

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флуоксетин Реневал, 20 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флуоксетин.

Каждая капсула содержит 20 мг флуоксетина (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 3 с корпусом и крышечкой белого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета. Допускается уплотнение содержимого капсулы в комки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Флуоксетин Реневал показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при:

- больших депрессивных эпизодах;
- обсессивно-компульсивном расстройстве;
- нервной булимии (как дополнение к психотерапии для уменьшения неконтролируемого употребления пищи).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Большие депрессивные эпизоды

Для взрослых пациентов и пациентов пожилого возраста рекомендованная суточная доза составляет 20 мг. При необходимости в течение 3–4 недель после начала терапии и в дальнейшем при наличии на то клинических показаний доза может быть пересмотрена и скорректирована. Несмотря на потенциальный риск повышения частоты развития нежелательных реакций при увеличении дозы, у некоторых пациентов при недостаточном ответе на терапию на фоне применения препарата в дозе 20 мг, доза может быть постепенно увеличена до максимальной – 60 мг (см. раздел 5.1.). Коррекцию дозы следует проводить осторожно на основании потребностей каждого отдельного пациента – таким образом, чтобы пациент продолжал получать минимальную эффективную дозу.

Для достижения стойкой ремиссии продолжительность периода терапии у страдающих депрессией пациентов должна составлять не менее 6 месяцев.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Для взрослых пациентов и пациентов пожилого возраста рекомендованная суточная доза составляет 20 мг. Несмотря на потенциальный риск повышения частоты развития нежелательных реакций при увеличении дозы, у некоторых пациентов при недостаточном ответе на терапию при приеме дозы 20 мг в течение двух недель доза может быть постепенно увеличена до максимальной – 60 мг.

В случае отсутствия улучшения в течение 10 недель терапию флуоксетином следует пересмотреть. При достижении хорошего терапевтического ответа лечение может быть продолжено с использованием дозы, скорректированной на основании индивидуальных потребностей пациента. Несмотря на отсутствие систематических исследований, отвечающих на вопрос о продолжительности терапии флуоксетином, следует отметить, что обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – это хроническое заболевание, и у пациентов, отвечающих на терапию, имеет смысл продолжать лечение на протяжении более чем 10 недель. Коррекцию дозы следует проводить осторожно, на основании индивидуальных потребностей пациента, таким образом, чтобы пациент продолжал получать минимальную эффективную дозу. Периодически следует проводить переоценку необходимости терапии. Пациентам, у которых отмечается хороший ответ на фармакотерапию, некоторые врачи рекомендуют одновременное проведение поведенческой психотерапии. Эффективность флуоксетина в отдаленном периоде (более 24 недель) при лечении ОКР продемонстрирована не была.

Нервная булимия

Для взрослых пациентов и пациентов пожилого возраста рекомендованная суточная доза составляет 60 мг. При нервной булимии эффективность в отдаленном периоде (более 3 месяцев) продемонстрирована не была.

Все показания

Рекомендованная доза может быть снижена или увеличена. Систематическое изучение дозы, превышающей 80 мг/сутки, не проводилось.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Увеличение дозы следует проводить с осторожностью; в целом суточная доза не должна превышать 40 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 60 мг/сутки.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с печеночной недостаточностью препарат назначают в сниженной дозе или со сниженной частотой (например, 20 мг через день). Данные рекомендации также относятся и к пациентам, принимающим сопутствующие препараты, потенциально взаимодействующие с препаратом Флуоксетин Реневал.

Дети

Безопасность и эффективность флуоксетина у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Синдром отмены

Следует избегать резкого прекращения приема препарата. Чтобы снизить риск развития синдрома отмены, при прекращении терапии флуоксетином дозу следует снижать постепенно, как минимум в течение 1–2 недель (см. разделы 4.4. и 4.8.). В случае развития непереносимых симптомов после снижения дозы или после прекращения лечения следует возобновить прием препарата в ранее назначенной дозе. В дальнейшем можно назначить более постепенное снижение дозы.

При прекращении приема препарата активное вещество сохраняется в организме в течение нескольких недель. Следует учитывать данный факт при назначении или завершении терапии.

Способ применения

Внутрь.

Флуоксетин можно принимать один раз в день, либо несколько раз в день в виде разделенных доз – во время или в перерывах между приемами пищи (независимо от приема пищи).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к флуоксетину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- одновременный прием необратимых неселективных ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО), например, ипрониазида (см. разделы 4.4. и 4.5.);
- одновременный прием метопролола, используемого для лечения сердечной недостаточности (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, причинения вреда себе (членовредительства) и суицидальных явлений. Данный риск сохраняется до наступления стойкой ремиссии. Так как в течение первых нескольких недель лечения улучшение может не возникнуть, необходим тщательный мониторинг со стороны лечащего врача вплоть до улучшения состояния пациента. Как показывает клиническая практика, риск суицида на ранних стадиях выздоровления может повышаться.

Другие психиатрические заболевания, для лечения которых назначают флуоксетин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных явлений. Кроме того, данные заболевания могут сопутствовать большому депрессивному расстройству. Следовательно, при лечении пациентов с другими психиатрическими заболеваниями следует проявлять ту же осторожность, что и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

Пациенты с суицидальными явлениями в анамнезе, явно проявляющие суицидальные мысли до начала терапии, относятся к группе повышенного риска возникновения суицидальных мыслей или суицидального поведения. Данные пациенты во время проведения терапии должны находиться под тщательным наблюдением.

Метаанализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов, применяемых для лечения психиатрических заболеваний у взрослых пациентов, показал, что среди пациентов моложе 25 лет применение антидепрессантов связано с повышенным риском суицидального поведения по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Необходимо проводить тщательное наблюдение за пациентами, в частности из группы высокого риска развития суицидального поведения, особенно на ранних этапах лечения и во время последующих изменений дозы. Пациенты (а также лица, ухаживающие за ними) должны быть предупреждены о необходимости отслеживания любых клинических ухудшений состояния, контроля возникновения суицидального поведения или мыслей и необычных изменений в поведении, и должны немедленно обращаться к лечащему врачу при возникновении данных симптомов.

Сердечно-сосудистые эффекты

При приеме флуоксетина может происходить удлинение интервала QT, а также возможно развитие желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа «пируэт», о которых сообщалось в пострегистрационном периоде (см. разделы 4.5., 4.8., 4.9.). Флуоксетин следует применять с осторожностью пациентам с врожденным синдромом удлинения интервала QT, при наличии в анамнезе указаний на увеличение продолжительности интервала QT у родственников пациента, при других клинических состояниях, предрасполагающих к развитию аритмии (например, при гипокалиемии, гипомagneмией, брадикардии, остром инфаркте миокарда, декомпенсированной сердечной недостаточности), при повышенной экспозиции флуоксетина (например, при сниженной функции печени), а также при одновременном приеме лекарственных препаратов, которые могут спровоцировать удлинение интервала QT и/или развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. раздел 4.5.).

Пациентам со стабильным течением заболевания сердца необходимо проводить исследование электрокардиографии (ЭКГ) перед началом терапии флуоксетином. При развитии признаков аритмии во время терапии прием флуоксетина следует прекратить и провести исследование ЭКГ.

Необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы (например, ипрониазид)

У пациентов, принимающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в комбинации с необратимыми неселективными ИМАО, отмечались случаи серьезных реакций, иногда с летальным исходом.

Данные случаи характеризовались признаками, напоминающими серотониновый синдром (который можно перепутать со злокачественным нейролептическим синдромом). Пациентам, у которых отмечаются такие реакции, может быть назначен ципрогептадин или дантролен. Симптомы лекарственного взаимодействия с ИМАО включают в себя: гипертермию, ригидность мышц, миоклонус (миоклонические судороги), расстройства вегетативной нервной системы с возможными быстрыми колебаниями артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также изменения психического состояния, включающие спутанность сознания, раздражительность и чрезмерное возбуждение, прогрессирующие до состояния делирия и комы.

Таким образом, флуоксетин противопоказан в комбинации с необратимыми неселективными ИМАО (см. раздел 4.3.). Вследствие того, что действие необратимых неселективных ИМАО сохраняется в течение 2 недель, терапию флуоксетином следует начинать не ранее чем по прошествии 2 недель после отмены терапии необратимыми неселективными ИМАО. Аналогичным образом терапию необратимыми неселективными ИМАО следует начинать не ранее чем через 5 недель после отмены флуоксетина.

Явления, схожие по симптоматике с серотониновым синдромом или злокачественным нейролептическим синдромом

В редких случаях сообщалось об ассоциированном с приемом флуоксетина развитии серотонинового синдрома или злокачественного нейролептического синдрома, особенно при совместном применении с другими серотонинергическими средствами (в том числе содержащими L-триптофан) и/или нейролептиками (см. раздел 4.5.). Так как эти синдромы могут привести к жизнеугрожающим состояниям, терапию флуоксетином следует прекратить в случае сочетания таких симптомов, как гипертермия, ригидность, миоклонус, расстройства вегетативной нервной системы, изменения психического состояния, включая спутанность сознания, раздражительность, крайнее возбуждение с возможным развитием делирия и комы, и назначить необходимую симптоматическую терапию.

Мании

Антидепрессанты необходимо применять с осторожностью пациентам с маниями/гипоманиями в анамнезе. Прием флуоксетина, как и любого антидепрессанта, необходимо прекратить, если пациент находится в маниакальном состоянии.

Кровотечения/Кровоизлияния

При применении СИОЗС сообщалось об экхимозе, пурпуре и других подобных нарушениях, связанных с повышением кровоточивости. Об экхимозе сообщалось нечасто. СИОЗС и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) могут повышать риск развития послеродовых кровотечений (см. разделы 4.6. и 4.8.).

Другие геморрагические явления (например, гинекологические кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, подкожные кровоизлияния и кровотечения слизистых оболочек) отмечались редко. Необходимо проявлять осторожность при терапии флуоксетином, в частности пациентам с сопутствующей терапией пероральными антикоагулянтами и другими препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов (например, с такими атипичными антипсихотическими средствами, как клозапин, с фенотиазинами, с большинством трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)), а также с сопутствующей терапией препаратами, которые могут повысить склонность к кровотечениям, и пациентам с кровотечениями в анамнезе (см. раздел 4.5.).

Судороги

При применении антидепрессантов существует риск развития судорог. Поэтому, как и в случае других антидепрессантов, флуоксетин следует с осторожностью назначать пациентам, у которых ранее отмечались судороги. При развитии или учащении судорог терапия флуоксетином должна быть прекращена. Терапию флуоксетином не следует назначать пациентам с нестабильной эпилепсией. Пациентам с контролируемой эпилепсией необходимо тщательное наблюдение (см. раздел 4.5.).

Электросудорожная терапия

У пациентов, получающих электросудорожную терапию, при применении флуоксетина в редких случаях отмечались продолжительные судорожные припадки. Рекомендуется проявлять осторожность при терапии флуоксетином у таких пациентов.

Тамоксифен

Флуоксетин, как мощный ингибитор изофермента CYP2D6, может привести к снижению концентрации эндаксифена, одного из самых важных активных метаболитов тамоксифена. Поэтому при терапии тамоксифеном применения флуоксетина следует избегать (см. раздел 4.5.).

Акатизия/психомоторное беспокойство

Применение флуоксетина приводит к развитию акатизии, которая проявляется субъективно неприятным или мучительным беспокойством и необходимостью постоянного движения, зачастую без возможности сидеть или стоять на месте. Чаще всего такие явления наблюдаются в период первых нескольких недель лечения. У пациентов с данными симптомами повышение дозы флуоксетина может иметь негативные последствия.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом лечение СИОЗС может приводить к изменению гликемического контроля. Во время лечения флуоксетином у пациентов с сахарным диабетом отмечалась гипогликемия, а после отмены препарата развивалась гипергликемия.

В начале или после окончания лечения флуоксетином может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или гипогликемических препаратов для приема внутрь.

Печеночная/почечная недостаточность

Флуоксетин подвергается интенсивному метаболизму в печени и выводится почками. Пациентам с выраженными нарушениями функции печени рекомендуется назначать более низкие дозы флуоксетина либо назначать препарат через день. При приеме флуоксетина в дозе 20 мг/сут на протяжении двух месяцев у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ($КК < 10$ мл/мин), нуждающихся в гемодиализе, не было выявлено отличий концентрации флуоксетина и норфлуоксетина в плазме крови по сравнению с пациентами из контрольной группы с нормальной почечной функцией.

Кожная сыпь и аллергические реакции

У пациентов, принимавших флуоксетин, сообщалось о возникновении кожной сыпи, анафилактических реакций и прогрессирующих системных нарушений, иногда серьезных, с вовлечением в патологический процесс кожи, почек, печени и легких. При появлении кожной сыпи или других возможных аллергических реакций, этиология которых не может быть определена, прием флуоксетина следует отменить.

Снижение массы тела

При применении флуоксетина у пациентов может наблюдаться снижение массы тела, однако обычно оно пропорционально исходной средней массе тела.

Синдром отмены

При прекращении терапии флуоксетином часто развиваются симптомы синдрома отмены, особенно если прекращение терапии было резким (см. раздел 4.8.). В клинических исследованиях как в группе флуоксетина, так и в группе плацебо примерно у 60 % пациентов развивались различные нежелательные явления при отмене терапии. В группе флуоксетина 17 % этих явлений носили тяжелый характер, в группе плацебо – 12 %.

Риск развития синдрома отмены зависит от нескольких факторов, включая длительность терапии, дозу и скорость уменьшения дозы. Наиболее часто сообщалось о головокружении, сенсорных нарушениях (включая парестезии), нарушениях сна (включая бессонницу и яркие сновидения), астении, тревоге или возбуждении, тошноте и/или рвоте, треморе и головной боли. Обычно эти эпизоды легкой и средней степени выраженности, однако у некоторых пациентов могут быть тяжелыми по интенсивности. В большинстве случаев эти явления разрешаются самостоятельно в течение двух недель, но иногда могут быть более продолжительными (2–3 месяца и более). В связи с этим отмену терапии флуоксетином следует проводить постепенно, в течение одной или двух недель, в зависимости от потребностей пациента (см. раздел 4.2.).

Гипонатриемия

Отмечались случаи гипонатриемии (в отдельных случаях уровень натрия в сыворотке крови был менее 110 ммоль/л). В основном подобные случаи отмечались у пожилых пациентов, у пациентов, получавших диуретики, и у пациентов со снижением объема циркулирующей крови.

Мидриаз

Сообщалось о мидриае, связанном с приемом флуоксетина. Следует соблюдать осторожность при назначении флуоксетина пациентам с повышенным внутриглазным давлением или пациентам с риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

Сексуальная дисфункция

Прием СИОЗС может сопровождаться симптомами сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8.). Были получены сообщения о длительно продолжающейся сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись после прекращения приема СИОЗС.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Флуоксетин и его основной метаболит норфлуоксетин имеют длительные периоды полувыведения, что необходимо учитывать при сочетании флуоксетина с другими препаратами, а также при замене флуоксетина на другой антидепрессант (см. раздел 5.2.).

Флуоксетин обладает высоким сродством к белкам плазмы, поэтому сочетание флуоксетина с другими препаратами, которые также в значительной степени связываются с белками плазмы, может приводить к изменению их концентраций.

Комбинации препаратов, применение которых противопоказано

Необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы (например, ипрониазид)

У пациентов, принимающих СИОЗС в комбинации с необратимыми неселективными ИМАО, отмечались случаи серьезных реакций, иногда с летальным исходом.

Данные случаи характеризовались признаками, напоминающими серотониновый синдром (который можно перепутать со злокачественным нейролептическим синдромом). Пациентам, у которых отмечаются такие реакции, может быть назначен ципрогептадин или дантролен. Симптомы лекарственного взаимодействия с ИМАО включают в себя: гипертермию, ригидность мышц, миоклонус (миоклонические судороги), расстройства вегетативной нервной системы с возможными быстрыми колебаниями АД и ЧСС, а также изменения психического состояния, включающие спутанность сознания, раздражительность и чрезмерное возбуждение, прогрессирующие до состояния делирия и комы.

Таким образом, флуоксетин противопоказан в комбинации с необратимыми неселективными ИМАО (см. раздел 4.3.). Вследствие того, что действие необратимых неселективных ИМАО сохраняется в течение 2 недель, терапию флуоксетином следует начинать не ранее чем по прошествии 2 недель после отмены терапии необратимыми неселективными ИМАО. Аналогичным образом терапию необратимыми неселективными ИМАО следует начинать не ранее чем через 5 недель после отмены флуоксетина (см. раздел 4.3.).

Метопролол, назначаемый для лечения сердечной недостаточности

Вследствие того, что флуоксетин ингибирует метаболизм метопролола, риск нежелательных явлений на фоне приема метопролола, включая сильную брадикардию, может повышаться.

Комбинации препаратов, не рекомендованные к применению

Тамоксифен

В литературе встречаются данные о фармакокинетическом взаимодействии между ингибиторами изофермента CYP2D6 и тамоксифеном, приводящем к снижению концентрации одного или нескольких активных метаболитов тамоксифена (например, эндоксифена) в плазме крови на 65–75 %. По результатам некоторых исследований сообщалось о снижении эффективности тамоксифена при одновременном приеме СИОЗС. Поэтому при терапии тамоксифеном следует избегать применения мощных ингибиторов CYP2D6 (включая флуоксетин) (см. раздел 4.4.).

Алкоголь

В исследованиях флуоксетин не способствовал увеличению концентрации алкоголя в крови,

а также усилению эффектов алкоголя. Однако одновременный прием СИОЗС и алкоголя не рекомендуется.

ИМАО-А, линезолид и метилтиониния хлорид (метиленовый синий)

При одновременном приеме с флуоксетином существует риск развития серотонинового синдрома, включающего диарею, тахикардию, потоотделение, тремор, помутнение/спутанность сознания или кому. В случае, если одновременного применения данных активных веществ с флуоксетином избежать невозможно, необходим тщательный клинический мониторинг, а назначение ИМАО-А, линезолида и метилтиониния хлорида следует начинать с минимальных рекомендованных доз (см. раздел 4.4.).

Меквитазин

Вследствие ингибирования метаболизма меквитазина флуоксетином риск нежелательных явлений на фоне приема меквитазина (например, удлинение интервала QT) может быть повышен.

Комбинации препаратов, требующие особой осторожности при назначении

Фенитоин

При назначении в комбинации с флуоксетином наблюдались случаи изменения концентрации фенитоина в крови. В некоторых случаях отмечались проявления токсичности. При одновременном назначении данных препаратов следует постепенно увеличивать дозу сопутствующего препарата и обеспечить мониторинг клинического состояния.

Серотонинергические препараты (литий, трамадол, триптаны, триптофан, селегилин (ИМАО-В), зверобой продырявленный (Hypericum perforatum))

При одновременном назначении СИОЗС с препаратами, обладающими серотонинергическим действием, были отмечены случаи развития серотонинового синдрома легкой степени тяжести. Следовательно, одновременное применение флуоксетина с данными препаратами следует проводить с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Препараты, способствующие удлинению интервала QT

Фармакокинетические и фармакодинамические исследования взаимодействия флуоксетина с другими лекарственными препаратами, способствующими удлинению интервала QT, не проводились. Тем не менее, аддитивный эффект флуоксетина и данных лекарственных препаратов исключать нельзя. Следует с осторожностью проводить одновременное назначение флуоксетина с лекарственными препаратами, способствующими удлинению интервала QT (с антиаритмическими средствами класса IA и III, антипсихотическими препаратами (производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклическими антидепрессантами, некоторыми противомикробными препаратами (спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин внутривенно, пентамидин), средствами для лечения малярии (галофантрин), некоторыми антигистаминными препаратами (астемизол, мизоластин)) (см. раздел 4.4.).

Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (пероральные антикоагулянты, независимо от механизма их действия, препараты, препятствующие агрегации тромбоцитов, включая аспирин и НПВП)

При одновременном назначении с пероральными антикоагулянтами необходимо проведение клинического мониторинга с более частым контролем международного нормализованного отношения (МНО), ввиду возможного повышения риска кровотечений. Во время проведения терапии флуоксетином и после ее отмены может потребоваться коррекция дозы лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Ципрогептадин

При применении флуоксетина в комбинации с ципрогептадином сообщалось об отдельных случаях снижения антидепрессантной активности флуоксетина.

Препараты, вызывающие гипонатриемию

Гипонатриемия относится к нежелательным реакциям флуоксетина. Применение в комбинации с другими препаратами, связанными с развитием гипонатриемии (например, с диуретиками, десмопрессином, карбамазепином и окскарбазепином), может привести к повышенному риску развития данного состояния (см. раздел 4.8.).

Препараты, снижающие эпилептогенный порог

На фоне приема флуоксетина могут отмечаться такие нежелательные явления, как эпилептиформные припадки. Применение в комбинации с другими препаратами, снижающими конвульсивный порог (такими как трициклические антидепрессанты, другие СИОЗС, фенотиазины, бутирофеноны, мефлохин, хлорохин, бупропион, трамадол), может привести к повышенному риску развития данной нежелательной реакции.

Другие лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2D6

Флуоксетин представляет собой мощный ингибитор изофермента CYP2D6, терапия в комбинации с лекарственными препаратами, метаболизируемыми данным изоферментом, может привести к лекарственному взаимодействию, особенно при применении в комбинации с препаратами с узким терапевтическим диапазоном (такими как флекаинид, пропafenон и небиволол), с титруемыми препаратами, а также с атомоксетином, карбамазепином, трициклическими антидепрессантами и рисперидоном. Применение данных препаратов следует начинать с минимальной терапевтической дозы или скорректировать до минимальной дозы. Аналогичную коррекцию дозы следует проводить и в случае применения флуоксетина в предшествующие 5 недель.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

При проведении некоторых эпидемиологических исследований было высказано предположение, что применение флуоксетина во время первого триместра беременности может повышать риск развития дефектов сердечно-сосудистой системы. Механизм неизвестен. Согласно имеющимся данным, если женщина во время беременности принимала флуоксетин, риск рождения ребенка с дефектом сердечно-сосудистой системы составляет около 2/100, по сравнению с ожидаемой частотой таких дефектов в популяции около 1/100.

Согласно эпидемиологическим данным, применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках, может повышать риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных (примерно 5 случаев на 1 000 беременностей, тогда как в целом в популяции на 1 000 беременностей приходится 1–2 случая персистирующей легочной гипертензии новорожденных).

Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в 2 раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН в течение одного месяца до родов.

Флуоксетин не следует назначать во время беременности за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует проведения терапии флуоксетином и оправдывает потенциальный риск для плода. Следует избегать резкого прекращения терапии во время беременности (см. раздел 4.2.). При применении флуоксетина во время беременности следует соблюдать осторожность, особенно на поздних сроках и непосредственно перед родами, так как у новорожденных отмечались такие эффекты, как раздражительность,

тремор, гипотония, непрекращающийся плач, затрудненное сосание или засыпание. Данные симптомы могут указывать на серотониновый синдром либо на синдром отмены. Время до возникновения и продолжительность данных симптомов могут быть связаны с длительным периодом полувыведения флуоксетина (4–6 дней) и его активного метаболита, норфлуоксетина (4–16 дней).

Лактация

Флуоксетин и его метаболит норфлуоксетин обнаруживаются в грудном молоке. У младенцев на грудном вскармливании отмечались случаи возникновения нежелательных явлений. При необходимости применения флуоксетина кормление грудью следует прекратить либо предусмотреть возможность приема более низких доз флуоксетина.

Фертильность

Данные исследований на животных свидетельствуют о том, что флуоксетин может влиять на качество спермы.

Согласно сообщениям о нежелательных реакциях, связанных с приемом некоторых СИОЗС, у людей влияние на качество спермы является обратимым.

Влияние на фертильность у людей не наблюдалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Флуоксетин не оказывает никакого воздействия или оказывает минимальное воздействие на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Несмотря на то, что у здоровых добровольцев не было отмечено влияния флуоксетина на психомоторное поведение, терапия любыми психоактивными препаратами может влиять на способность к суждению, размышлению или двигательные навыки. Пациентам следует рекомендовать избегать случаев вождения автомобиля или управления опасными механизмами до тех пор, пока они не будут достаточно уверены в том, что препарат не оказывает на них влияния.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто отмечаемые нежелательные реакции у пациентов, получавших лечение флуоксетином, включают в себя головную боль, тошноту, бессонницу, слабость и диарею. Интенсивность и частота нежелательных реакций могут снижаться по мере продолжения терапии, поэтому их развитие не всегда ведет к отмене терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице представлены нежелательные реакции, наблюдаемые на фоне терапии флуоксетином. Некоторые из данных нежелательных реакций встречаются и при применении других СИОЗС.

Представленная далее информация о частоте нежелательных реакций была рассчитана на основании клинических исследований, проводившихся при участии взрослых пациентов, а также спонтанных сообщений.

Частота нежелательных реакций, которые были отмечены во время терапии флуоксетином, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные классы MedDRA	Нежелательные реакции	Частота
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения	Редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Анафилактическая реакция, сывороточная болезнь	Редко
<i>Эндокринные нарушения</i>	Нарушение секреции антидиуретического гормона	Редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Снижение аппетита ¹	Часто
	Гипонатриемия	Редко
<i>Психические нарушения</i>	Бессонница ²	Очень часто
	Тревога, нервозность, беспокойство, напряженность, снижение либидо ³ , нарушение сна, необычные сновидения ⁴	Часто
	Деперсонализация, приподнятое настроение, эйфорическое настроение, аномальное мышление, нарушение оргазма ⁵ , бруксизм, суицидальные мысли и поведение ⁶	Нечасто
	Гипомания, мания, галлюцинации, возбуждение, приступы паники, спутанность сознания, дисфемия, агрессия	Редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Очень часто
	Нарушение внимания, головокружение, дисгевзия, летаргия, сонливость ⁷ , тремор	Часто
	Психомоторная гиперактивность, дискинезия, атаксия, нарушение равновесия, миоклонические судороги, нарушения памяти	Нечасто
	Конвульсии, буккогlossальный синдром, серотониновый синдром, акатизия	Редко
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нечеткость зрения	Часто
	Мидриаз	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Шум в ушах	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Учащенное сердцебиение, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (QTcF $\geq$ 450 мсек) ⁸	Часто
	Желудочковая аритмия, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»	Редко

Системно-органные классы MedDRA	Нежелательные реакции	Частота
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	«Приливы» ⁹	Часто
	Снижение артериального давления	Нечасто
	Васкулит, вазодилатация	Редко
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Зевота	Часто
	Диспноэ, носовые кровотечения	Нечасто
	Фарингит, воспалительные процессы в легких различной гистопатологии и/или фиброз ¹⁰	Редко
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Диарея, тошнота	Очень часто
	Рвота, диспепсия, сухость во рту	Часто
	Дисфагия, желудочно-кишечные кровотечения ¹¹	Нечасто
	Боль в области пищевода	Редко
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Идиосинкразический гепатит	Редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь ¹² , крапивница, зуд, гипергидроз	Часто
	Алоpecia, склонность к образованию синяков, холодный пот	Нечасто
	Ангионевротический отек, экхимоз, фотосенсибилизация, пурпура, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	Редко
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	Артралгия	Часто
	Подергивания мышц	Нечасто
	Миалгия	Редко
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Учащенные позывы к мочеиспусканию ¹³	Часто
	Дизурия	Нечасто
	Нарушение мочеиспускания, задержка мочи	Редко
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Гинекологические кровотечения ¹⁴ , эректильная дисфункция, нарушение эякуляции ¹⁵	Часто
	Сексуальная дисфункция ¹⁶	Нечасто
	Галакторея, гиперпролактинемия, приапизм	Редко
	Послеродовые кровотечения ¹⁷	Частота неизвестна
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Вялость ¹⁸	Очень часто
	Ощущение беспокойства, озноб	Часто
	Недомогание, нарушение	Нечасто

Системно-органные классы MedDRA	Нежелательные реакции	Частота
	самочувствия, ощущение холода, ощущение жара	
	Кровоизлияния на слизистых	Редко
	Снижение массы тела	Часто
Лабораторные инструментальные данные	и Повышение концентрации трансаминаз, повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы	Нечасто

- 1 Включая анорексию
- 2 Включая ранние утренние пробуждения, нарушения засыпания, нарушение сна среди ночи
- 3 Включая утрату либидо
- 4 Включая кошмарные сновидения
- 5 Включая аноргазмию
- 6 Включая совершенный суицид, суицидальную депрессию, преднамеренное членовредительство, мысли о членовредительстве, суицидальное поведение, суицидальные мысли, попытки суицида, мрачные мысли, аутоагрессивное поведение. Эти симптомы могут быть обусловлены имеющимся заболеванием
- 7 Включая повышенную сонливость и седативный эффект
- 8 На основании результатов ЭКГ, полученных при проведении клинических исследований
- 9 Включая «приливы» жара
- 10 Включая ателектазы, интерстициальную болезнь легких, пневмонии
- 11 Включая кровоточивость десен, гематохезию, кровавую рвоту, кровавистый жидкий стул, мелену, ректальные кровотечения, геморрагическую язвенную болезнь желудка
- 12 Включая эритему, шелушение, потницу, эритематозную сыпь, фолликулярную сыпь, разлитую сыпь, макулезную сыпь, макуло-папулезную сыпь, кореподобную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь, везикулезную сыпь, умбиликальную сыпь
- 13 Включая поллакирию
- 14 Включая кровотечения шейки матки, дисфункцию матки, маточные кровотечения, генитальные кровотечения, менометроррагию, меноррагию, метроррагию, полименорею, постменопаузальные кровотечения, вагинальные кровотечения
- 15 Включая отсутствие эякуляции, эякуляторную дисфункцию, преждевременную эякуляцию, задержку эякуляции, ретроградную эякуляцию
- 16 Иногда сохраняется после прекращения лечения
- 17 Данное нежелательное явление зарегистрировано как класс-эффект для препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел 4.6.)
- 18 Включая астению

Описание отдельных нежелательных реакций

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Сообщалось о случаях суицидальных мыслей и суицидального поведения на фоне терапии флуоксетином или вскоре после его отмены (см. раздел 4.4.).

Переломы костей

Данные эпидемиологических исследований, проводившихся главным образом среди пациентов в возрасте 50 лет и старше, указывают на повышение риска переломов костей у пациентов, получающих СИОЗС или трициклические антидепрессанты. Причины, ведущие к повышению этого риска, не установлены.

Симптомы синдрома отмены, которые могут наблюдаться при завершении лечения флуоксетином

Прекращение приема флуоксетина обычно ведет к развитию синдрома отмены. Наиболее часто сообщается о следующих реакциях: головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сновидения), астения, возбуждение или тревога, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль.

Как правило, указанные явления имеют легкую или среднюю степень выраженности и проходят самостоятельно. Однако у некоторых пациентов они могут быть более выраженными и продолжительными (см. раздел 4.4.). В связи с этим пациентам, более не нуждающимся в терапии флуоксетином, рекомендуется отменять препарат, постепенно снижая дозу (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаи передозировки только флуоксетином обычно характеризуются легким течением. Симптомы передозировки включают в себя тошноту, рвоту, судороги, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы от асимптоматической аритмии (включая атриовентрикулярный ритм и желудочковую аритмию) или изменений ЭКГ, характерных для удлинения интервала QT_c, до остановки сердца (включая очень редкие случаи желудочковой тахикардии типа «пируэт»), нарушения со стороны дыхательной системы и признаки измененного состояния центральной нервной системы (ЦНС) от возбуждения до комы. Случаи летального исхода вследствие передозировки флуоксетином отмечались крайне редко.

Лечение

Рекомендуется контролировать общее состояние и сердечную деятельность наряду с проведением общих симптоматических и поддерживающих мероприятий. Специфический антидот неизвестен. Эффективность форсированного диуреза, диализа, гемоперфузии и перекрестной трансфузии невысока. Активированный уголь, применяемый в комбинации с сорбитолом, может быть также или более эффективен по сравнению с вызыванием рвоты или промыванием желудка.

При лечении передозировки следует учитывать влияние применения нескольких лекарственных препаратов. Пациентам, принявшим большое количество трициклических антидепрессантов, если они одновременно принимают (или в недавнем времени принимали) флуоксетин, может потребоваться более длительный период медицинского наблюдения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB03.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Флуоксетин является антидепрессантом, СИОЗС, что определяет его механизм действия.

Избирательно блокирует обратный нейрональный захват серотонина (5-гидрокситриптамин) в синапсах нейронов центральной нервной системы.

Ингибирование обратного захвата серотонина приводит к повышению концентрации этого нейромедиатора в синаптической щели, усиливает и пролонгирует его действие на постсинаптические рецепторные участки.

Флуоксетин практически не обладает сродством к другим рецепторам, например, к α_1 -, α_2 - и β -адренергическим, серотонинергическим, дофаминергическим, гистаминергическим, мускариновым и ГАМК-рецепторам.

Способствует улучшению настроения, снижает напряженность, тревожность и чувство страха, устраняет дисфорию, вызывает снижение аппетита. Вызывает редукцию обсессивно-компульсивных расстройств. Не вызывает ортостатической гипотензии, седативного эффекта, не кардиотоксичен.

Стойкий клинический эффект наступает через 1–2 недели.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь флуоксетин хорошо всасывается. Прием пищи не влияет на биодоступность данного препарата.

Распределение

Флуоксетин в значительной степени связывается с белками плазмы (около 95 %) и характеризуется большим объемом распределения (20–40 л/кг). Устойчивая равновесная концентрация в плазме достигается после приема препарата в течение нескольких недель. Устойчивая равновесная концентрация после продолжительного применения препарата аналогична концентрации, наблюдаемой на 4–5 неделе приема препарата.

Объем распределения препарата – высокий, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, выделяется с грудным молоком (до 25 % от концентрации в плазме).

Биотрансформация

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6–8 часов после приема препарата. Флуоксетин метаболизируется преимущественно изоферментом CYP2D6 в печени путем деметилирования до норфлуоксетина (дезметилфлуоксетина).

Элиминация

Период полувыведения флуоксетина составляет от 4 до 6 дней, период полувыведения норфлуоксетина – от 4 до 16 дней. Поэтому препарат обнаруживается в плазме крови в течение 5–6 недель после прекращения терапии. Выводится флуоксетин преимущественно почками (около 60 %). Флуоксетин выделяется с грудным молоком.

Линейность (нелинейность)

Для флуоксетина характерна нелинейная фармакокинетика с эффектом первого прохождения через печень.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

После однократного приема флуоксетина у пациентов с легкой, средней или тяжелой (анурия) степенью почечной недостаточности фармакокинетические параметры не изменялись по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев. Однако после повторного применения может наблюдаться удлинение плато устойчивой равновесной концентрации препарата в плазме крови.

Печеночная недостаточность

При печеночной недостаточности (алкогольный цирроз печени) период полувыведения флуоксетина и норфлуоксетина увеличивался до 7 и 12 дней соответственно. При печеночной недостаточности может потребоваться снижение дозы препарата или частоты его приема.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические показатели здоровых пациентов пожилого возраста сопоставимы с показателями пациентов более молодого возраста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102;

крахмал прежелатинизированный;

кремния диоксид коллоидный (аэросил);

магния стеарат.

Капсула твердая желатиновая

[состав корпуса капсулы:

титана диоксид (E171);

желатин;

состав крышечки капсулы:

титана диоксид (E171);

желатин].

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке) для защиты от света при температуре ниже 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10, 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул или 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 15 капсул с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.

Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

e-mail: info@pfk-obnovlenie.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.

Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

e-mail: pretenzii@pfk-obnovlenie.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Флуоксетин Реневал доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).