

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Флувоксамин Кроно, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Флувоксамин Кроно, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещество: флувоксамин

Флувоксамин Кроно, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг флувоксамина малеата.

Флувоксамин Кроно, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг флувоксамина малеата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Флувоксамин Кроно показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при:

- депрессии различного генеза;
- обсессивно-компульсивных расстройствах (ОКР).

Препарат Флувоксамин Кроно показан к применению у детей старше 8 лет и подростков для лечения обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР).

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования*****Взрослые*****Депрессии**

Рекомендуемая стартовая доза составляет 50 или 100 мг однократно вечером. После 3–4 недель от начала терапии доза должна быть пересмотрена и скорректирована в соответствии с клиническим опытом применения препарата. Рекомендуется постепенное повышение дозы до уровня эффективной.

Эффективная суточная доза, составляющая обычно 100 мг, подбирается индивидуально в зависимости от реакции пациента на лечение. Суточная доза может достигать 300 мг. Суточные дозы свыше 150 мг рекомендуется распределять на 2 или 3 приема. Подбор минимальной эффективной поддерживающей дозы должен осуществляться с осторожностью в индивидуальном порядке.

В соответствии с официальными рекомендациями ВОЗ лечение антидепрессантами следует продолжать, по крайней мере, в течение 6 месяцев ремиссии после депрессивного эпизода. Для профилактики рецидивов депрессии рекомендуется принимать по 100 мг флувоксамина один раз в день ежедневно.

Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР)

Рекомендуемая стартовая доза составляет 50 мг в день в течение 3–4 дней. Эффективная суточная доза составляет, как правило, от 100 до 300 мг. Дозы следует повышать постепенно до достижения эффективной суточной дозы, которая не должна превышать 300 мг у взрослых. Дозы до 150 мг можно принимать однократно в сутки, желательно вечером. Суточные дозы свыше 150 мг рекомендуется распределять на 2 или 3 приема. При хорошем терапевтическом ответе на препарат лечение может быть продолжено при помощи индивидуально подобранной суточной дозы. Если улучшение не будет достигнуто через 10 недель, то лечение флувоксамином следует пересмотреть. До сих пор не было организовано системных исследований, которые могли бы ответить на вопрос о том, как долго может проводиться лечение флувоксамином, однако обсессивно-компульсивные расстройства носят хронический характер, и поэтому можно считать целесообразным продление лечения флувоксамином сверх 10 недель у пациентов, хорошо ответивших на этот препарат. Подбор минимальной эффективной поддерживающей дозы должен осуществляться с осторожностью в индивидуальном порядке. Периодически необходимо заново оценивать необходимость в лечении. Некоторые клиницисты рекомендуют проведение сопутствующей психотерапии у пациентов, хорошо ответивших на фармакотерапию. Долгосрочная эффективность (более 24 недель) не была подтверждена.

Особые группы пациентов

Печеночная или почечная недостаточность

Лечение пациентов с печеночной или почечной недостаточностью следует начинать с низких доз под строгим врачебным контролем.

Дети

Депрессии

Не рекомендуется применять флувоксамин для лечения депрессий у детей до 18 лет из-за отсутствия клинического опыта.

Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР)

У детей от 8 до 18 лет данные по применению в дозе более 100 мг два раза в сутки на протяжении 10-ти недель ограничены. Начальная доза для детей старше 8 лет и подростков составляет 25 мг/сут на один приём, предпочтительно перед сном. ***Препарат Флувоксамин Кроно не предназначен для начальной терапии у детей от 8 до 18 лет, в связи с невозможностью деления таблетки. При необходимости приема флувоксамина в дозе 25 мг следует использовать лекарственные препараты флувоксамина других производителей.*** Дозу следует повышать на 25 мг до допустимой каждые 4–7 дней до достижения эффективной суточной дозы. Эффективная доза обычно составляет от 50 до 200 мг/сут, максимальная доза у детей не должна превышать 200 мг/сут. Суточные дозы свыше 50 мг рекомендуется распределять на 2 приема, при этом, если полученные две дозы неодинаковы, большую дозу следует принять перед сном.

Способ применения

Препарат Флувоксамин Кроно следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая водой.

Синдром «отмены» после прекращения применения флувоксамина

Необходимо избегать резкой отмены препарата. При прекращении лечения флувоксамином следует постепенно снижать дозу в течение минимум 1–2 недель для снижения риска синдрома «отмены» (см. раздел 4.4. и раздел 4.8.). В случае возникновения непереносимых симптомов после снижения дозы или после отмены лечения можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения в ранее рекомендованной дозе. Позже врач может вновь начать снижение дозы, однако более постепенно.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата, перечисленных в разделе 6.1.;
- Одновременный прием с тизанидином и ингибиторами моноаминоксидазы (ингибиторы МАО) (см. раздел 4.5).

Лечение флувоксамином может быть начато:

- через 2 недели после прекращения приема необратимого ингибитора МАО;
- на следующий день после прекращения приема обратимого ингибитора МАО (например, моклобемид, линезолид).

Промежуток времени между прекращением приема флувоксамина и началом терапии любым ингибитором МАО должен составлять, как минимум, 1 неделю.

- Одновременный прием с препаратами пимозид и рамелтеон (см. раздел 4.5).
- Возраст до 18 лет при лечении депрессии различного генеза; возраст до 8 лет при лечении обсессивно-компульсивных расстройств.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- печеночная и почечная недостаточность;
- судороги в анамнезе,
- эпилепсия;
- пожилой возраст;
- пациенты со склонностью к кровотечениям (тромбоцитопения);
- беременность;
- лактация.

Как и при применении других психотропных препаратов, во время лечения флувоксамином не рекомендуется потреблять алкоголь.

Особые указания

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение состояния

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждений и попыток суицида (суицидальное поведение). Этот риск сохраняется до значительного улучшения состояния. Так как улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения или дольше, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до появления такого улучшения.

В клинической практике риск суицида может увеличиваться на ранних стадиях выздоровления.

Другие психические расстройства, для лечения которых назначают флувоксамин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных действий. Кроме того, эти состояния могут сопутствовать депрессии. Поэтому пациенты с другими психическими расстройствами должны находиться под тщательным наблюдением.

Известно, что пациенты с суицидальным поведением в анамнезе или в значительной степени, проявляющие суицидальное мышление, перед началом лечения имеют больший риск суицидальных мыслей или суицидальных попыток и должны тщательно наблюдаться во время лечения.

Тщательное наблюдение за пациентами, особенно имеющими высокий риск, должно сопровождать лекарственную терапию особенно на ранних ее стадиях и после изменений дозы.

Необходимо предупредить пациентов (и лиц, осуществляющих уход за ними) о необходимости отслеживать любое клиническое ухудшение состояния, суицидальное поведение или суицидальные мысли, необычные изменения поведения, и немедленно обращаться за консультацией к специалисту при появлении таких симптомов.

Детская популяция

Флувоксамин не должен применяться для лечения детей и подростков до 18 лет за исключением пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством. Из-за недостатка клинического опыта флувоксамин не следует применять для лечения депрессии у детей. В клинических исследованиях, проведенных среди детей и подростков, суицидально-обусловленное поведение (суицидальные попытки и мысли) и враждебность (главным образом агрессия, оппозиционное поведение и гнев) наблюдались чаще у пациентов, получавших антидепрессант, по сравнению с получавшими плацебо. Если на основании клинической потребности решение о лечении принято, за пациентом должно быть установлено тщательное наблюдение на предмет возникновения суицидальных симптомов.

Кроме того, долгосрочные данные о безопасности для детей и подростков, касающиеся роста, когнитивного и поведенческого развития отсутствуют.

Взрослые (от 18 до 24 лет)

Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами выявил повышенный риск суицидального поведения при приеме антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов моложе 25 лет.

Пожилые пациенты

Данные, полученные при лечении пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов, свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий между обычно применявшимися у них суточными дозами. Тем не менее, повышение доз препарата у пожилых пациентов должно всегда проводиться медленнее и с большей осторожностью.

Акатизия/психомоторное возбуждение

Развитие акатизии, связанной с приемом флувоксамина, характеризуется субъективно неприятным и мучительным беспокойством. Потребность двигаться часто сопровождалась неспособностью сидеть или стоять спокойно. Развитие такого состояния наиболее вероятно в течение первых нескольких недель лечения. Увеличение дозы препарата у пациентов с такими симптомами может ухудшить их состояние.

Почечная и печеночная недостаточность

Лечение пациентов, страдающих печеночной или почечной недостаточностью, следует начинать с низких доз, пациенты должны находиться под строгим врачебным контролем. В редких случаях лечение флувоксамином может приводить к повышению активности печеночных ферментов, чаще всего сопровождающемуся соответствующими клиническими симптомами и в таких случаях препарат должен быть отменен.

Расстройство нервной системы

Хотя в исследованиях у животных не было выявлено проконвульсивных свойств флувоксамина, необходимо проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с судорогами в анамнезе. Следует избегать назначения флувоксамина у пациентов с нестабильной эпилепсией, а пациенты со стабильной эпилепсией должны находиться под строгим контролем. Лечение препаратом Флувоксамин Крона должно быть прекращено, если возникают эпилептические приступы или их частота увеличивается.

Описаны редкие случаи развития серотонинового синдрома или состояния, подобного злокачественному нейрорептическому синдрому, которые могут быть связаны с приемом флувоксамина, особенно в комбинации с другими серотонинергическими и/или нейрорептическими лекарственными средствами или в комбинации с бупренорфином или бупренорфином/налоксоном. Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменение психического состояния, лабильность вегетативной нервной системы, нейромышечные нарушения, и/или желудочно-кишечные симптомы. Поскольку эти синдромы могут привести к потенциально опасным для жизни состояниям, проявляющимся гипертермией, ригидностью мышц, миоклонусом, лабильностью автономной нервной системы с возможными быстрыми изменениями жизненно-важных параметров, изменениями психического статуса, включая замешательство, раздражительность, крайнее возбуждение, достигающее до делирия или комы — в таких случаях лечение флувоксамином должно быть прекращено и начато соответствующее симптоматическое лечение.

Расстройства метаболизма и питания

Как и при применении других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, в редких случаях возможно появление гипонатриемии, обратимой после отмены флувоксамина. Некоторые случаи были вызваны синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. В основном эти случаи наблюдались у пожилых пациентов.

Может быть нарушен контроль над уровнем глюкозы в крови (т. е. гипергликемия, гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе), особенно на ранних стадиях лечения. В случае назначения флувоксамина пациентам с сахарным диабетом в анамнезе, может потребоваться коррекция дозы антидиабетических препаратов.

Наиболее часто наблюдаемым симптомом, связанным с применением флувоксамина, является тошнота, иногда сопровождающаяся рвотой. Этот побочный эффект, как правило, исчезает в течение первых двух недель лечения.

Нарушение со стороны органа зрения

Сообщалось о случаях развития мидриаза при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), таких как флувоксамин. Поэтому пациентам с повышенным внутриглазным давлением или пациентам группы повышенного риска острой закрытоугольной глаукомы флувоксамин следует назначать с осторожностью.

Гематологические нарушения

Имеются сообщения о таких внутрикожных кровоизлияниях, как экхимозы и пурпура, а также о других геморрагических проявлениях (например, желудочно-кишечное кровотечение или гинекологическое/послеродовое кровотечение), наблюдавшихся при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Необходимо проявлять осторожность при назначении этих лекарственных средств у пожилых пациентов и, пациентов, одновременно получающим препараты, действующие на тромбоцитарную функцию (например, атипичные антипсихотические средства и фенотиазины, многие трициклические антидепрессанты, ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты) или препараты, увеличивающие риск развития кровотечений, а также у пациентов с кровотечениями в анамнезе или склонных к кровотечениям (например, с тромбоцитопенией или нарушением коагуляции). СИОЗС могут увеличить риск послеродового кровотечения (см. разделы 4.6 и 4.8.).

Расстройства сердечной деятельности

Было отмечено увеличение риска удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) и риска пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при комбинированной терапии флувоксамина с терфенадином или астемизолом или цизапридом, в связи с нарастанием концентрации последних в плазме крови. Поэтому флувоксамин не следует назначать вместе с этими препаратами. Флувоксамин может вызывать незначительное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (на 2–6 ударов в минуту).

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Опыт клинического применения флувоксамина на фоне ЭСТ ограничен, поэтому такая терапия должна проводиться с осторожностью.

Синдром отмены

При прекращении приема флувоксамина возможно развитие синдрома «отмены», хотя имеющиеся данные доклинических и клинических исследований не выявили возникновения зависимости от лечения флувоксамином. Наиболее частые симптомы, в случае отмены препарата: головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезии, зрительное расстройство и ощущение удара током), нарушения засыпания

(включая бессонницу и яркие сновидения), возбуждение, раздражительность, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, головная боль, тошнота и/или рвота, диарея, потливость, ощущение сердцебиения, тремор и тревога (см. раздел 4.8).

Большинство этих симптомов имеют слабо или умеренно выраженный характер и купируются самостоятельно, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или длительными. Подобные симптомы обычно возникают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения. По этой причине рекомендовано постепенно снижать дозу флувоксамина перед полной отменой в соответствии с состоянием пациента (см. раздел 4.2).

Мания/гипомания

Флувоксамин следует с осторожностью использовать у пациентов с манией/гипоманией в анамнезе. При развитии у пациента маниакальной фазы следует прекратить применение флувоксамина.

Сексуальная дисфункция

СИОЗС могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8.). Были получены сообщения о продолжительной сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись несмотря на прекращение приема СИОЗС.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы МАО

Флувоксамин нельзя применять в сочетании с ингибиторами МАО, включая линезолид, из-за риска развития серотонинового синдрома (см. раздел 4.3).

Влияние флувоксамина на окислительный процесс других препаратов

Флувоксамин может ингибировать метаболизм препаратов, которые метаболизируются определенными изоферментами цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показан мощный ингибирующий эффект флувоксамина на изоферменты цитохрома P450 1A2 и P450 2C19 и в меньшей степени на изоферменты цитохрома P450 2C9, P450 2D6 и P450 3A4.

Препараты, которые в значительной мере метаболизируются этими изоферментами, при одновременном применении с флувоксамином могут иметь большие концентрации действующего вещества в плазме крови или в случае пролекарств, таких как, например, клопидогрел, - меньшие концентрации активного метаболита. Такие препараты следует назначать в минимальной дозе или снизить дозу до минимальной при одновременном применении с флувоксамином. Требуется тщательное наблюдение плазменных концентраций, эффектов или побочных действий, а также коррекция дозы этих

препаратов при необходимости. Это особенно важно для препаратов, которые имеют узкий терапевтический индекс.

Рамелтеон

При приеме флувоксамина два раза в день по 100 мг в течение 3 дней перед одновременным однократным применением препарата рамелтеон в дозе 16 мг значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») для рамелтеона увеличилось приблизительно в 190 раз, а значение C_{max} (максимальная концентрация) увеличилось приблизительно в 70 раз по сравнению с этими параметрами при назначении одного рамелтеона.

Препараты с узким терапевтическим индексом

Пациенты, одновременно принимающие флувоксамин и препараты с узким терапевтическим индексом, подвергающиеся метаболизму одним или несколькими изоферментами цитохрома, ингибирующими флувоксамин (такие как такрин, теофиллин, метадон, мексилетин, фенитоин, карбамазепин и циклоспорин), должны находиться под тщательным наблюдением. При необходимости рекомендуется коррекция дозы этих препаратов.

Учитывая узкий терапевтический индекс пимозида и его известную способность к удлинению интервала QT, совместное применение пимозида и флувоксамина противопоказано (см. раздел 4.3).

Трициклические антидепрессанты и нейролептики

При одновременном применении флувоксамина наблюдалось повышение концентрации в плазме крови трициклических антидепрессантов (например, кломипрамин, имипрамин, амитриптилин) и нейролептиков (например, клозапин, оланзапин, кветиапин), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом цитохрома P450 1A2. В связи с этим, если начато лечение флувоксамином, должно быть рассмотрено снижение дозы этих препаратов.

Бензодиазепины

При одновременном применении с флувоксамином бензодиазепинов, подвергающихся окислительному метаболизму, таких как триазолам, мидазолам, алпразолам и диазепам, возможно повышение их концентрации в плазме. Дозу этих бензодиазепинов следует уменьшить на время приема флувоксамина.

Случаи повышения плазменной концентрации

При одновременном применении флувоксамина и ропинирола может повышаться концентрация ропинирола в плазме, таким образом, увеличивая риск развития передозировки. В таких случаях рекомендуется контроль концентрации ропинирола или,

в случае необходимости, снижение его дозы на период лечения флувоксамином и после прекращения его применения.

При взаимодействии флувоксамина с пропранололом отмечалось повышение концентраций пропранолола в плазме. В связи с этим можно рекомендовать снижение дозы пропранолола в случае одновременного применения с флувоксамином.

При применении флувоксамина в комбинации с варфарином наблюдалось значимое повышение концентраций варфарина в плазме крови и удлинение протромбинового времени.

Случаи увеличения частоты побочных эффектов

Сообщалось о единичных случаях кардиотоксичности при одновременном применении флувоксамина и тиоридазина.

Во время приема флувоксамина концентрация кофеина в плазме может повышаться. Таким образом, пациенты, которые потребляют большое количество напитков, содержащих кофеин, должны снизить их потребление на период приема флувоксамина, если наблюдаются неблагоприятные эффекты кофеина, такие как тремор, ощущение сердцебиения, тошнота, беспокойство, бессонница.

Изофермент цитохрома P450 3A4

Терфенадин, астемизол, цизаприд, силденафил: при комбинированной терапии с флувоксамином концентрации терфенадина, астемизола или цизаприда в плазме крови могут нарастать, увеличивая риск удлинения интервала QT на ЭКГ и риск пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Поэтому флувоксамин не должен назначаться вместе с этими препаратами.

Глюкуронирование

Флувоксамин не оказывает влияния на концентрацию дигоксина в плазме.

Почечная экскреция

Флувоксамин не оказывает влияния на концентрацию атенолола в плазме.

Фармакодинамические взаимодействия

В случае одновременного применения флувоксамина с серотонинергическими препаратами (такими как триптаны, трамадол, бупренорфин, бупренорфин/налоксон, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и препараты зверобоя продырявленного) могут усиливаться серотонинергические эффекты флувоксамина, которые могут привести к повышению риска развития серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния (см. раздел 4.4).

Флувоксамин применялся в комбинации с препаратами лития для лечения тяжелых пациентов, плохо отвечающих на фармакотерапию. Следует отметить, что литий (и, возможно, также триптофан) усиливает серотонинергические эффекты препарата, и

поэтому такого рода комбинированная фармакотерапия должна проводиться с осторожностью.

При одновременном применении не прямых антикоагулянтов и флувоксамина может увеличиться риск развития геморрагий. Такие пациенты должны находиться под наблюдением врача.

Как и при применении других психотропных препаратов, во время лечения флувоксамином пациентам необходимо воздерживаться от употребления алкоголя.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Эпидемиологические данные дают основания предположить, что применение СИОЗС при беременности, в особенности на последних месяцах беременности, может повысить риск персистирующей легочной гипертензии (ПЛГ) новорожденных.

Имеющиеся данные показывают, что ПЛГ возникает приблизительно в 5 случаях на 1000 рождений (в отличие от 1–2 случаев на 1000 рождений, если мать не применяла СИОЗС на последних сроках беременности).

Не рекомендуется применение флувоксамина во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины указывает на необходимость его применения.

Были описаны отдельные случаи синдрома отмены у новорожденных после использования флувоксамина в конце беременности.

У некоторых новорожденных после воздействия СИОЗС в третьем триместре беременности возникали затруднения кормления и/или дыхания, судорожные расстройства, нестабильная температура тела, гипогликемия, тремор, нарушения мышечного тонуса, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, цианоз, раздражительность, летаргия, сонливость, рвота, трудности с засыпанием и непрерывный плач, что могло потребовать более продолжительную госпитализацию.

Данные наблюдений указывают на повышенный риск (менее чем двукратный) послеродового кровотечения после приема СИОЗС в течение месяца до рождения ребенка (см. разделы 4.4., 4.8.).

Лактация

Флувоксамин проникает в грудное молоко в небольших количествах. В связи с этим препарат не должен применяться в период грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности у животных показали, что флувоксамин влияет на репродуктивную функцию самцов и самок, повышает риск внутриутробной

гибели плода и снижает массу тела плода в дозах, превышающих максимальные рекомендованные для человека дозы в 2 раза. Кроме того, наблюдалось повышение частоты перинатальной смертности детенышей в пре- и постнатальных исследованиях. Значимость этих данных для человека неизвестна.

Флувоксамин не следует назначать пациентам, которые планируют беременность, за исключением случаев, когда клиническое состояние пациента требует назначения флувоксамина.

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

Флувоксамин, назначавшийся здоровым добровольцам в дозах до 150 мг, не влиял или оказывал незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В то же время имеются сообщения о сонливости, отмечавшейся во время лечения флувоксамином. В связи с этим, рекомендуется проявлять осторожность до окончательного определения индивидуального ответа на препарат.

4.8. Нежелательные реакции

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований, с частотой, указанной ниже, зачастую были связаны с заболеванием, а не с проводимым лечением.

Оценка частоты: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота не известна (не может быть определена на основании полученных данных).

Система органов и классов	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Эндокринные нарушения				гиперпролактинемия, синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона.
Нарушения метаболизма и питания	анорексия			гипонатриемия, уменьшение массы тела, увеличение массы тела.
Психические нарушения		галлюцинации, состояние спутанного сознания, агрессивность	мания	суицидальное мышление, суицидальное поведение (см. раздел 4.4).
Нарушения со стороны нервной системы	тревога, повышенная возбудимость, беспокойство,	экстрапирамидные нарушения, атаксия	судороги	серотониновый синдром, состояния подобные злокачественному

	бессонница, сонливость, тремор, головная боль, головокружение			нейролептическому синдрому (совокупность симптомов, таких как гипертермия, ригидность мышц, миоклонус, лабильность автономной нервной системы с возможными быстрыми изменениями жизненно важных параметров, изменение психического статуса, включая спутанность сознания, раздражительность, крайнее возбуждение, доходящее до делирия и комы), акатизия/ психомоторное возбуждение, парестезия, дисгевзия
Нарушения со стороны органа зрения				глаукома, мидриаз.
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения/ тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов		ортостатическая гипотензия		кровотечения (например, желудочно- кишечное кровотечение, гинекологическое кровотечение, экхимоз, пурпура)
Желудочно- кишечные нарушения	боль в животе, запор, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота*, рвота.			
Нарушения со стороны печени и желчевывода щих путей			нарушение функции печени	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	повышенное потоотделение	кожные реакции гиперчувстви- тельности (включая ангионевротиче- ский отек, сыпь, зуд,);	реакции фоточувстви- тельности.	

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		артралгия, миалгия;		переломы костей**
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				нарушения мочеиспускания (включая задержку мочи, недержание мочи, поллакиурию, ноктурию и энурез).
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		нарушение (задержка) эякуляции	галакторея	аноргазмия, менструальные нарушения (такие как аменорея, гипоменорея, метроррагия, меноррагия). Послеродовое кровотечение***
Общие нарушения и реакции в месте введения:	астения, недомогание			синдром «отмены» препарата, включая синдром «отмены» у новорожденных, чьи матери принимали флувоксамин на поздних сроках беременности.

*Тошнота, иногда сопровождаемая рвотой, является наиболее часто наблюдаемым побочным эффектом, связанным с лечением флувоксамин. Частота проявления, как правило, уменьшается в течение первых двух недель применения препарата.

**Эпидемиологические исследования, выполненные главным образом с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше, показали повышение риска переломов костей у пациентов, получавших СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм повышения риска неизвестен.

***Данное явление было зарегистрировано для терапевтического класса СИОЗС (см. раздел 4.4. и раздел 4.6.).

Синдром «отмены» после прекращения применения флувоксамин

Прекращение применения флувоксамин (особенно резкое) часто приводит к развитию синдрома отмены. Наиболее частые симптомы, отмеченные в случае отмены препарата: головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезии, зрительное расстройство и ощущение удара током), нарушения засыпания (включая бессонницу и яркие сновидения) возбуждение, раздражительность, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, головная боль, тошнота и/или рвота, диарея, потливость, ощущение сердцебиения, тремор и тревога (см. раздел 4.4).

Большинство этих симптомов имеют слабо или умеренно выраженный характер и купируются самостоятельно, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или длительными. По этой причине, если лечение флувоксамин больше не

требуется, рекомендуется постепенно снижать дозу (до полной отмены препарата) (см. раздел 4.2 и раздел 4.4).

Дети

Во время 10-недельного плацебо-контролируемого исследования у детей и подростков с ОКР неблагоприятные явления, такие как бессонница, астения, повышенная возбудимость, гиперкинезия, сонливость и диспепсия чаще проявлялись у пациентов, получавших препарат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Серьезные неблагоприятные явления в этом исследовании, включали повышенную возбудимость и гипоманию.

Судороги у детей и подростков были зарегистрированы вне клинических исследований.

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 (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

К наиболее характерным симптомам относятся желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота и диарея), сонливость и головокружение. Кроме того, имеются сообщения о нарушениях сердечной деятельности (тахикардия, брадикардия, артериальная гипотензия), нарушениях функции печени, судорогах и коме.

Флувоксамин имеет большую широту терапевтической дозы в отношении безопасности передозировки. С момента выпуска на рынок сообщения о случаях смерти, приписанные передозировке только флувоксamiном, отмечались крайне редко. Наивысшая зарегистрированная доза флувоксamiна, принятая одним пациентом, составила 12 г. Этот пациент был полностью излечен. Более серьезные осложнения наблюдались в

случаях преднамеренной передозировки флувоксамина в сочетании с другими препаратами.

Лечение

Специфического антидота флувоксамина не существует. При передозировке рекомендуется промывание желудка, которое должно проводиться как можно раньше после приема препарата, а также симптоматическое лечение. Кроме того, рекомендуется многократный прием активированного угля, при необходимости назначение осмотических слабительных. Форсированный диурез или диализ не эффективны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N06AB08

Механизм действия

Исследования по связыванию с рецепторами показали, что флувоксамин является мощным ингибитором обратного захвата серотонина как *in vitro*, так и *in vivo* с минимальным сродством к серотониновым рецепторам. Его способность связываться с α - и β -адренорецепторами, гистаминовыми, м-холино- или дофаминовыми рецепторами незначительная.

Флувоксамин обладает высоким сродством к σ_1 -рецепторам, действуя как их агонист.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приёма внутрь флувоксамин полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации флувоксамина в плазме крови отмечаются через 3–8 часов после приема. Абсолютная биодоступность составляет 53 % после первичного метаболизма в печени. Одновременный прием флувоксамина с пищей не влияет на фармакокинетику.

Распределение

Связывание флувоксамина с белками плазмы составляет 80 % (*in vitro*). Объем распределения – 25 л/кг.

Биотрансформация

Метаболизм флувоксамина происходит, главным образом, в печени. Хотя изофермент 2D6 цитохрома P 450 является основным в метаболизме флувоксамина, концентрация препарата в плазме крови у лиц со сниженной функцией этого изофермента незначительно выше, чем у лиц с нормальным метаболизмом.

Флувоксамин подвергается биотрансформации в печени (главным образом, путем окислительного деметилирования), по меньшей мере, до девяти метаболитов, которые выводятся через почки. Два главных метаболита обладают незначительной фармакологической активностью. Прочие метаболиты, вероятно, фармакологически неактивны.

Флувоксамин значительно ингибирует цитохром P450 1A2 и P450 2C19, умеренно ингибирует цитохромы P450 2C9, P450 2D6 и P450 3A4.

Фармакокинетика однократной дозы флувоксамина линейна. Равновесная концентрация флувоксамина выше, чем концентрация однократной дозы, и данная непропорциональность более выражена при более высоких суточных дозах.

Элиминация

Средний период полувыведения из плазмы крови, составляющий для однократной дозы 13–15 часов, несколько увеличивается при многократном приёме (17–22 часа), а равновесная концентрация в плазме крови, как правило, достигается в течение 10–14 дней.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика флувоксамина одинакова у здоровых людей, пожилых и пациентов с почечной недостаточностью. Метаболизм флувоксамина снижен у пациентов с заболеваниями печени.

Дети

Равновесная концентрация флувоксамина в плазме вдвое выше у детей (в возрасте 6–11 лет), чем у подростков (в возрасте 12–17 лет). Концентрации препарата в плазме крови у подростков сходны с концентрациями у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Флувоксамин Кроно, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Крахмал кукурузный;

Крахмал кукурузный прежелатинизированный;

Кремния диоксид коллоидный;

Магния стеарат;

Повидон К-30;

Целлюлоза микrokристаллическая (тип 101);

Готовая пленочная оболочка белая, в том числе:

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза);

макрогол (полиэтиленгликоль);

тальк;

титана диоксид.

Флувоксамин Кроно, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Крахмал кукурузный;

Крахмал кукурузный прежелатинизированный;

Кремния диоксид коллоидный;

Магния стеарат;

Повидон К-30;

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101);

Готовая пленочная оболочка белая, в том числе:

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза);

макрогол (полиэтиленгликоль);

тальк;

титана диоксид.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Дозировка 50 мг.

По 10, 15 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 15, 30 или 60 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления или полиэтилентерефталата, укупоренную крышкой из полиэтилена (25 % ПЭНД + 75 % ПЭВД или низкого давления) или полипропилена.

По 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток, или по 1 контурной ячейковой упаковке по 30 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Дозировка 100 мг.

По 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 15, 30 или 60 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления или полиэтилентерефталата, укупоренную крышкой из полиэтилена (25 % ПЭНД + 75 % ПЭВД или низкого давления) или полипропилена.

По 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Кронофарм»

109235, г. Москва, вн. тер. муниципальный округ Печатники, ул. 1-я Курьяновская, д.34 стр. 1.

Тел. +7 (495) 136-26-40;

Е-mail: info@kronopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54 или по телефону 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа)

или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007586)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 08 ноября 2024.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.11.2024 № 24464
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Флувоксамин Кроно доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.