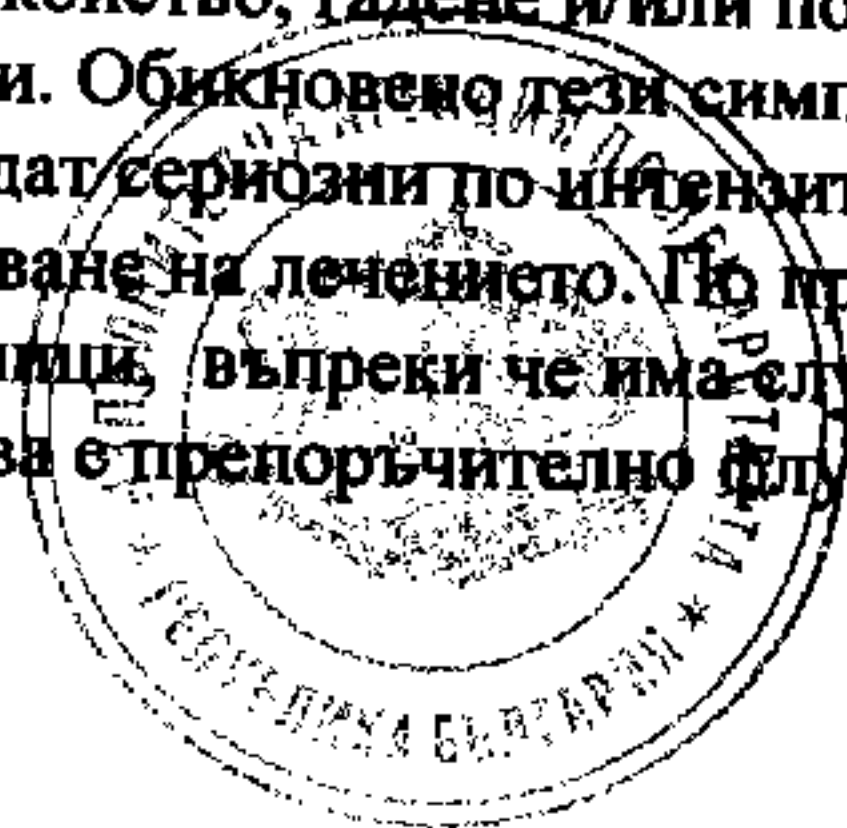
Пациенти с анамнеза за опити за самоубийство, както и пациенти със значима степен на суицидни представи преди началото на лечение са с по-висока степен на риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и следва да се мониторираат непосредствено по време на лечение. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични заболявания са показали увеличен риск от суицидно поведение при прием на антидепресанти, сравнени с тези от плацебо групата при пациенти на възраст под 25 години.

Препоръчва се непосредствено наблюдение на пациентите и особено онези с висок риск при започване на лечение и при последваща промяна на дозирането. Пациентите /и тези, които полагат грижи за тях/ следва да бъдат информирани относно необходимостта за наблюдение на всяко клинично влошаване на симптомите, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, като при наличието им следва да търсят незабавно медицинска помощ.

**Акатизия / психомоторно неспокойство:** Употребата на флуоксетин се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или тежко безпокойство, при което се изпитва нужда от движение, често придружавано с невъзможността да се остане на едно място в седнало или изправено положение. Това най-вероятно ще се появи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, увеличаване на дозата може да се окаже пагубна.

**Симптоми на отнемане при прекратяване на лечението със SSRI:** Симптомите на отнемане при прекратяване на лечението са обичайни, особено ако това прекратяване стане рязко (виж раздел 4.8). В клиничните проучвания са наблюдавани нежелани реакции при прекратяване на лечението при около 60% от пациентите в групите, лекувани с флуоксетин и плацебо. От тези нежелани реакции 17% във флуоксетин групата и 12% в плацебо групата са от сериозно естество.

Рискът от симптоми на отнемане от лечението може да зависи от няколко фактора, включително времетраенето и дозировката на терапията и схемата за намаляване на дозата. Замайване, сензорни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (включително безсъние и интензивни сънища), астения, възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, треперене и главоболие са най-често наблюдаваните реакции. Обикновено тези симптоми са слаби до умерени; при някои пациенти обаче те могат да бъдат сериозни по интензитет. Те се появяват обикновено през първите няколко дни след прекъсване на лечението. По принцип тези симптоми са самоограничени и изчезват в рамките на 2 седмици, въпреки че има случаи, при които това може да продължи (2-3 месеца или повече). Затова е препоръчително флуоксетин да



се намалява постепенно при прекъсване на лечението с него за срок от поне една до две седмици, в зависимост от нуждите на пациента.

**Хеморагия:** Докладвани са случаи на екхимоза и пурпура при SSRI. Екхимозата е била съобщавана като рядко възникваща при употребата на флуоксетин. Други хеморагични прояви (като гинекологични хеморагии, гастроинтестинални кръвотечения и друго кожно или лигавично кървене) са били докладвани рядко. Препоръчва се внимание при пациенти приемащи SSRI, особено при съвместна употреба с лекарствени продукти, повлияващи функцията на тромбоцитите (например атипични антипсихотици като клозапин, фенотиазини, повечето ТСА, аспирин, нестероидни противовъзпапителни), както и при пациенти с анамнеза за нарушено кръвосъсирване.

**Електроконвулсивна терапия:** Съществуват редки доклади за удължени гърчове при пациенти на флуоксетин, подложени на електроконвулсивна терапия, ето защо се препоръчва внимание.

**St John's Wort:** Когато SSRI се прилагат съвместно с билкови продукти, съдържащи St John's Wort (*Hypericum perforatum*- жълт кантарион), могат да възникнат увеличени серотонергични ефекти като серотонинов синдром.

В редки случаи развитието на серотонинов синдром или симптоми подобни на невролептичен малигнен синдром са били докладвани при лечение с флуоксетин, особено когато се дава в комбинация с други серотонергични (например L- триптофан) и/ или невролептици. Тъй като тези синдроми могат да доведат до потенциално живото застрашаващи състояния, лечението с флуоксетин следва да се прекрати, ако възникнат подобни състояния (характеризирани се с хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи флукуации на жизнените показатели, промени в менталния статус, включващи объркване, раздразнителност и екстремна агитация прогресираща до делириум и кома) и да се започне поддържащо симптоматично лечение.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

**Полуживот:** Когато се преценяват фармакокинетичните и фармакодинамичните лекарствени взаимодействия (например преминаване от флуоксетин към други антидепресанти), трябва да се има предвид дългото време на полуелиминиране както на флуоксетин, така и на норфлуоксетин (виж 'фармакокинетични данни').

**Моноамино оксидазни инхибитори:** (виж 'противопоказания')

**Комбинации, които не са препоръчителни:**

MAOI- A (виж 4.3)

**Комбинации, изискващи специално внимание:**

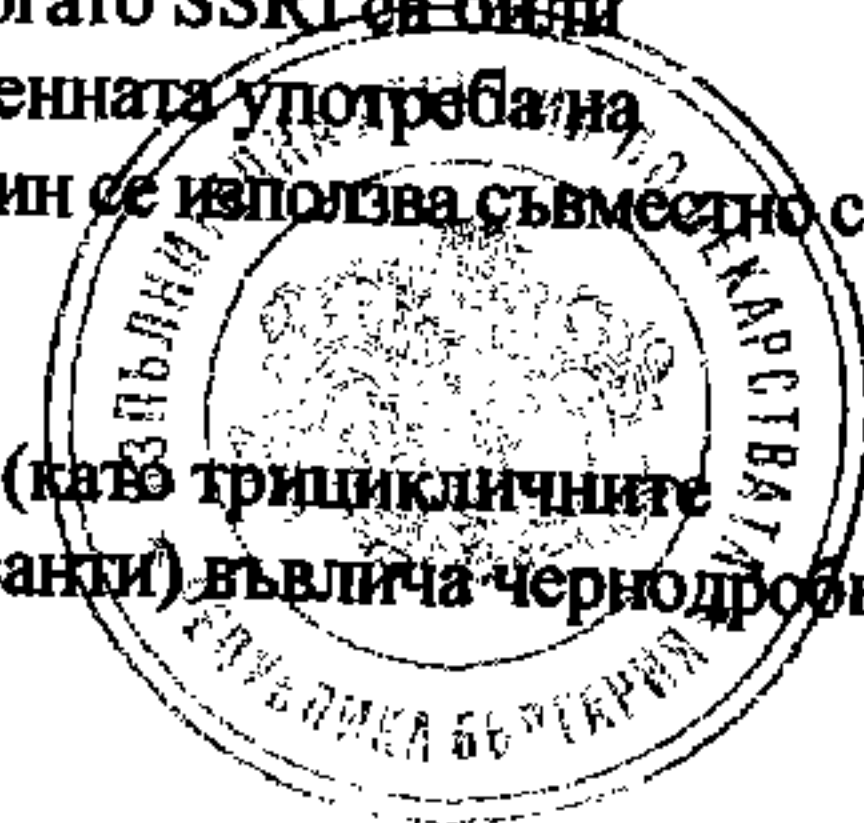
MAOI- B (селегелин); риск от серотонинов синдром. Препоръчва се клинично мониториране.

**Фенитоин:** Наблюдавани са промени на нивата при употреба с флуоксетин. В някои случаи се е проявила токсичност. Трябва да се обръща внимание на използването на едновременни схеми на титриране на съпътстващите медикаменти и следване на клиничния статус.

**Серотонергични лекарствени продукти:** Съвместната употреба със серотонергични лекарствени продукти (например трамадол, триптани) може да увеличи риска за серотонинов синдром. Употребата с триптани носи допълнителен риск за коронарна вазоконстрикция и хипертония.

**Литий и триптофан:** Съществуват доклади за усилен ефект когато SSRI са били прилагани съвместно с литий и триптофан, ето защо едновременната употреба на флуоксетин с тези лекарства изисква внимание. Когато флуоксетин се използва съвместно с литий, се изисква по-чест и непосредствен мониторинг.

**CYP2D6 изоензим:** Поради това, че метаболизмът на флуоксетин (както трицикличните антидепресанти и другите селективни серотонинови антидепресанти) въвлича чернодробната



цитохром *CYP2D6* изоензимна система, съвместната терапия с други лекарствени продукти също метаболизиран от тази ензимна система, може да доведе до лекарствени взаимодействия. Съвместното лечение с лекарствени продукти, метаболитни предимно от този изоензим и имащи тесен терапевтичен индекс (такива като флекаинид, енкаинид, карбамазепин и трициклически антидепресанти), трябва да се започва в дози на долната граница на дозовия диапазон. Това също така важи и ако флуоксетин е бил приеман през последните 5 седмици.

*Перорални антикоагуланти:* Когато флуоксетин се прилага съвместно с перорални антикоагуланти рядко се съобщава за променени антикоагулационни ефекти (лабораторни стойности и/или клинични белези и симптоми), без характерен профил, но включващи увеличено кървене. Когато флуоксетин се назначава или се прекратява при пациенти, приемащи варфарин, следва внимателно да се проследява коагулацията.

*Електроконвулсивна терапия:* Съществуват редки доклади за удължени гърчове при пациенти на флуоксетин, подложени на електроконвулсивна терапия, ето защо се препоръчва внимание.

*Алкохол:* При формални тестове, флуоксетин не е увеличил нивото на алкохол в кръвта или усилил ефектите на алкохола. Обаче комбинацията лечение с SSRI и алкохол не се препоръчва.

*St John's Wort:* Както при другите SSRI, могат да се проявят фармакодинамични взаимодействия между флуоксетин и билковия продукт St John's Wort (*Hypericum perforatum* - жълт кантарион), което може да доведе до увеличаване на нежеланите реакции.

#### 4.6. Бременност и кърмене

*Бременност:* Проучвания при голям брой бременни не са показали тератогенен ефект на флуоксетин. Флуоксетин може да се прилага по време на бременността, но с повишено внимание, особено в напреднала бременност и непосредствено преди раждането, тъй като следните ефекти са били докладвани при новородените: раздразнителност, тремор, хипотония, непрекъснат плач, трудност при сучене или заспиване. Тези симптоми са индикатор на серотонинови ефекти или синдром на отпадане на ефекта на флуоксетин. Времето на появата, както и продължителността на тези симптоми могат да се свържат с дългия полуживот на флуоксетин (4-6 дни) и активния му метаболит норфлуоксетин (4-16 дни).

*Кърмене:* Флуоксетин и активният му метаболит норфлуоксетин се екскретират в човешкото мляко. Наблюдавани са нежелани реакции при кърмачетата. Ако се прецени за необходимо лечение с флуоксетин при кърмеща жена, следва да се обсъди прекратяване на кърменето или ако кърменето продължи, да се предпише възможно най-ниската ефективна доза.

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

Въпреки че флуоксетин не е проявил възможност за повлияване на психомоторната активност при здрави доброволци, като всеки психоактивен лекарствен продукт той може да наруши преценката или нормалната активност. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират и работят с опасни машини, докато не се уверят напълно, че тяхната способност не е повлияна.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции намалят по честота и интензитет в хода на лечението и като цяло не водят до прекратяване на лечението.

Като цяло за всички SSRI са били наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции:



**Организмът като цяло:** Свръхчувствителност (например, сърбеж, обрив, уртикария, анафилактични реакции, васкулит, реакции наподобяващи серумна болест, ангиоедем) (виж 4.3. Противопоказания и 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба), тръпки, серотонинов синдром, фоточувствителност, много рядко токсична епидермална некролиза (Lyell синдром).

**Храносмилателна система:** Гастроинтестинални разстройства (например диария, гадене, повръщане, диспепсия, дисфагия, промени във вкуса), сухост на устната лигавица. Рядко са докладвани промени в резултатите от функционални тестове на черния дроб. Много редки са случаите на идиосинкратичен хепатит.

**Нервна система:** Главоболие, нарушения в съня (например ненормални сънища, инсомния), замаяност, анорексия, умора (например сомнолентност, сънливост), еуфория, преходни абнормални движения (например тикове, атаксия, тремор, миоклонус), припадъци и психомоторно неспокойствие. Халюцинации, маниакални реакции, объркване, тревога, вълнение, и асоциирани симптоми (например нервност), нарушена концентрация и по-нататъшни нарушения (например деперсонализация), пристъпи на паника (тези симптоми могат да се дължат на съпътстващото заболяване), много рядко серотонинов синдром.

**Урогенитална система:** Задържане на урина, често уриниране

**Репродуктивни разстройства:** Сексуална дисфункция (забавена или липсваща еякулация, аноргазмия), приапизъм, галакторея.

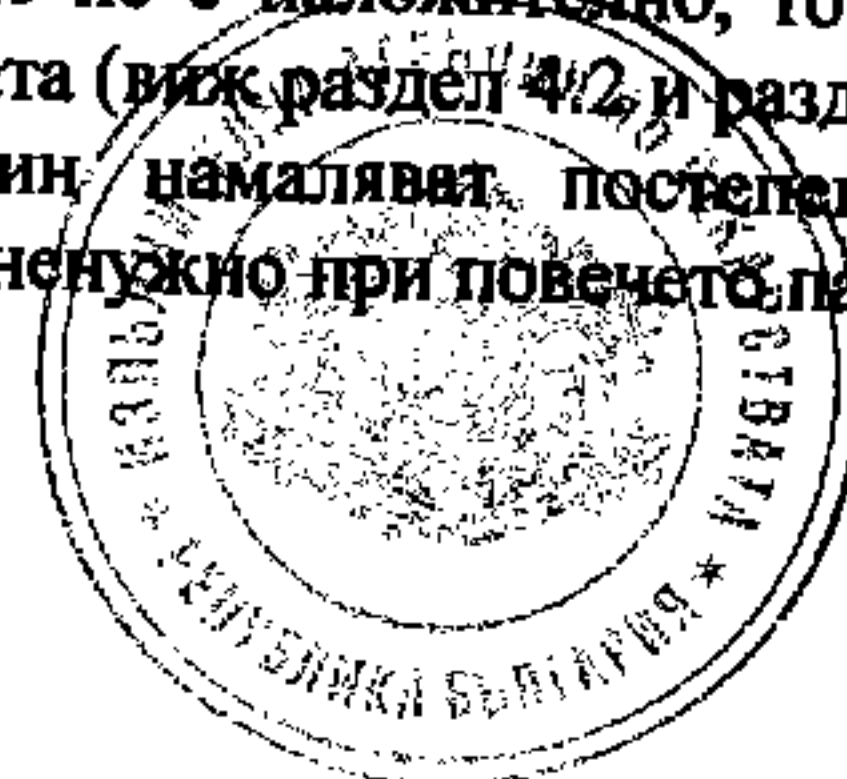
**Други:** Алопеция, прозяване, нарушено зрение (например замъглено виждане, мидриаза), изпотяване, вазодилатация, артралгия, миалгия, постурална хипотония, екхимоза. Други хеморагични прояви (например гинекологични кръвотечения, гастроинтестинално кървене и други кръвотечения от кожа и лигавици) са докладвани рядко (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

**Хипонатремия:** Хипонатриемия (включваща серумен натрий под 110 mmol/l) е била докладвана рядко, като е показала обратимост при прекратяване приема на флуоксетин. Някои случаи най-вероятно са се дължали на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон. По-голяма част от докладите са свързани с пациенти в напреднала възраст и пациенти, приемащи диуретици или обемно изчерпани по друга причина.

**Дихателна система:** Фарингит, диспнея. Рядко са докладвани белодробни реакции включващи възпалителни процеси с варираща хистопатология и/или фиброза). Диспнеята може да бъде единствения проявяващ се симптом.

Случаи на суицидни мисли и опити за самоубийство са били докладвани по време на лечение с флуоксетин или скоро след прекратяване на лечението (виж 4.4)

**Симптоми на отнемане при прекратяване на лечението със SSRI:** Прекратяването на флуоксетин често води до симптоми на отнемане. При прекратяване на лечение са докладвани симптоми на отнемане свързани с SSRI, въпреки че наличната информация не предполага, те да се дължат на зависимост. Обичайно симптомите включват: замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия), нарушаване на съня (включително безсъние и интензивни сънища), астения, възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, треперене и главоболие са най-често наблюдаваните и отчитани реакции. Флуоксетин рядко се свързва с тези симптоми, но при някои пациенти тези явления могат да бъдат сериозни и продължителни (виж раздел 4.4). Затова се препоръчва, когато лечението с Флуоксетин повече не е наложително, то да бъде постепенно спряно, като се внимава с намаляване на дозировката (виж раздел 4.2 и раздел 4.4). Плазмените концентрации на флуоксетин и норфлуоксетин намаляват постепенно при завършване на терапията, което прави намаляването на дозата ненужно при повечето пациенти.



*Деца и юноши* (виж раздел 4.4): при педиатрични клинични проучвания, поведение, свързано със самоубийство (опити за самоубийство и мисли за самоубийство) и враждебност са наблюдавани най-често сред деца и юноши, лекувани с антидепресанти спрямо пациенти лекувани с плацебо.

Безопасността от лечение с флуоксетин не е била системно оценявана за лечение с период по-дълъг от 19 седмици. При педиатрични клинични проучвания са отчетени маниакални реакции, включващи мания и хипомания (2.6% от пациентите, лекувани с флуоксетин спрямо 0% при лекуваните с плацебо), което води до прекъсване при повечето случаи. Тези пациенти не са имали преди това прояви на мания или хипомания.

След 19-седмично лечение, педиатричните пациенти, лекувани с флуоксетин при клинични проучвания, са нарастнали със средно 1.1 см по-малко на височина ( $P = 0.004$ ) и с 1.1 кг по-малко на телесна маса ( $P = 0.008$ ) от пациентите, които са лекувани с плацебо. В изолирани случаи при клинична употреба са докладвани случаи на забавяне на растежа.

При педиатрична клинична употреба са отчетени нежелани ефекти, потенциално показващи забавено сексуално узряване или сексуални дисфункции (виж също раздел 5.3).

При педиатрични клинични проучвания, лечението с флуоксетин се свързва с намаляване на нивата на алкална фосфатаза.

#### 4.9. Предозиране

Случаи на предозиране само с флуоксетин обикновено имат лек характер. Симптомите на предозиране включват: гадене, повръщане, припадъци, кардиоваскуларна дисфункция варираща от асимптоматична аритмия до сърдечен арест, белодробна дисфункция и признаци от страна на ЦНС вариращи от възбуда до кома. Фатален изход от предозиране само с флуоксетин е изключително рядък. Препоръчва се проследяване на сърдечните и жизнени показатели, както и общи симптоматични и поддържащи мерки. Не е известен специфичен антидот.

Форсираната диуреза, диализата, хемоперфузията, и обменната трансфузия не се считат да са от полза. Активният въглен, който може да бъде използван със сорбитол може да бъде също толкова дори и по-ефективен от повръщането или лаважа. При овладяване на предозирането да се има предвид възможността за въвличане на няколко лекарствени продукта. При пациенти, които приемат допълнителни количества трициклични антидепресанти може да се наложи удължаване на времето за непосредствено наблюдение, ако те също така приемат или скоро са приемали флуоксетин.

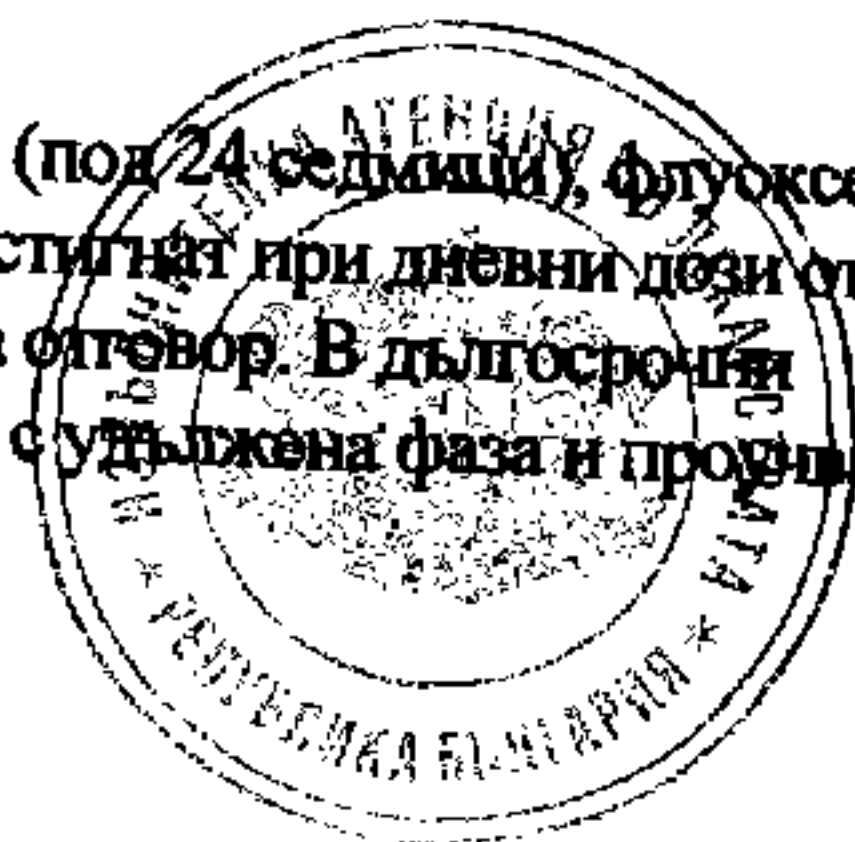
### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични данни

Флуоксетин е селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина, което е предполагаемия му механизъм на действие. Той на практика няма афинитет към други рецептори като  $\alpha$  1-,  $\alpha$ - 2, и  $\beta$ -адренергични; серотонергични; допаминергични; хистаминергични 1; мускаринови и GABA рецептори.

*Депресия:* Проведени са клинични проучвания при пациенти с депресия срещу плацебо и активни контроли. Флуоксетин е показал значително по- висока ефективност от плацебо, оценени по рейтинг скалата на Хамилтон (HAM-D score). При тези проучвания, флуоксетин е показал значително по- висока степен на отговор (определен от 50 % намаляване на HAM-D score) и ремисия в сравнение с плацебо.

*Обсесивно- компулсивни разстройства:* В краткосрочни проучвания (под 24 седмици), флуоксетин е показал по-висока ефективност от плацебо. Терапевтичен ефект е постигнат при дневни дози от 20 mg, но по- високи дози (40 или 60 mg дневно) са дали по- високо ниво на отговор. В дългосрочни проучвания ефикасност не е показана (три краткосрочни проучвания с удължена фаза и проучване на превенция на рецидиви).





**Булимия невроза:** В краткосрочни проучвания (под 16 седмици) при пациенти отговарящи на DMS- III-R- критерий за булимия невроза, дневна доза 60 mg е показала значително по-голяма ефективност от плацебо при потискане на желанието за обилно хранене с последващо самоиндуцирано повръщане. Обаче не може да се направи заключение по отношение на дългосрочна ефективност.

Две плацебоконтролирани проучвания са проведени при пациентки, отговарящи на диагностичните критерии на предменструално дисфорично разстройство съгласно DSM- IV. Пациентките включени в проучването са имали степен на тежест на симптомите, нарушаваща професионалната и социална функция, както и общуването. Пациентките, приемащи перорални контрацептиви са били изключени.

В първото проучване при непрекъснатият прием на дневни дози по 20 mg в продължение на 6 цикъла, подобрение е наблюдавано в първичните параметри на ефикасност (напрежение, раздразненост и дисфория). Във второто проучване с периодично- лутеална фаза- дозиране (20 mg дневно за 14 дни) за 3 цикъла е наблюдавано подобрение в първичните параметри на ефикасност (Daily Record of Severity of Problems score). От тези проучвания, обаче не може да се направят окончателни заключения.

## 5.2. Фармакокинетични данни

### *Абсорбция*

Флуоксетин се абсорбира добре от гастроинтестиналния тракт след перорално приложение. Приемът на храна не повлиява бионаличността.

### *Разпределение*

Флуоксетин във висока степен (около 95 %) се свързва с плазмените протеини и широко се разпределя (обем на разпределение 20- 40 l/kg). Максимални плазмени концентрации се достигат след 6 до 8 часа. Стабилни концентрации на насищане (steady- state) се достигат след няколко седмично дозиране. Същите концентрации след продължително дозиране са сходни със стойностите, наблюдавани през 4 до 5 седмици.

### *Метаболизъм*

Флуоксетин има нелинеен фармакокинетичен профил с ефект на първо преминаване през черния дроб. Максимални плазмени концентрации се достигат обикновено от 6 до 8 часа след приложението на продукта. Флуоксетин екстензивно се метаболизира в черния дроб от полиморфния ензим CYP2D6. Продуктът се метаболизира първично в черния дроб до активния метаболит норфлуоксетин (деметилфлуоксетин) чрез деметилиране.

### *Елиминиране*

Времето на полуживот на флуоксетин е 4 до 6 дни, а това на активния му метаболит е 4 до 16 дни. Поради това от 5 до 6 седмици след прекратяване на приема на продукта, той все още се открива в организма. Екскретира се основно (около 60 %) през бъбреците. Флуоксетин се секретира в кърмата.

### *Рискови групи*

- Пациенти в напреднала възраст

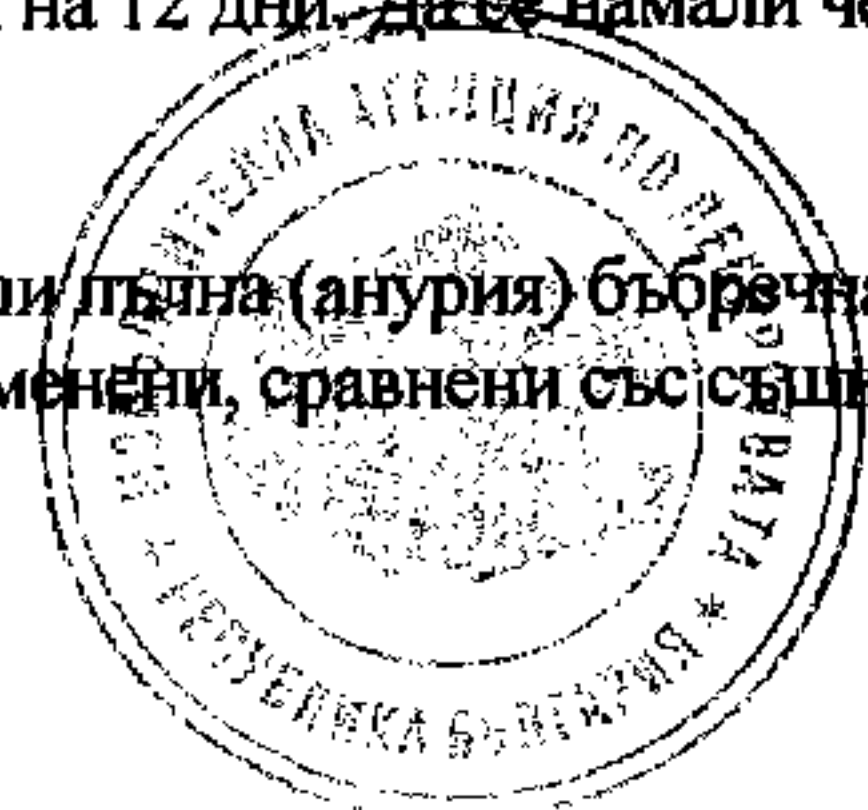
Кинетичните параметри остават непроменени при здрави индивиди в напреднала възраст, сравнени със същите при млади индивиди

- Чернодробна недостатъчност

В случай на чернодробна недостатъчност (алкохолна цироза), времето на полуживот на флуоксетин и норфлуоксетин се увеличава съответно на 7 и на 12 дни. Да се намали честотата на дозиране или големината на дозата.

- Бъбречна недостатъчност

След еднократно дозиране при пациенти с лека, умерена или пълна (анурия) бъбречна недостатъчност, кинетичните параметри са останали непроменени, сравнени със същите при



зdravi доброволци. Обаче след повторно дозиране може да бъде наблюдавано покачване на платото на стабилните плазмени концентрации на насищане.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни за карциногенност, мутагенност или увреден фертилитет при *in vitro* проучвания или при животни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

	mg/ capsule
Прежелатинизирано царевично нишесте	207.5
<b>Капак на капсулата</b>	
Брилянтово синьо	0.0031
Титанов диоксид	0.2805
Жълт железен оксид	0.0531
Желатин	21.2500
<b>Тяло на капсулата</b>	
Титанов диоксид	0.4646
Жълт железен оксид	0.0129
Желатин	32.300
<b>Печатно мастило</b>	% w/w
Шеллак	20- 45
Активен въглен	6.0
Изопропилов алкохол	31.5
Етанол	31.5

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3. Срок на годност

3 години

### 6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### 6.5. Данни за опаковката

Блистерни ленти по 10 капсули. Картонени кутии по 30 капсули.

### 6.6. Инструкции за употреба

Няма



**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

RANBAXY UK LIMITED  
20 Balderton Street  
London W1K 6TL  
Великобритания

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20030452

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

19.06.2003 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Март , 2008 г.

