

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

Флувоксамин-СЗ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Флувоксамин-СЗ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флувоксамин.

Флувоксамин-СЗ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Флувоксамин-СЗ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета с риской на одной стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

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

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

- депрессиях различного генеза;
- обсессивно-компульсивных расстройствах.

Препарат Флувоксамин-СЗ показан к применению у детей в возрасте от 8 лет и подростков при:

- обсессивно-компульсивных расстройствах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Перед началом применения препарата Флувоксамин-СЗ следует обсудить с пациентами стратегию прекращения применения препарата, чтобы минимизировать «синдром отмены» (см. раздел 4.4.).

Режим дозирования

Взрослые

Депрессии

Рекомендуемая начальная доза для взрослых – 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 Всемирной организации здравоохранения (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 препарата Флувоксамин-СЗ 1 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 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 флувоксamiном следует пересмотреть. До сих пор не было организовано системных исследований, которые могли бы ответить на вопрос о том, как долго может проводиться лечение флувоксamiном, однако обсессивно-компульсивные расстройства носят хронический характер, и поэтому можно считать целесообразным продление лечения флувоксamiном 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.

Синдром отмены после прекращения применения флувоксamiна

Необходимо избегать резкой отмены препарата. При прекращении лечения флувоксamiном следует постепенно снижать дозу в течение минимум 1–2 недель для снижения риска синдрома отмены (см. разделы 4.4. и 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени/почек

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

Дети

Депрессии

Из-за отсутствия клинического опыта флувоксамин противопоказан к применению для лечения депрессий у детей до 18 лет.

Обсессивно-компульсивные расстройства

Дети старше 8 лет и подростки

У детей старше 8 лет и подростков данные по применению в дозе более 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 недель ограничены. Начальная доза для детей старше 8 лет и подростков составляет 25 мг/сут на 1 прием, предпочтительно перед сном. Дозу следует повышать на 25 мг с учетом переносимости 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 2 дозы неодинаковы, большую дозу следует принять перед сном.

Способ применения

Таблетки препарата Флувоксамин-СЗ следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая водой. Таблетку можно разделить на равные дозы.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к флувоксамину или к любому из вспомогательных веществ, 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 любыми ингибиторами 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, период грудного вскармливания.

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.

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.

Пациенты пожилого возраста

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

пациентов пожилого возраста 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 сопровождающихся соответствующими клиническими симптомами, в таких случаях препарат Флувоксамин-СЗ 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-СЗ должно быть прекращено, если возникают эпилептические приступы или их частота увеличивается.

Описаны редкие случаи развития серотонинового синдрома или состояния, подобного злокачественному нейролептическому синдрому (ЗНС), которые могут быть связаны с приемом флувоксамина, особенно в комбинации с другими серотонинергическими и/или нейролептическими 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 СИОЗС, в редких случаях возможно появление гипонатриемии, обратимой после отмены флувоксамина. Некоторые случаи были вызваны синдромом недостаточной секреции антидиуретического гормона. В основном эти случаи наблюдались у пациентов пожилого возраста.

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. Эта нежелательная реакция, как правило, исчезает в течение первых 2-х недель лечения.

Нарушение со стороны органа зрения

Сообщалось о случаях развития мидриаза при применении 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 СИОЗС. Необходимо проявлять осторожность при назначении этих лекарственных средств у пациентов пожилого возраста и пациентов, одновременно получающих препараты, действующие на тромбоцитарную функцию (например, атипичные антипсихотические средства и фенотиазины, многие трициклические антидепрессанты, ацетилсалициловая кислота, 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).

Прием лекарственных препаратов групп СИОЗС, СИОЗСН может повышать риск развития 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, отмеченные в случае отмены препарата: головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезии, зрительное расстройство и ощущение удара 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 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 применять 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 прекращения приема СИОЗС.

Вспомогательные вещества

Препарат Флувоксамин-СЗ содержит лактозу безводную (лактопресс безводный) (сахар молочный). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

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

Препарат Флувоксамин-СЗ содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть практически не содержит натрия.

Дети

Флувоксамин не должен применяться для лечения детей и подростков до 18 лет, за исключением пациентов с обсессивно-компульсивными расстройствами. 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 биотрансформацию препаратов, которые биотрансформируются 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 степени биотрансформируются 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 нежелательных реакций, а также коррекция дозы этих препаратов при необходимости. Это особенно значимо для препаратов, которые имеют узкий терапевтический индекс.

Рамелтеон

При приеме флувоксамина 2 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 биотрансформации 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 пимозиды и его известную способность к

удлинению интервала QT, совместное применение пимозиды 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 биотрансформируются изоферментом цитохрома P450 1A2. В связи с этим, если начато лечение флувоксином, должно быть рассмотрено снижение дозы этих препаратов.

Бензодиазепины

При одновременном применении с флувоксином бензодиазепинов, подвергающихся окислительному метаболизму, таких как триазолам, мидазолам, алпразолам и диазепам, возможно повышение их концентрации в плазме крови. 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 крови, таким образом, увеличивая риск развития передозировки. В таких случаях рекомендуется контроль концентрации ропинирола или, в случае необходимости, снижение его дозы на период лечения флувоксином и после прекращения его применения.

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

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

Случаи увеличения частоты нежелательных реакций

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

Во время приема флувоксамина концентрация кофеина в плазме крови 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 флувоксином 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 крови.

Почечная экскреция

Флувоксамин не оказывает влияния на концентрацию атенолола в плазме крови.

Фармакодинамические взаимодействия

В случае одновременного применения флувоксамина с серотонинергическими препаратами (такими как триптаны, трамадол, бупренорфин, бупренорфин/налоксон, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) 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 непрямых антикоагулянтов и флувоксамина может увеличиться риск развития геморрагий. Такие пациенты должны находиться под наблюдением врача.

Как и при применении других психотропных препаратов, пациентам во время лечения флувоксамином 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 3 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 (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 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 дозы для человека приблизительно 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 в дозе до 150 мг не влияет или оказывает 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

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Все нежелательные реакции распределены по системам органов и частоте развития: 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 неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Эндокринные нарушения	частота неизвестна	гиперпролактинемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
Нарушения метаболизма и питания	часто	анорексия
	частота неизвестна	гипонатриемия, увеличение массы тела, уменьшение массы тела,
Психические нарушения	нечасто	галлюцинации, состояние спутанного сознания, агрессивность
	редко	мания
	частота неизвестна	суицидальное мышление, суицидальное поведение
Нарушения со стороны нервной системы	часто	тревога, повышенная возбудимость, беспокойство, бессонница, сонливость, тремор, головная боль, головокружение
	нечасто	экстрапирамидные нарушения, атаксия
	редко	судороги
	частота неизвестна	серотониновый синдром, состояния подобные ЗНС (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	частота неизвестна	глаукома, мидриаз
Нарушения со стороны сердца	часто	ощущение сердцебиения/тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	ортостатическая гипотензия
	частота неизвестна	кровотечения (например, желудочно-кишечное кровотечение, гинекологическое кровотечение, экхимоз, пурпура)
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 печени

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	повышенное потоотделение
	нечасто	кожные реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек, сыпь, зуд)
	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, никтурию 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), послеродовое кровотечение***
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 наблюдаемой нежелательной реакцией, связанной с лечением флувоксамином. Частота проявления, как правило, уменьшается в течение первых 2-х недель применения препарата.

** Эпидемиологические исследования, выполненные, главным образом, с участием пациентов в возрасте ≥ 50 лет, 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 групп СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел 4.6.).

Описание отдельных нежелательных реакций

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 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 4.4.).

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 обсессивно-компульсивными расстройствами нежелательные реакции, такие как бессонница, астения, повышенная возбудимость, гиперкинезия, сонливость и диспепсия чаще проявлялись у пациентов, получавших препарат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Серьезные нежелательные реакции 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://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 широкий терапевтический индекс в отношении риска 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 флувоксамином 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 сорбентов (например, 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

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 $\sigma 1$ -рецепторам, действуя как их агонист.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема 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 первичной биотрансформации в печени. Одновременный прием флувоксамина с пищей не влияет на фармакокинетику.

Распределение

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

Биотрансформация

Биотрансформация флувоксамина происходит главным образом в печени. Хотя изофермент 2D6 цитохрома P450 является основным в биотрансформации флувоксамина, концентрация флувоксамина в плазме крови у лиц со сниженной функцией этого изофермента ненамного 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.

Элиминация

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

Линейность/нелинейность

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, у лиц пожилого возраста или пациентов с почечной недостаточностью. Биотрансформация флувоксамина снижена у пациентов с заболеваниями печени.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

маннитол

лактоза безводная (лактопресс безводный) (сахар молочный)

крахмал кукурузный

крахмал прежелатинизированный

кремния диоксид коллоидный (аэросил)

натрия стеарилфумарат

Оболочка таблетки

спирт поливиниловый

полисорбат-80 (твин-80)

тальк

титана диоксид Е 171

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с натяжными крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Каждый флакон, 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

тел/факс: +7(495) 137-80-22

электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмоловское, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

тел/факс: +7 (812) 309-21-77

электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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