

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Флувоксамин Фармасинтез, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Флувоксамин Фармасинтез, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флувоксамин.

Флувоксамин Фармасинтез, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг флувоксамина (в виде флувоксамина малеата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол, натрий (см. раздел 4.4).

Флувоксамин Фармасинтез, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг флувоксамина (в виде флувоксамина малеата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Флувоксамин Фармасинтез, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглой формы, двояковыпуклые, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Флувоксамин Фармасинтез, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, капсуловидной формы, двояковыпуклые, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Флувоксамин Фармасинтез показан к применению:

- у взрослых от 18 лет для лечения депрессии различного генеза.
- у взрослых и детей в возрасте от 8 лет для лечения обсессивно-компульсивных расстройств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Депрессии

Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 50 мг 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 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), лечение антидепрессантами следует продолжать, по крайней мере, в течение 6-ти месяцев ремиссии после депрессивного эпизода. Для профилактики рецидивов депрессии рекомендуется принимать по 100 мг препарата один раз в день, ежедневно.

Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР)

Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 50 мг препарата в день в течение 3–4 дней. Эффективная суточная доза составляет, как правило, от 100 мг 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-ти 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 больных, хорошо ответивших на фармакотерапию. Долгосрочная эффективность (более 24 недель) не была подтверждена.

Синдром «отмены» после прекращения применения флувоксамина

Необходимо избегать резкой отмены препарата. При прекращении лечения флувоксамином следует постепенно снижать дозу в течение минимум 1–2-х недель для снижения риска синдрома «отмены» (см. разделы 4.8 и 4.4). 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или печени

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

Дети

Депрессии

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

Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР)

Дети старше 8 лет и подростки

У детей старше 8 лет и подростков 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. 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

Таблетки следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая водой. Таблетка может быть разделена на две равные части.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к флувоксамину малеату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с тизанидином и ингибиторами моноаминоксидазы (ингибиторы МАО).

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, одну неделю.

- Одновременный прием с препаратами пимозид и рамелтеон (см. раздел 4.5).
- Возраст до 18 лет при депрессии различного генеза; возраст 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, период грудного вскармливания.

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.

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 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, и такие 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 Флувоксамин Фармасинтез должен быть отменен.

Расстройства 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 Фармасинтез 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 спутанность сознания, раздражительность, крайнее возбуждение, доходящее до делирия или комы – в таких случаях лечение флувоксамином должно быть прекращено и должно быть 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 исчезает, как правило, 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 получающих 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, 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 флувоксином. Наиболее частые симптомы, отмеченные в случае отмены препарата: головокружение, нарушения чувствительности

(включая парестезии, зрительное расстройство и ощущение ударом током), нарушения сна (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 имеет слабо или умеренно выраженный характер и купируется самостоятельно, однако у некоторых пациентов симптомы 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 применять у пациентов с манией/гипоманией в анамнезе. При развитии у пациента маниакальной фазы следует прекратить применение флувоксамина.

Сексуальная дисфункция

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

Вспомогательные вещества

Препарат Флувоксамин Фармасинтез содержит маннитол, который может оказывать слабое слабительное действие.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку 50 мг и 100 мг, то есть по сути не содержит натрия.

Дети

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, созревания, когнитивного и поведенческого развития, отсутствуют.

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, медленнее выводятся и могут иметь более высокие концентрации в плазме крови, в случае одновременного применения с флувоксамином. 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 значимо для препаратов, которые имеют узкий терапевтический диапазон.

Рамелтеон

При приеме флувоксамина два раза в день по 100 мг в течение 3 дней перед одновременным применением рамелтеона 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 диапазоном

Пациенты, одновременно принимающие флувоксамин и препараты с узким терапевтическим диапазоном, подвергающиеся метаболизму исключительно или комбинацией изоферментов 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 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, и когда 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/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, 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 больных, 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 непрямых 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 селективных ингибиторов обратного захвата серотонина 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, тошнота, трудности с засыпанием и непрерывный плач, что может потребовать более продолжительной госпитализации.

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.

Лактация

Флувоксамин проникает в грудное молоко в небольших количествах. В связи с этим, препарат не должен применяться в период кормления грудью.

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 дозы для человека приблизительно в 2 раза. Кроме того, наблюдалось повышение частоты перинатальной смертности щенков 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 к вождению автомобилем и управление машинами. 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

Резюме профиля безопасности

Некоторые побочные эффекты, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований, зачастую были связаны с заболеванием, а не с проводимым лечением препаратом флувоксамином.

Табличное резюме нежелательных реакций (НР)

Все реакции распределены по системам органов и частоте развития: 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 ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения встречаемости.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Частота неизвестна	кровотечения (например, желудочно-кишечные кровотечения, гинекологические кровотечения, экхимоз, пурпура)
<i>Эндокринные нарушения</i>	Частота неизвестна	гиперпролактинемия, синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Часто	анорексия
	Частота неизвестна	гипонатриемия, уменьшение массы тела, увеличение массы тела

<i>Психические нарушения</i>	Нечасто	галлюцинации, состояние спутанного сознания, агрессивность
	Редко	мания
	Частота неизвестна	суицидальное мышление, суицидальное поведение (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	тревога, повышенная возбудимость, беспокойство, бессонница, сонливость, тремор, головная боль, головокружение
	Нечасто	экстрапирамидные нарушения, атаксия
	Редко	судороги
	Частота неизвестна	серотониновый синдром, состояния подобные злокачественному нейрорептическому 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, достигающее до делирия и комы), акатизия/психомоторное возбуждение, парестезия, дисгевзия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Частота неизвестна	глаукома, мидриаз
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Часто	ощущение сердцебиения/тахикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	ортостатическая гипотензия
	Частота неизвестна	послеродовое кровотечение***

Желудочно-кишечные нарушения	Часто	боль в животе, запор, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота*, рвота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	нарушение функции (повышение активности «печеночных» ферментов)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	повышенное потоотделение
	Нечасто	кожные реакции гиперчувствительности (включая сыпь, зуд, ангионевротический отек)
	Редко	реакции фоточувствительности
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	артралгия, миалгия
	Частота неизвестна	переломы костей**
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	нарушения мочеиспускания (включая задержку мочи, недержание мочи, поллакиурию, ноктурию и энурез)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	нарушение (задержка) эякуляции
	Редко	галакторея
	Частота неизвестна	аноргазмия, менструальные нарушения (такие как аменорея, гипоменорея, метроррагия, меноррагия)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	астения, недомогание
	Частота неизвестна	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 флувоксином. 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 нежелательное явление зарегистрировано как класс-эффект для препаратов СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел 4.6).

Синдром «отмены» после прекращения применения флувоксамина

Прекращение применения флувоксамина (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 тока), нарушения сна (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 флувоксамином больше не требуется, рекомендуется постепенно снижать дозу до полной отмены препарата (см. разделы 4.2 и 4.4).

Дети

В ходе 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, стр. 1

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб. 187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: 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 флувоксамином, отмечались крайне редко. Наивысшая зарегистрированная доза флувоксамина, 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 неэффективны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N06AB08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 в терапевтических дозах 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 ненамного выше, чем у лиц с нормальным метаболизмом.

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. 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.

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

Маннитол

Крахмал кукурузный

Крахмал прежелатинизированный

Натрия стеарилфумарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза Е15

Макрогол 6000

Тальк

Кальция карбонат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению

помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес: 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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