

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
20010839
БГ/МА/МБ-53606
24. 02. 2021

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бифлокс 20 mg твърди капсули
Biflox 20 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 22,36 mg флуоксетинов хидрохлорид (*fluoxetine hydrochloride*), еквивалентен на 20 mg флуоксетин (*fluoxetine*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа 35 mg лактоза монохидрат и оцветител E110.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърди, цилиндрични желатинови капсули с жълто тяло и синьо капаче.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Големи депресивни епизоди;
- Обсесивно-компулсивно разстройство;
- Булимия невроза: като допълнение към психотерапията за потискане на желанието за обилно хранене с последващо самопредизвикано повръщане.

Деца и юноши (8-18 години)

Умерен до тежък голям депресивен епизод, ако депресията не се повлиява от психотерапия след 4-6 сеанса. При деца и юноши с умерена до тежка депресия антидепресивна терапия се провежда само, ако се съчетава с подходяща психотерапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Големи депресивни епизоди

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. При необходимост дозата се коригира до 3-4 седмици след началото на терапията, след което се преценява дали е клинично подходяща. Въпреки, че при прилагане на високи дози се повишава честота на нежеланите лекарствени реакции при някои пациенти с недостатъчен терапевтичен отговор към доза от 20 mg дозата може да се повиши постепенно до максимум 60 mg (вж. точка 5.1). Дозата се коригира внимателно в зависимост от



индивидуалните нужди на пациента. Поддържаща терапия се провежда с минималната ефективна доза.

Пациентите с депресия трябва да се лекуват за достатъчен период от време, не по-малко от 6 месеца, за да е сигурно, че симптомите са отзвучали.

Обсесивно-компулсивно разстройство

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната дневна доза е 20 mg. Въпреки, че при прилагане на високи дози се очаква повишена честота на нежеланите лекарствени реакции, ако при някои пациенти не се наблюдава достатъчен терапевтичен отговор към доза от 20 mg след лечение в продължение на 2 седмици дозата може да се повиши постепенно до максимум 60 mg.

Ако не се наблюдава подобрение в рамките на 10 седмици лечението с флуоксетин трябва да се преразгледа. При достигане на добра терапевтична ефективност лечението може да продължи, като дозата се коригира индивидуално. Не са провеждани системни проучвания за продължителността на лечението. Obsесивно-компулсивното разстройство е хронично състояние и при пациенти, отговорили на лечението е разумно терапията да продължи над 10 седмици. Дозата се коригира внимателно в зависимост от индивидуалните нужди на пациента. Поддържаща терапия се провежда с минималната ефективна доза. Необходимостта от лечение се преоценява периодично. Някои клиницисти препоръчват едновременно провеждане на поведенческа психотерапия, за пациенти, които се повлияват добре от фармакотерапията.

При obsесивно-компулсивно разстройство не е доказана продължителна ефективност (за период над 24 седмици).

Булимия нервоза

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната дневна доза е 60 mg. Не е доказана продължителна ефективност на лечението (за повече от 3 месеца).

Всички индикации

Възрастни

Препоръчителната доза може да се повишава или понижава. Дневни дози над 80 mg не са системно оценени.

Дозата флуоксетин може да се приеме еднократно или да се раздели на няколко приема по време на или между храненето.

При прекратяване на лечението активното вещество остава в организма в продължение на няколко седмици, което трябва да се има предвид при назначаване или прекратяване на лечението.

Капсулите и течните форми са биоеквивалентни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

При повишаване на дозата е необходимо внимание. Дневната доза не трябва да превишава 40 mg. Максималната препоръчителна доза е 60 mg дневно.

Чернодробно увреждане или потенциални взаимодействия

При пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 5.2) и пациенти, приемащи лекарства които могат да взаимодействат с флуоксетин (вж. точка 4.5) дневната доза трябва да се редуцира или да се намали честотата на приема (20 mg през ден).



Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на терапията с флуоксетин Необходимо е да се избягва внезапно прекратяване на лечението. За да се избегне рискът от поява на симптоми на отнемане, прекъсването на лечението трябва да става с постепенно редуциране на дневната доза в продължение на 1 до 2 седмици (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако по време на понижаване на дозата или при прекратяване на лечението възникнат непоносими симптоми може да се обмисли възобновяване на предписаната преди това доза. Впоследствие понижаването на дозата може да продължи, но по-постепенно.

Педиатрична популация

Деца и юноши (8-18 години) с умерен до тежък депресивен епизод

Лечението се започва и мониторира от специалист. Началната дневна доза е 10 mg. Дозата се коригира внимателно в зависимост от индивидуалните нужди на пациента. Поддържаща терапия се провежда с минималната ефективна доза.

След 1 до 2 седмици дневната доза може да се повиши до 20 mg. Клиничният опит от проучвания с доза над 20 mg е недостатъчен. Има само ограничени данни от проучвания с продължителност над 9 седмици.

Деца с ниско телесно тегло

При деца с ниско телесно тегло се наблюдават високи стойности на плазмените концентрации и терапевтичен ефект може да се постигне с ниски дози (вж. точка 5.2).

При деца които отговарят на лечението, продължаването на терапията след 6-ия месец трябва да се подложи на оценка. Ако не се наблюдава терапевтична ефикасност до 9 седмици от лечението терапията трябва да се преразгледа.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към флуоксетин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Флуоксетин е противопоказан за употреба в комбинация с необратими неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (например ипрониазид) (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Флуоксетин е противопоказан в комбинация с метопролол, използван при сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кожни обриви и алергични реакции

Наблюдавани са обрив, анафилактоидни реакции и прогресиращи системни реакции, понякога сериозни (засягащи кожа, бъбреци, черен и бял дроб). При поява на обрив и анафилактични реакции, за които липсва друга възможна етиология, лечението с флуоксетин трябва да се преустанови.

Гърчове

При лечение с антидепресанти съществува потенциален риск от поява на гърчове. Продуктът трябва да се прилага внимателно при пациенти с повишен риск за развитие на гърчове и при пациенти с анамnestични данни за гърчове. При поява на гърчове или по-честата им поява лечението трябва да се преустанови. При пациенти с нестабилна епилепсия и епилепсия под



контрол трябва да се избягва прилагане на флуоксетин. Пациенти с контролирана епилепсия трябва да се наблюдават внимателно (вж. точка 4.5).

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ)

Има редки съобщения за продължителни гърчове при пациенти на флуоксетин, провеждащи ЕКТ лечение, поради което се препоръчва повишено внимание.

Мания

Антидепресантите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с анамнеза за мания/хипомания. Както при всички останали антидепресанти при навлизане в манийна фаза лечението с флуоксетин трябва да се преустанови.

Чернодробни/бъбречни заболявания

Флуоксетин се метаболизира екстензивно в черния дроб и се отделя чрез бъбреците. Понижаване на дозата или приемане на продукта през ден се препоръчва в случаите на значително нарушение на чернодробните функции. При прилагане на флуоксетин в доза от 20 mg дневно в продължение на 2 месеца при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (със скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 10 ml/min), изискващи хемодиализа не се наблюдава промяна в плазмените концентрации на флуоксетин или норфлуоксетин в сравнение с контроли с нормална бъбречна функция.

Тамоксифен

Флуоксетин е мощен инхибитор на CYP2D6 и може да понижи концентрациите на ендоксифен, един от най-важните активни метаболити на тамоксифен. Препоръчва се лечението с флуоксетин да се избягва по време на терапия с тамоксифен (вж. точка 4.5).

Сърдечно-съдови ефекти

По време на постмаркетинговия период се съобщава за случаи на удължаване на QT интервала и за камерна аритмия, включително torsades de pointes (вж. точки 4.5, 4.8 и 4.9).

Флуоксетин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със състояния като синдром на вроден удължен QT интервал, фамилен анамнеза за удължаване на QT интервала или други клинични състояния, които предразполагат към аритмии (например: хипокалиемия, хипомагниемия, брадикардия, остър миокарден инфаркт или декомпенсирана сърдечна недостатъчност) или повишена експозиция на флуоксетин (например, чернодробно увреждане). При пациенти със стабилизирани сърдечни заболявания преди началото на терапията трябва да се оцени ЕКГ.

При поява на признаци на сърдечна аритмия по време на лечение с флуоксетин, лечението трябва да се преустанови и да се направи ЕКГ.

Загуба на тегло

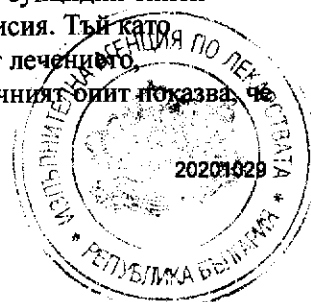
При някои пациенти се наблюдава загуба на тегло, обикновено пропорционална на изходното телесно тегло.

Диабет

Лечението със SSRI при пациенти с диабет може да окаже влияние върху гликемичния контрол. По време на терапия с флуоксетин е възможно да се наблюдава хипогликемия, а след прекратяване на терапията - хипергликемия. Може да се наложи корекция на дозата на инсулина и/или на пероралните антидиабетни средства.

Самоубийство/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и суицидни опити (суицидни действия). Този риск съществува до настъпването на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от лечението пациентите трябва да се проследяват внимателно до настъпването му. Клиничният опит показва, че



рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи от възстановяването.

Други психични състояния, за които се предписва флуоксетин, също могат да бъдат свързани с повишен риск от суицидни действия. Освен това тези състояния могат да са коморбидни с голямото депресивно разстройство. Когато се лекуват пациенти с други психични разстройства трябва да се съблюдават предпазните мерки, съблюдавани при лечението на пациенти с голямо депресивно разстройство.

При пациенти с анамнеза за суицидни действия или суицидна идеация в значима степен преди започване на лечението рискът за суицидни мисли или суицидни опити е по-голям и трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението. Метаанализ на плацебо контролирани клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при лечение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти на възраст под 25 години.

По време на лекарствената терапия пациентите трябва да се проследяват внимателно, особено тези с висок риск специално в ранните етапи на лечението и след промяна на дозата. Пациентите (и оказващите грижи на пациентите) трябва да бъдат предупредени, че е нужно проследяване за евентуално клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и при наличието им незабавно трябва да потърсят медицински съвет.

Акатизия/психомоторно безпокойство

Употребата на флуоксетин се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощавашо безпокойство и необходимост от често движение, съпроводена от неспособност да се стои спокойно в седнало или изправено положение. Това се наблюдава най-често в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да е пагубно.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при спиране на лечението с SSRI

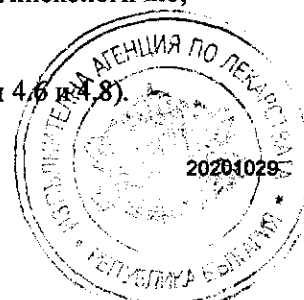
При прекратяване на лечението често се наблюдават симптоми на отнемане, особено ако преустановяването е внезапно (вж. точка 4.8). В клинични проучвания при прекратяване на лечението са наблюдавани нежелани събития при приблизително 60% от пациентите в групата на флуоксетин и плацебо. Тези нежелани събития са тежко изразени при 17% от групата на флуоксетин и при 12% от плацебо групата.

Рискът от поява на симптоми на отнемането може да бъде повлиян от различни фактори, като продължителност на лечението, дозата, а също така и степента на редуциране на дозата. Най-често съобщаваните симптоми са: замаяване, сензорни нарушения (включително парестезия), нарушения на съня (вкл. безсъние и неспокойни сънища), астения, възбуда или безпокойство, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие. Тези симптоми обикновено възникват през първите няколко дни след прекратяване на лечението и са слабо до средно изразени, но при някои пациенти са в тежка степен, ограничени са и обикновено отзвучават за 2 седмици, но в някои индивидуални случаи продължават по-дълго (2-3 месеца или повече). Поради това при спиране на лечението с флуоксетин се препоръчва дозата да се понижава постепенно за период не по-малък от една до две седмици, в зависимост от нуждите на пациента (вж. точка 4.2).

Хеморагии

При използване на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) може да се наблюдава абнормно подкожно кървене, като екхимоза или пурпура. Екхимозата е нечесто събитие по време на лечение с флуоксетин. В редки случаи са наблюдавани гинекологично, гастроинтестинално или кожно-лигавично кървене.

SSRI/SNRI могат да увеличат риска от послеродово кръвотечение (вж. точки 4.6 и 4.8).



Необходимо е внимание при пациенти, приемащи SSRI едновременно с перорални антикоагуланти, с лекарствени продукти, повлияващи тромбоцитната функция (напр. атипични антипсихотици, като клозапин, фенотиазинови производни, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства) или други продукти, увеличаващи риска от кървене. Повишено внимание е необходимо и при нелекувани пациенти с анамнеза за смущения в кръвосъсирването (вж. точка 4.5).

Мидриаза

Съобщава се за мидриаза, свързана с употребата на флуоксетин; следователно, когато се предписва флуоксетин при пациенти с повишено вътреочно налягане или такива с повишен риск от остра теснобъгълна глаукома се изисква повишено внимание.

Серотонинов синдром или събития, сходни на невролептичен малигнен синдром

В редки случаи, практически при употребата на флуоксетин в комбинация с други серотонинергични продукти (L-триптофан) или бупренорфин, и/или невролептици може да се развие серотонинов синдром или състояния, сходни с невролептичен малигнен синдром. Тези синдроми могат да прераснат в животозастрашаващи състояния, ако се наблюдават група симптоми, като: хипертермия, ригидност, миоклонус, вегетативни нарушения, с възможни резки флукутации на жизнените функции, промени в менталния статус, включващи обърканост, раздразнителност, крайна възбуда, прогресираща до делириум и кома. В тези случаи лечението с флуоксетин трябва да се преустанови и да се проведе поддържащо симптоматично лечение.

Необратими неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (например ипрониазид)

При пациенти, приемащи SSRI в комбинация с необратими неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) се съобщава за някои случаи на сериозни и понякога фатални реакции.

В някои от случаите признаците наподобяват серотонинов синдром (който може да прилича и да бъде диагностициран като невролептичен малигнен синдром). Ципрохептадин или дантролен могат да облекчат симптомите при такива пациенти. Симптомите на лекарствено взаимодействие с MAO-инхибитори са: хипертермия, ригидност, миоклонус, вегетативни нарушения с възможни бързи колебания на виталните показатели и промени в психическото състояние, които включват: конфузия, раздразнителност и крайна възбуда, прогресиращи до делириум и кома.

Ето защо, флуоксетин е противопоказан в комбинация с необратими неселективни MAOI (вж. точка 4.3). Лечението с флуоксетин трябва да започне 2 седмици след преустановяване на приема на необратими неселективни MAOI, тъй като ефектът им продължава 2 седмици след последния им прием. По същия начин, трябва да изминат не по-малко от 5 седмици след прекратяване на лечението с флуоксетин преди да започне терапия с необратими неселективни MAOI.

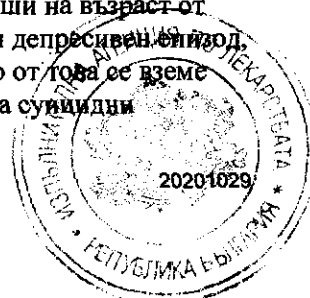
Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават въпреки прекъсването на приема на SSRIs/SNRI.

Педиатрична популация

Деца и юноши под 18-годишна възраст

В клинични проучвания провеждани върху деца и юноши лекувани с антидепресанти, по-често в сравнение с плацебо са наблюдавани суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (главно агресия, опозиционно поведение и гняв). При деца и юноши на възраст от 8 до 18 години флуоксетин се прилага само в случаи на умерен до тежък голям депресивен епизод, но не и при други показания. Ако въз основа на клиничните нужди независимо от това се вземе решение за лечение, пациентът трябва да се проследява внимателно за поява на суицидни



симптоми. Липсват данни за дългосрочната безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването, когнитивното и поведенческо развитие (вж. точка 5.3).

По време на 19 седмично клинично проучване при деца и юноши, лекувани с флуоксетин се наблюдават изоставане в ръста и повишаване на теглото (вж. точка 5.1). Не е установено дали лечението оказва влияние върху достигането на нормален ръст в зряла възраст. Не може да се изключи възможно забавяне на пубертета (вж. точки 5.3 и 4.8). Растежът, пубертетното развитие (височина, тегло и скалата на Танер) трябва да бъдат мониторираны по време и след прекратяване на лечението с флуоксетин. Ако се наблюдава забавяне на някой от показателите педиатърът трябва да бъде уведомен.

В педиатрични проучвания най-често са наблюдавани мания и хипомания (вж. точка 4.8). Препоръчва се редовно проследяване за появата им. Терапията с флуоксетин трябва да се прекрати при всеки пациент, навлизащ в маниакална фаза.

Важно е лекарят да обсъди внимателно с детето/младия човек и/или техните родители всички ползи и рискове от лечението.

Помощни вещества

Оцветител Е 110

Може да причини алергични реакции.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо/галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Елиминационен полуживот: Дългият елиминационен полуживот на флуоксетин и на неговия главен метаболит норфлуоксетин трябва да се имат предвид (вж. точка 5.2), особено когато се очакват фармакодинамични или фармакокинетични лекарствени взаимодействия (напр. при преминаване на терапия от флуоксетин на други антидепресанти).

Противопоказани комбинации

Необратими неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (например ипрониазид)

При пациенти, приемащи SSRI в комбинация с необратими неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) се съобщава за някои случаи на сериозни и понякога фатални реакции.

В някои от случаите признаците наподобяват серотонинов синдром (който може да прилича и да бъде диагностициран като невролептичен малигнен синдром). Ципрохептадин или дантролен могат да облекчат симптомите при такива пациенти. Симптомите на лекарствено взаимодействие с MAO-инхибитори са: хипертермия, ригидност, миоклонус, вегетативни нарушения с възможни бързи колебания на виталните показатели и промени в психическото състояние, които включват: конфузии, раздразнителност и крайна възбуда, прогресиращи до делириум и кома.

Ето защо, флуоксетин е противопоказан за употреба в комбинация с необратими неселективни MAOI (вж. точка 4.3). Лечението с флуоксетин трябва да започне 2 седмици след преустановяване на приема на необратими неселективни MAOI, тъй като ефектът им продължава 2 седмици след последния им прием. По същия начин, трябва да изминат не по-малко от 5 седмици след прекратяване на лечението с флуоксетин преди да започне терапия с необратими неселективни MAOI.



Метопролол, употребяван при сърдечна недостатъчност: рискът от нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на метопролол, вкл. тежка брадикардия може да се повиши, поради потискане на неговия метаболизъм от флуоксетин (вж. точка 4.3)

Комбинации, които не се препоръчват

Тамоксифен: При описани в литературата фармакокинетични взаимодействия между инхибитори на CYP2D6 и тамоксифен се съобщава за понижаване на плазмените концентрации на една от най-активните форми на тамоксифен, ендоксифен с 65-75%. В някои проучвания е наблюдаван понижен терапевтичен ефект на тамоксифен при едновременно приложение с някои SSRI. Не може да се изключи редуциране на ефекта на тамоксифен при едновременна употреба с мощни инхибитори на CYP2D6 (вкл. флуоксетин). Препоръчва се съвместното им прилагане да се избягва (вж. точка 4.4).

Алкохол: При формални тестове е установено, че флуоксетин не оказва влияние върху концентрациите на алкохол в кръвта и не усилва ефектите му. Въпреки това не се препоръчва едновременно лечение със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) и алкохол.

МАОИ-А, включително линезолид и метилтионинов хлорид (метиленово синьо):

Риск от серотонинов синдром, включително диария, тахикардия, изпотяване, треперене, обърканост или кома. Ако едновременната употреба на тези активни вещества с флуоксетин не може да се избегне се провежда внимателно мониториране и лечението със съпътстващите продукти започва с най-ниската препоръчвана доза (вж. точка 4.4).

Меквитазин: рискът от свързани с употребата на меквитазин нежелани събития (като удължаване на QT интервала) може да се повиши, поради инхибиране на метаболизма на флуоксетин.

Комбинации, изискващи повишено внимание

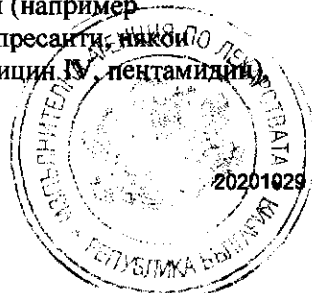
Фенитоин: При комбинация с флуоксетин са наблюдавани промени в плазмените концентрации на фенитоин, а в някои случаи и клинично изразена токсичност. Необходимо е внимание, когато се използват консервативни схеми на титриране при дозирането на фенитоин и мониториране на клиничния статус.

МАО-В (селегилин). Риск от серотонинов синдром. Препоръчва се внимателно мониториране.

*Серотонинергични лекарствени продукти (литий, опиоиди (напр. трамадол, бупренорфин), триптани, триптофан, селегилин (МАО-В), жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)):*

При едновременно приемане на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) с лекарствени продукти, които също имат серотонинергично действие са наблюдавани случаи на слабо изразен серотонинов синдром. Поради това при съвместното прилагане на тези продукти с флуоксетин се изисква повишено внимание и по-често клинично мониториране (вж. точка 4.4).

Удължаване на QT-интервала: Фармакокинетични и фармакодинамични проучвания между флуоксетин и други лекарствени продукти, които удължават QT интервала не са провеждани. Адитивен ефект между флуоксетин и тези лекарствени продукти не може да бъде изключен. Поради това, едновременното приложение на флуоксетин с лекарствени продукти, които удължават QT интервала, като клас IA и III антиаритмици, антипсихотици (например фенотиазинови производни, пимозид, халоперидол), трициклически антидепресанти, някои антимикробни средства (напр. спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритромицин IV, пентамидин)



продукти за лечение на малария, особено халопантрин, някои антихистамини (астемизол, мизоластин), трябва да се използват с повишено внимание (вж. точки 4.4, 4.8 и 4.9).

Лекарствени вещества, оказващи влияние върху хемостазата (перорални антикоагуланти, независимо от техния механизъм на действие, тромбоцитни антиагреганти, вкл. ацетилсалицилова киселина и НСПВС): риск от повишено кървене. При употреба на перорални антикоагуланти трябва да се извършва клинично мониториране и по-често мониториране на INR. По време на лечението с флуоксетин, както и в края на терапията може да се наложи коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

Ципрохептадин: Има отделни съобщения за понижено антидепресантно действие на флуоксетин когато се използва в комбинация с ципрохептадин.

Лекарства индуциращи хипонатриемия: Хипонатриемията е нежелан ефект, причинен от флуоксетин. Употребата му в комбинация с други средства, свързани с хипонатриемия (например диуретици, дезмопресин, карбамазепин и окскарбазепин) може да доведе до повишен риск (вж. раздел 4.8).

Лекарства, понижаващи епилептогенния праг: Гърчовете са нежелан ефект, причинен от флуоксетин. Употребата му в комбинация с други средства, които могат да намалят гърчовия праг (например TACs, други SSRIs, фенотиазини, бутирофенони, мефлокин, хлорохин, бупропион, трамадол) може да доведе до повишен риск.

Лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2D6

Флуоксетин е мощен инхибитор на CYP2D6 изоензимите, поради което едновременното му приложение с лекарства, които също се метаболизират от тези изоензими може да доведе до лекарствени взаимодействия, предимно при тези с тесен терапевтичен индекс (такива като флекаинид, пропafenон и небиволол), тези, които се титрират, но също и с тамоксифен, карбамазепин, трициклически антидепресанти и рисперидон. Лечението трябва да започва с най-ниската препоръчителна за тях доза. Същото се отнася и за пациенти, които 5 седмици преди това са приемали флуоксетин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от някои епидемиологични проучвания показват повишен риск от сърдечносъдови дефекти, свързани с употребата на флуоксетин по време на първия триместър на бременността, като механизмът остава неизвестен. Данните показват, че рискът за поява на сърдечносъдови дефекти, при деца, чиито майки са приемали флуоксетин е от порядъка на 2/100, в сравнение с очаквания за такива дефекти риск от 1/100 в общата популация.

Епидемиологични проучвания показват, че прилагането на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs) по време на напреднала бременност може да повиши риска от поява на персистираща белодробна хипертония при новороденото (PPHN). Наблюдаваният риск е приблизително 5 случая за 1 000 бременности. В общата популация се наблюдават 1 до 2 случая на PPHN за 1 000 бременности.

Въпреки, че флуоксетин може да се прилага по време на бременност се изисква особено внимание през последната фаза или малко преди началото на раждане поради опасност от възникване на следните ефекти у новороденото: раздразнителност, тремор, хипотония, непрекъснат плач, трудности при сучене или заспиване. Тези симптоми могат да се дължат на серотонинергични ефекти или на симптоми на отнемане. Времето на поява и продължителността на тези симптоми могат да бъдат свързани с дългия елиминационен полуживот на флуоксетин (4-6 дни) и на неговия активен метаболит, норфлуоксетин (4-16 дни).



Обсервационните данни показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на SSRI/SNRI в рамките на последния месец преди раждането (вж. точки 4.4 и 4.8).

Кърмене

Флуоксетин и неговият метаболит норфлуоксетин се екскретират в майчиното мляко. Има съобщения за нежелани ефекти при кърмачета. Ако лечението с флуоксетин се счита за наложително се препоръчва преустановяване на кърменето; ако кърменето продължи се прилага най-ниската терапевтична доза флуоксетин.

Фертилитет

Данни от проучвания върху животни показват, че флуоксетин може да окаже влияние върху качеството на спермата (вж. точка 5.3). Доклади от случаи при хора с някои SSRIs показват, че ефектът върху качеството на спермата е обратим.

Досега не е наблюдавано влияние върху фертилитета при хора.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Флуоксетин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки че флуоксетин не повлиява психомоторната функция при здрави доброволци, всички психоактивни лекарствени продукти могат да нарушат преценката за ситуацията и уменията. Пациентите трябва да се съветват да избягват шофиране и работа с машини, докато се убедят, че техните умения не са засегнати от флуоксетин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

По време на лечение с флуоксетин при пациентите най-често се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции: главоболие, повдигане, инсомния, умора и диария. Интензитетът и честотата на нежеланите лекарствени реакции намаляват с продължителността на лечението и не се налага прекратяване на терапията.

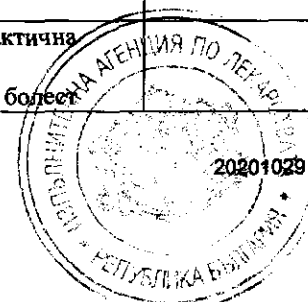
Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В таблицата по-долу са представени нежеланите събития наблюдавани по време на лечението с флуоксетин при възрастни и сред педиатричната популация. Някои от тези нежелани събития са общи с други SSRIs.

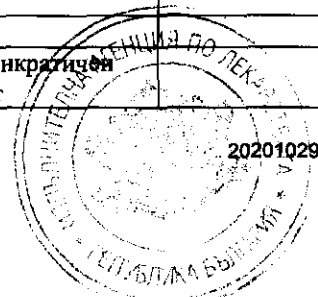
Следните честоти са изчислени от клинични проучвания при възрастни (N = 9 297) и от спонтанни съобщения.

Честотата е както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>				
			Тромбоцитопения Неутропения Левкопения	
<i>Нарушения на имунната система</i>				
			Анафилактична реакция Серумна болест	



<u>Нарушения на ендокринната система</u>				
			Неадекватна секреция на антидиуретичния хормон	
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>				
	Понижен апетит ¹		Хипонатриемия	
<u>Психични нарушения</u>				
Инсомния ²	Раздразнителност Нервност Безпокойство Напрегнатост Намалено либидо ³ Нарушения на съня Патологични сънища ⁴	Деперсонализация Повишено настроение, Еуфорично настроение, Патологични мисли, Патологичен оргазъм ⁵ , Бруксизъм Суицидни мисли и поведение ⁶	Хипомания Мания Халюцинации Възбуда Пристъпи на паника Конфузии Дизартрия Агресия	
<u>Нарушения на нервната система</u>				
Главоболие	Нарушено внимание Световъртеж Дисгеузия Летаргия Сомнолентност ⁷ Тремор	Психомоторна хиперактивност Дискинезия Атаксия Нарушено равновесие Миоклонус Нарушения на паметта	Конвулсии Акатизия Букогласален синдром Серотонинов синдром	
<u>Нарушения на очите</u>				
	Замъглено зрение	Мидриаза		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>				
		Тинитус		
<u>Сърдечни нарушения</u>				
	Палпитации		Камерна аритмия, вкл. torsades de pointes Удължаване на QT интервала на ЕКГ	
<u>Съдови нарушения</u>				
	Зачервяване ⁸	Хипотония	Васкулити Вазодилатация	
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>				
	Прозяване	Диспнея Епистаксис	Фарингит Белодробни нарушения (възпалителни процеси с разнообразна хистопатология и/или фиброза) ⁹	Послеродово кръвотечение ¹⁶
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>				
Диария Гадене	Повръщане Диспепсия Сухота в устата	Дисфагия Гастроинтестинално кървене ¹⁰	Езофагеална болка	
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>				
			Идиосинкратичен хепатит	



<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>				
	Обрив ¹¹ Уртикария Пруритус Хиперхидроза	Алоpecia Повишена склонност към образуване на синини Студена пот	Ангиоедем Екхимози Реакции на фоточувствителност Пурпура Еритема мултиформе Синдром на Стивънс-Джонсън Токсична епидермална некролиза (синдром на Лайъл))	
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>				
	Артралгия	Мускулни потрепвания	Миалгия	
<u>Нарушение на бъбреците и пикочните пътища</u>				
	Често уриниране ¹²	Дизурия	Ретенция на урината Микционни нарушения	
<u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u>				
	Гинекологично кървене ¹³ Еректилна дисфункция Смущения в еякулацията ¹⁴	Сексуална дисфункция	Галакторея Хиперпролактин- емия Приапизъм	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>				
Умора ¹⁵	Усещане за паника, втрисане	Физическо неразположение Абнормни усещания Усещане за студ Усещане за горещина	Лигавични кръвоизливи	
<u>Изследвания</u>				
	Намаляване на теглото		Повишени стойности на трансаминазите Повишени стойности на гама- глутамилтрансфе- разата	

¹ включително анорексия

² включително ранно сутрешно събуждане, първоначална инсомния, и безсъние по средата на съня

³ включително загуба на либидо

⁴ вкл. нощни кошмари

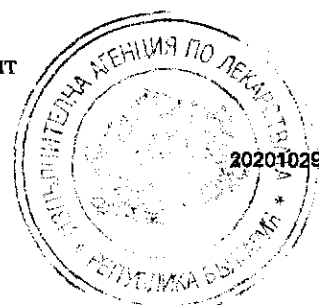
⁵ включително аноргазмия

⁶ включително самоубийство, суицидна депресия, умишлено самонараняване, суицидни идеи, суицидно поведение, опити за самоубийство, мисли за смърт, мисли за самонараняване. Тези симптоми могат да се дължат на основното заболяване

⁷ вкл. хиперсомния и седация

⁸ включително горещи вълни

⁹ включително ателектази, интерстициална белодробна болест, пневмонит



¹⁰ включително по-често кървене от венците, хематемеза, хематохезия, ректално кървене, хеморагична диария, мелена, и кървене от язва на стомаха

¹¹ вкл. еритема, ексфолиативен обрив, топлинен обрив, обрив, еритематозен обрив, фоликуларен, генерализиран, макуларен, макуло-папуларен, морбилиформен, папуларен, сърбящ, везикуларен обрив, умбиликален еритемен обрив

¹² включително полакиурия

¹³ включително цервикално кървене, дисфункция на матката, маточно кървене, генитални кръвоизливи, менометрорагия, менорагия, метрорагия, полименорея, постменопаузален кръвоизлив, маточен кръвоизлив, вагинално кървене

¹⁴ включително еякулационна недостатъчност, еякулационна дисфункция, преждевременна и забавена еякулация, ретроградна еякулация

¹⁵ включително астения

¹⁶ Това събитие е съобщавано за класа лекарства SSRI/SNRI (вж. точки 4.4 и 4.6).

Описание на избрани нежелани реакции

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване: Наблюдавани са случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечението с флуоксетин или непосредствено след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Костни фрактури: Данните от епидемиологични проучвания, проведени предимно при пациенти на 50 и над 50-годишна възраст, приемащи селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) и трициклични антидепресанти (TCAs) показват повишен риск от костни фрактури. Механизмът, водещ до този риск е неизвестен.

Симптоми на отнемане при прекратяване на лечението: При прекратяване на лечението с флуоксетин често могат да възникнат симптоми на отнемане. Най-често се наблюдават: замаяност, сензорни нарушения (вкл. парестезии), нарушения на съня (вкл. инсомния и интензивно сънуване), астения, възбуда или тревожност, гадене и/или повръщане, тремор и главоболие. Обикновено тези събития са леки до умерени, самоограничаващи се, но при някои пациенти могат да бъдат тежки и/или пролонгирани (вж. точка 4.4). Препоръчва се прекратяването на лечението с флуоксетин да се извършва постепенно с понижаване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация (вж. точки 4.4 и 5.1):

Нежеланите реакции, които са наблюдавани по-специално при тази популация или с различна честота са описани по-долу. Честотата на тези събития се основава на експозиция при педиатрични клинични проучвания (n = 610).

В педиатрични клинични проучвания често се съобщава за суицидно-свързано поведение (суицидни опити и суицидни мисли), враждебност (съобщаваните събития са: гняв, раздразнителност, агресия, тревожност, синдром на повишена активност), маниакални реакции, включително мания и хипомания (при тези пациенти не са наблюдавани предишни епизоди) и епистаксис. Тези събития се наблюдават по-често при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, лекувани с плацебо.

От клиничната практика също са наблюдавани изолирани случаи на забавяне на растежа (вж. също точка 5.1).

В педиатрични клинични проучвания лечението с флуоксетин се свързва и с понижени стойности на алкална фосфатаза.

В педиатричната практика в изолирани случаи са наблюдавани събития, като забавено полово съзряване или сексуална дисфункция (вж. също точка 5.3).



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Симптомите при предозиране обикновено са слабо изразени.

Симптоми: гадене, повръщане, гърч, сърдечно-съдови нарушения от асимптоматични аритмии (включително нодален ритъм и камерни аритмии) или ЕКГ промени, характерни за QTc удължаване до сърдечен арест (включително много редки случаи на torsades de pointes), белодробна дисфункция и симптоми на променен статус на ЦНС (от възбуда до кома). Фаталните случаи са изключително редки.

Лечение: специфичен антидот няма. Препоръчва се симптоматична и поддържаща терапия, проследяване на сърдечните и виталните показатели.

Форсираната диуреза, диализата, хемоперфузията и обменната трансфузия не са ефективни. Приемът на активен въглен, заедно със сорбитол, е по-ефективен от предизвикване на повръщане или стомашна промивка. При предозиране се има предвид възможността за прием на няколко лекарства.

Пряко и по-дълго трябва да се наблюдават пациенти, които са приели големи количества трициклически антидепресанти едновременно с флуоксетин или наскоро са приемали флуоксетин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

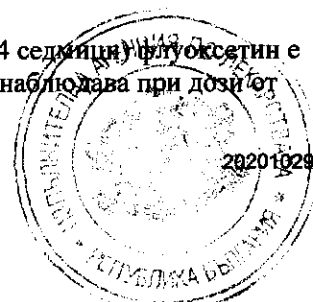
Фармакотерапевтична група: селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина, АТС код: N06AB03

Флуоксетин е селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина и това най-вероятно обяснява механизма му на действие. Флуоксетин практически няма афинитет към други рецептори, като алфа 1-, алфа 2- и бета-адренергични, серотонинергични, допаминергични, хистаминергични, мускаринови и GABA рецептори.

Големи депресивни епизоди: Проведени са плацебо контролирани и контролирани с активни контроли клинични проучвания при пациенти с голям депресивен епизод. По скалата на Хамилтън за оценка на депресията (HAM-D) флуоксетин е статистически значимо по-ефективен от плацебо. При тези проучвания честота на отговор и ремисията (дефинирани чрез 50% понижаване на резултатите по скалата на HAM-D) при лечение с флуоксетин са по-високи сравнено с плацебо.

Доза отговор: При проучвания с фиксирани дози при пациенти с тежка депресия кривата доза-отговор е хоризонтална, което показва, че прилагането на по-високи от препоръчаната дози не повишава терапевтичната ефективност. Въпреки това клиничният опит показва, че титриране нагоре може да бъде от полза при някои пациенти.

Обсесивно-компулсивно разстройство: В краткотрайни проучвания (до 24 седмици) флуоксетин е статистически значимо по-ефективен от плацебо. Терапевтичен ефект се наблюдава при дози от



20 mg дневно, но по-високите дози (40 или 60 mg дневно) показват по-добър отговор. В продължителни проучвания (три краткотрайни проучвания с фаза на екстензия и проучване за предотвратяване на рецидиви) ефикасността не е установена.

Булимия невроза: В краткотрайно проучване (до 16 седмици) при пациенти, изпълнили DSM-III-R критериите за булимия невроза флуоксетин е статистически значимо по-ефикасен от плацебо за намаляване броя на преяждания и пургативната активност. По отношение на дългосрочна ефикасност не могат да се направят заключения.

Проведени са две плацебо контролирани проучвания върху пациенти с предменструален дисфоричен синдром (PMDD), диагностицирани по критерии на DSM-IV скалата. Включени са пациенти с достатъчно тежки симптоми, които са нарушили социалната и професионалната им дейност и взаимоотношенията с околните. Изключени са пациенти, които приемат перорални контрацептиви. В първото проучване с продължително прилагане на дневна доза от 20 mg за 6 цикъла се наблюдава подобрение на първичните параметри за ефикасност (раздразнителност, тревожност и дисфория). Във второто проучване с дозиране по време на интермитентна лутеална фаза (20 mg дневно в продължение на 14 дни) за 3 цикъла се наблюдава подобрение на първичните критерии за ефикасност (ежедневно се отбелязва тежестта на проблемната област). Въпреки това от тези проучвания не могат да се направят окончателни заключения за ефикасността и продължителността на лечението.

Голям депресивен епизод (деца и юноши): При деца и юноши на възраст на 8 и над 8 години са проведени клинични проучвания в сравнение с плацебо. В две краткосрочни основни проучвания е доказано, че флуоксетин в доза от 20 mg е значително по-ефективен от плацебо, оценено чрез подобряване на всички показатели от Ревизираната версия на Скала за степен на депресия при деца (CDRS-R) и наблюдаваните показатели на глобалната клинична картина на подобрение (CGI-I). При оценка от трима различни практикуващи детски психиатри пациентите и в двете проучвания изпълняват критериите за умерен до тежък MDD (DSM-III или DSM-IV). Ефикасността при проучванията с флуоксетин може да зависи от селектираната популация пациенти (тези, които не се възстановяват спонтанно за период от 3-5 седмици и при които депресията персистира видимо). Има само ограничени данни за ефикасността и безопасността след лечение в продължение на 9 седмици. Като цяло, ефикасността на флуоксетин е повече от незначителна. В едно от двете основни проучвания се наблюдава статистически значима разлика в процента на отговорилите към терапията. При показателите, определени за първичния критерий по CDRs-R скалата се наблюдава подобрение с 30% (58% за флуоксетин срещу 32% при плацебо, $p = 0,013$, и 65% за флуоксетин в сравнение с 54% за плацебо, $p = 0,093$). В тези две проучвания, средните абсолютни промени от скалата CDRs-R в края на проучването, сравнени с изходните стойности са 20 за флуоксетин срещу 11 за плацебо, $p = 0,002$; и 22 за флуоксетин срещу 15 при плацебо, $p < 0,001$.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорален прием флуоксетин се резорбира в значителна степен в гастроинтестиналния тракт. Приемът на храна не оказва влияние върху бионаличността му.

Разпределение

Флуоксетин се свързва екстензивно с плазмените протеини (около 95%) и притежава широк обем на разпределение (20-40 l/kg). *Steady-state* плазмени концентрации се достигат след прилагане в продължение на няколко седмици. *Steady-state* плазмените концентрации след продължително прилагане са подобни на тези, установени след прилагане в продължение на 4 до 5 седмици.



Биотрансформация

Фармакокинетиката на флуоксетин е нелинейна с *first-pass* чернодробен ефект. Максимални плазмени концентрации се достигат 6 до 8 часа след прием. Флуоксетин екстензивно се метаболизира чрез полиморфните ензими CYP2D6. Метаболизира се чрез деметилация предимно в черния дроб до активен метаболит норфлуоксетин /деметилфлуоксетин/.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на флуоксетин е 4 до 6 дни, а на неговия метаболит норфлуоксетин 4 до 16 дни. Този дълъг полуживот е отговорен за персистирането на активното вещество в организма до 5-6 седмици след прекратяване на лечението. Екскретира се предимно чрез бъбреците (до 60%). Флуоксетин се отделя в майчиното мляко.

Рискови популации

- *Пациенти в старческа възраст:* кинетичните параметри не са променени при здрави доброволци в старческа възраст в сравнение с млади.
- *Деца и юноши:* Средната концентрация на флуоксетин при деца е приблизително 2 пъти по-висока от тази, наблюдавана при юноши; средната концентрация на норфлуоксетин е 1,5 пъти по-висока. *Steady-state* плазмените концентрации са в зависимост от телесното тегло и са по-високи при деца с по-ниско тегло (вж. точка 4.2). Както и при възрастни, флуоксетин и норфлуоксетин кумулират екстензивно след многократно перорално дозиране; при ежедневно дозиране равновесни концентрации се постигат в рамките на 3 до 4 седмици.
- *Пациенти с чернодробна недостатъчност:* в случаи на чернодробна недостатъчност (алкохолна цирроза), елиминационният полуживот на флуоксетин и норфлуоксетин се удължават – 7 и 12 дни съответно, което налага използването на по-ниски дневни дози или разреждане на приемите.
- *Пациенти с бъбречна недостатъчност:* след еднократно приемане на флуоксетин от пациенти със слаба, умерена или тежка бъбречна недостатъчност (анурия), кинетичните параметри на флуоксетин са подобни на тези при здрави доброволци. След многократно прилагане *steady-state* плазмените концентрации се повишават.

5.3. Предклинични данни за безопасност

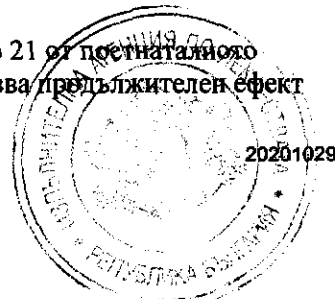
В *in vitro* проучвания върху животни няма данни за карциногенност или мутагенност.

При проучване на токсичност при полово незрели CD плъхове, прилагане на флуоксетин хидрохлорид в дози от 30 mg/kg дневно на 21 и 90 ден от постнаталното развитие води до необратима дегенерация и некроза на тестисите, епителна вакуолизация на епидидимуса, незряла и неактивна репродуктивност при животните от женски пол и понижен фертилитет. Наблюдава се забавено полово съзряване при животните от мъжки (10 и 30 mg/kg дневно) и женски (30 mg/kg дневно) пол. Клиничната значимост на тези данни при хора е неизвестна.

При плъхове, приемали флуоксетин 30 mg/kg се наблюдава намалена дължина на бедрената кост, скелетно-мускулна дегенерация, некроза и регенерация в сравнение с контролната група. След прилагане на дневна доза от 10 mg/kg при животни се достигат плазмени концентрации от порядъка на 0,8 до 8,8 пъти (за флуоксетин) и 3,6 до 23,2 пъти (за норфлуоксетин) по-високи от тези, които се наблюдават при педиатрични пациенти. При прилагане на доза от 3 mg/kg плазмените концентрации са приблизително 0,04 до 0,5 пъти (за флуоксетин) и 0,3 до 2,1 пъти по-високи (за норфлуоксетин) от тези, наблюдавани при педиатрични пациенти.

При полово незрели мишки потискането на серотониновия транспортер забавя образуването на костна формация. Тези данни ще трябва да се подкрепят клинично.

Друго проучване върху полово незрели животни (третиран на ден 4 до 21 от постнаталното развитие) показва, че инхибирането на серотониновия транспортер оказва продължителен ефект



върху поведението на мишките. Няма информация дали ефектът е обратим. Клиничното значение на тази находка не е установено.

Проучвания при половно зрели животни

В проучване за репродуктивност 2-ро поколение при плъхове, приложението на флуоксетин не води до нежелани ефекти върху чифтосването или фертилитета, не е тератогенен, и не оказва влияние върху растежа, развитието, или репродуктивните показатели на потомството.

Концентрациите в храната, са приблизително равни на дози от 1,5, 3,9 и 9,7 mg/kg телесно тегло флуоксетин.

При мишките от мъжки пол, лекувани ежедневно с флуоксетин в храната в доза, приблизително еквивалентна на 31 mg/kg в продължение на 3 месеца се наблюдава намаляване на теглото на тестисите и хипосперматогенеза. Въпреки това, тази доза надвишава максималната поносима доза (MTD), тъй като са наблюдавани значителни признаци на токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Магнезиев стеарат

Състав на твърдите капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Хинолиново жълто (E104)

Жълт оцветител (E110)

Индиго кармин (E132)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки, съдържащи 14 или 28 капсули, по 7 броя в блистер, по 2 или 4 блистера от PVC/алуминиево фолио в опаковка, или по 14 броя в блистер от PVC/алуминиево фолио, по 1 или 2 блистера в опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД
ул. „Атанас Дуков“ № 29
1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20010839

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26.07.2001 г.
Дата на последно подновяване: 01.11.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

