

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ФЕВАРИН®/ FEVARIN®

Торговое название: Феварин®

Международное непатентованное название: флувоксамин.



Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Таблетки «50 мг»:

активное вещество: флувоксамина малеат - 50 мг;

вспомогательные вещества: маннитол - 151.5 мг, крахмал кукурузный - 40.0 мг, крахмал прежелатинизированный - 6.0 мг, натрия стеарилфумарат - 1.75 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 0.75 мг;

состав оболочки: Опадрай белый 03F28509 [гипромеллоза - 4.1 мг, макрогол 6000 - 1.5 мг, тальк - 0.3 мг, титана диоксид (E171) - 1.5 мг] - 7.4 мг.

Таблетки «100 мг»:

активное вещество: флувоксамина малеат - 100 мг;

вспомогательные вещества: маннитол - 303.0 мг, крахмал кукурузный - 80.0 мг, крахмал прежелатинизированный - 12.0 мг, натрия стеарилфумарат - 3.5 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 1.5 мг;

состав оболочки: Опадрай белый 03F28509 [гипромеллоза - 5.6 мг, макрогол 6000 - 2.0 мг, тальк - 0.4 мг, титана диоксид (E171) - 2.1 мг] - 10.1 мг.

Описание:

Таблетки «50 мг»:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета, с риской и гравировкой 291 с обеих сторон от риски на одной стороне, без гравировки на другой стороне.

Таблетку можно разделить на две равные части.

Таблетки «100 мг»:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальные, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета, с риской и гравировкой 313 с обеих сторон от риски на одной стороне, без гравировки на другой стороне.

Таблетку можно разделить на две равные части.

Код АТХ: N06AB08

Фармакотерапевтическая группа: Антидепрессанты. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Считается, что механизм действия флувоксамина связан с селективным ингибированием обратного захвата серотонина нейронами головного мозга и характеризуется минимальным влиянием на адренергическую систему: обладает слабой способностью связываться с альфа-адренергическими, бета-адренергическими рецепторами, а также м-холинорецепторами, гистаминовыми, мускариновыми, допаминовыми и серотониновыми рецепторами.

В ходе клинического плацебо-контролируемого исследования у 120 пациентов с обсессивно-компульсивными расстройствами, в возрасте от 8 до 17 лет, статистически значимое

7366 - 2019

улучшение наблюдалось среди общего числа пациентов в течение 10 недель в пользу флувоксамина. Дополнительный анализ в подгруппе показал улучшение по шкале Йеля-Брауна у детей, в то время как у подростков этот эффект не наблюдался. Средняя доза флувоксамина составляла 158 мг и 168 мг в сутки, соответственно.

Зависимость «доза-ответ»

Официальные клинические испытания для оценки дозозависимого эффекта флувоксамина не проводились. Однако, клинический опыт показывает, что увеличение дозы может быть полезным для некоторых пациентов.

Фармакокинетика

Всасывание

Флувоксамин полностью всасывается после приема внутрь. Максимальные концентрации в плазме крови наблюдаются в течение 3-8 часов после приема. Средняя абсолютная биодоступность – 53% после первичного метаболизма в печени.

Прием пищи на фармакокинетику флувоксамина не влияет.

In vitro 80% флувоксамина связывается с белками плазмы. Объем распределения у человека составляет 25 л/кг.

Метаболизм

Флувоксамин подвергается значительному метаболизму в печени. Хотя CYP2D6 – основной изофермент в метаболизме флувоксамина *in vitro*, концентрации препарата в плазме крови у лиц со сниженной функцией этого изофермента (CYP2D6) не намного выше, чем у лиц с нормальным метаболизмом.

Средний период полувыведения составляет приблизительно 13-15 часов после однократного приема и немного дольше (17-22 часа) при многократном приеме. Стабильный уровень концентрации в плазме обычно достигается в течение 10-14 дней. Флувоксамин подвергается значительной биотрансформации в печени, главным образом, через окислительную деметилизацию, по крайней мере, в девять метаболитов, которые затем выводятся почками. Два главных метаболита показали незначительную фармакологическую активность. Другие метаболиты, вероятно, не являются фармакологически активными. Флувоксамин – мощный ингибитор CYP1A2 и CYP2C19 и умеренный ингибитор CYP2C9, CYP3A4 и CYP2D6.

Флувоксамин показывает линейную фармакокинетику однократной дозы. Стабильные концентрации в плазме выше, чем рассчитанные данные для однократной дозы, и это непропорциональное увеличение является более выраженным при более высоких суточных дозах.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика флувоксамина схожа у здоровых взрослых, пожилых пациентов и пациентов с почечной недостаточностью. Метаболизм флувоксамина нарушается у пациентов с заболеваниями печени.

Устойчивые плазменные концентрации флувоксамина были вдвое выше у детей (в возрасте 6-11 лет), чем у подростков (в возрасте 12-17 лет). Концентрации препарата в плазме крови подростков сходны с таковыми у взрослых.

Данные доклинической безопасности

Канцерогенность и мутагенность

Доказательства канцерогенного или мутагенного действия флувоксамина отсутствуют.

Фертильность и репродуктивная токсичность.

Результаты исследования на животных показали, что флувоксамин снижает мужскую и женскую фертильность, снижает индекс фертильности и уменьшает количество сперматозоидов, а также приводит к увеличению массы яичников при более длительном времени воздействия препарата, чем у человека. Побочные эффекты наблюдались при времени воздействия препарата в два раза превышающем время воздействия при приеме максимальной терапевтической дозы. Поскольку разница между временем воздействия препарата на

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

уровне NOAEL (*уровень отсутствия нежелательных явлений*) в исследованиях репродуктивности и временем воздействия при использовании максимальной терапевтической дозы практически отсутствует, риск использования препарата для пациента не может быть исключен.

Исследования репродуктивной токсичности на крысах показали, что флувоксамин оказывает эмбриотоксическое воздействие (приводит к увеличению эмбриофетальной смертности [резорбции], увеличению частоты развития аномалий органов зрения плода [нарушению структуры сетчатой оболочки глаза], снижению массы плода и задержке окостенения. При этом воздействие препарата на массу плода и формирование костной структуры могут быть вторичными симптомами интоксикации организма матери (уменьшение веса тела и прибавка в весе матери)).

Кроме того, в перинатальных и постнатальных исследованиях наблюдалось увеличение перинатальной смертности потомства.

Безопасный уровень репродуктивной токсичности неизвестен.

Физическая и психическая зависимость

Исследования возможного развития потенциального злоупотребления, переносимости или физической зависимости были изучены на модели приматов. В результате исследований зависимости обнаружено не было.

Показания к применению:

- большой депрессивный эпизод;
- обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР).

Способ применения и дозировка

Депрессия

Взрослые

Рекомендованная доза составляет 100 мг в день. Лечение начинают с дозы 50 мг или 100 мг (однократно, вечером). При необходимости режим дозирования должен быть пересмотрен и откорректирован в течение первых 3 - 4 недель лечения и в ходе дальнейшего лечения, если это клинически оправдано. Так как существует повышенный риск возникновения нежелательных эффектов при приеме высоких доз препарата, а также в случае недостаточного действия его после нескольких недель приема, некоторым пациентам показано постепенное повышение дозы до максимальной суточной, составляющей 300 мг (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакодинамика»).

Однократно может назначаться доза 150 мг (максимальная разовая доза), которую предпочтительно принимать вечером. Если суточная доза превышает 150 мг, рекомендуется разделить ее на 2 или 3 приема. Подбор эффективной дозы должен осуществляться с осторожностью в индивидуальном порядке и устанавливаться таким образом, чтобы составлять для пациента минимальную эффективную дозу.

Период лечения пациентов, страдающих от депрессии, должен быть достаточным, чтобы обеспечить исчезновение симптомов (не менее 6 месяцев).

Дети и подростки

Флувоксамин не рекомендован к применению у детей и подростков до 18 лет, страдающих от депрессии (см. раздел «Меры предосторожности»).

Обсессивно-компульсивные расстройства

Взрослые

Рекомендованная доза составляет от 100 до 300 мг в день. Начальная доза составляет 50 мг в день. Так как существует повышенный риск возникновения нежелательных эффектов при приеме высоких доз препарата, а также в случае недостаточного действия его после нескольких недель приема, некоторым пациентам показано постепенное повышение дозы до максимальной суточной, составляющей 300 мг (см. раздел «Фармакологические свойства»).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Фармакодинамика»). Дозы до 150 мг можно принимать однократно в сутки, желателно вечером. Суточные дозы, превышающие 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.

Эффективность при долгосрочном применении (более 24 недель) для лечения пациентов с обсессивно-компульсивными расстройствами (ОКР) не продемонстрирована.

Дети старше 8 лет и подростки

Детям старше 8 лет и подросткам рекомендуется ограничения в дозировке до 100 мг в день в два приема, в течение 10 недель. Начальная доза составляет 25 мг. Дозу следует повышать в падающем режиме на 25 мг каждые 4-7 дней, до достижения минимальной эффективной дозы. Максимальная суточная доза у детей не должна превышать 200 мг (см. раздел «Фармакологические свойства»). Если суточная доза превышает 50 мг, рекомендуется разделить ее на два приема. Если суточная доза делится на неравные однократные дозы, то большую дозу нужно принимать перед сном.

После прекращения применения флувоксамина может наблюдаться синдром «отмены».

Необходимо избегать резкой отмены препарата. При прекращении лечения флувоксамином, следует постепенно снижать дозу в течение, по меньшей мере, двух недель, для снижения риска синдрома «отмены» (см. разделы «Меры предосторожности» и «Побочное действие»). В случае возникновения подобных 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, но в более медленном темпе.

Лечение пациентов с печеночной или почечной недостаточностью

Пациенты с печеночной или почечной недостаточностью должны начинать лечение с низких доз и находиться под строгим врачебным контролем.

Способ применения

Таблетки флувоксамина следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая водой.

Побочное действие

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

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам с указанием частоты согласно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

| Системно-органый класс (MedDRA) | часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) | редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) | очень редко ($< 1/10000$) | частота неизвестна |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|--|
| Эндокринные нарушения | | | | | гиперпролактинемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона |

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

| Системно-органный класс (MedDRA) | часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) | редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) | очень редко ($< 1/10000$) | частота неизвестна |
|--------------------------------------|---|---|---------------------------------------|-----------------------------|--|
| Нарушения метаболизма и питания | анорексия | | | | гипонатриемия, повышение массы тела, снижение массы тела |
| Психические нарушения | | галлюцинации, состояние спутанного сознания, агрессивность | мания | | суицидальное мышление, суицидальное поведение |
| Нарушения со стороны нервной системы | тревога, повышенная возбудимость, беспокойство, бессонница, сонливость, тремор, головная боль, головокружение | экстрапиримидные расстройства, нарушение координации движений | судороги | | серотониновый синдром, злокачественный нейролептический синдром, акатизия/психомоторное возбуждение, парестезия, дисгевзия |
| Нарушения со стороны органа зрения | | | | | глаукома, мириаз |
| Нарушения со стороны сердца | ощущение сердцебиения/тахикардия | | | | |
| Нарушения со стороны сосудов | | ортостатическая гипотензия | | | геморрагии (например, желудочно-кишечные, гинекологические кровотечения, экхимоз, пурпура) |
| Желудочно-кишечные нарушения | боль в животе, запор, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота | | | | |

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

| Системно-органный класс (MedDRA) | часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) | редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) | очень редко ($< 1/10000$) | частота неизвестна |
|---|---------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------|---|
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | | | нарушение функции печени | | |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | гипергидроз, повышенное потоотделение | кожные реакции гиперчувствительности (включая сыпь, зуд, ангионевротический отек) | реакции фоточувствительности | | Синдром Стивенса-Джонсона***/токсический эпидермальный некролиз***, полиморфная эритема*** |
| 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, никтурию и энурез) |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | | нарушение (задержка) эякуляции | галакторея | | аноргазмия, менструальные нарушения (такие как аменорея, гипоменорея, метроррагия, меноррагия) |
| Общие нарушения | астения, недомогание | | | | синдром «отмены» препарата, включая синдром «отмены» у |

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

| Системно-органный класс (MedDRA) | часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) | редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) | очень редко ($< 1/10000$) | частота неизвестна |
|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|--|
| | | | | | новорожденных, чьи матери принимали флувоксамин на поздних сроках беременности |

Наиболее распространенными симптомами, о которых сообщалось во время лечения флувоксamiном, являются тошнота, иногда сопровождаемая рвотой. Этот побочный эффект обычно уменьшается в течение первых двух недель лечения.

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

***Предполагаемая частота нежелательных реакций, о которых сообщалось во время пострегистрационного наблюдения, но которые не наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

Во время лечения флувоксamiном или вскоре после его окончания, сообщалось о случаях суицидальных мыслей и суицидального поведения (см. раздел «Меры предосторожности»).

Синдром «отмены» после прекращения применения флувоксаминa.

Прекращение применения флувоксаминa (особенно резкое) часто приводит к развитию синдрома «отмены». Наиболее часто встречающимися реакциями являются: головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезии, нарушения зрения и ощущения удара током), нарушения сна (в том числе бессонница и яркие сновидения), возбуждение или беспокойство, раздражительность, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, тошнота и/или рвота, диарея, потливость, ощущение сердцебиения, тремор. Как правило, эти симптомы имеют легкую или умеренную интенсивность и спонтанно исчезают, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или длительными. Поэтому рекомендуется постепенно снижать дозы флувоксаминa, когда лечение больше не требуется (см. разделы «Способ применения и дозировка», «Меры предосторожности»).

Педиатрическая популяция

В десятидневном плацебо-контролируемом исследовании у детей и подростков с обсессивно-компульсивными расстройствами были отмечены следующие нежелательные реакции, проявляющиеся с более высокой частотой, чем в группе плацебо: бессонница, астения, возбуждение, гиперкинезия, сонливость и диспепсия. Серьезные побочные эффекты этого исследования включали возбуждение и гипоманию. Вне рамок клинических исследований у детей и подростков сообщалось о судорогах при применении флувоксаминa.

Сообщения о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза —

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Противопоказания

Лекарственное средство Феварин® противопоказано при одновременном приеме с тизанидином и ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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).

О необходимых мерах предосторожности в исключительных случаях совместного применения флувоксамина и линезолида см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

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

Препарат противопоказан для лечения пациентов с гиперчувствительностью к активному веществу или к любому из компонентов препарата.

Меры предосторожности

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение состояния

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждений и суицида (суицидальных поступков). Этот риск сохраняется до достижения значительной ремиссии. Так как клиническое улучшение наступает не ранее, чем через несколько недель лечения, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до достижения такого улучшения. Клинический опыт свидетельствует об увеличении риска суицида на ранних стадиях выздоровления.

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

Пациенты со связанными с суицидом событиями в анамнезе или демонстрирующие значительную степень суицидального мышления перед началом лечения, имеют больший риск суицидальных мыслей или суицидальных поступков и должны тщательно и постоянно наблюдаться во время лечения.

Педиатрическая популяция

Флувоксамин не должен применяться для лечения детей и подростков до 18 лет за исключением пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством. 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 необходимости принято решение о лечении, должно быть установлено тщательное наблюдение за пациентом на предмет возникновения суицидальных симптомов.

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

Пациенты молодого возраста (18 -24 года)

| |
|--|
| СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь |
|--|

7366 - 2019

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

Применение у пациентов 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 дозы препарата у пожилых пациентов должно всегда проводиться медленнее, чем у других пациентов, и с большей осторожностью.

Акатизия/психомоторное возбуждение

Развитие акатизии, связанной с приемом флувоксамина, характеризуется субъективно неприятным и мучительным беспокойством, и 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.

Печеночная или почечная недостаточность

Лечение у пациентов пожилого возраста, страдающих печеночной или почечной недостаточностью, следует начинать с низких доз и такие больные должны находиться под строгим врачебным контролем. В редких случаях лечение флувоксамином может приводить к повышению активности печеночных ферментов, которое чаще всего сопровождается соответствующими клиническими симптомами. В таких случаях лечение должно быть прекращено.

Нарушения со стороны нервной системы

Несмотря на то, что при изучении действия препарата у животных флувоксамин не выявил проконвульсивных свойств, необходимо проявлять осторожность при назначении препарата больным с судорожным синдромом в анамнезе. Следует избегать назначения флувоксамина пациентам с нестабильной эпилепсией, а пациенты со хорошо контролируемой эпилепсией должны находиться под строгим наблюдением. Лечение флувоксамином должно быть прекращено, если возникают эпилептические приступы или их частота увеличивается. Описаны редкие случаи развития серотонинового синдрома или состояния, подобного злокачественному нейролептическому синдрому, которые могут быть связаны с приемом флувоксамина, особенно в комбинации с другими серотонергическими и/или нейролептическими лекарственными средствами.

Поскольку эти синдромы могут привести к потенциально опасным для жизни состояниям, проявляющимся гипертермией, ригидностью мышц, миоклонией, дисфункцией вегетативной нервной системы с возможными быстрыми изменениями жизненно важных параметров, изменениями психического статуса, включая спутанность сознания, раздражительность, крайнюю агитацию, прогрессирующую в делирий или кому – в таких случаях лечение флувоксамином должно быть прекращено и должно быть начато соответствующее симптоматическое лечение.

| |
|--|
| СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь |
|--|

Совместное применение флувоксамина и линезолида, который является обратимым ингибитором MAO, допускается в исключительных случаях, под строгим и постоянным контролем лечащего врача и постоянном контроле артериального давления (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В случае появления симптомов лечение обоими препаратами должно быть прекращено.

Нарушения метаболизма и питания

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

Может быть нарушен контроль гликемии (т.е. гипергликемия, гипогликемия, снижение толерантности к глюкозе), особенно на ранних стадиях лечения. При назначении флувоксамина пациентам с сахарным диабетом в анамнезе может потребоваться коррекция дозы антидиабетических препаратов.

Нарушение со стороны органа зрения

Сообщалось о случаях развития мидриаза при применении СИОЗС, таких как флувоксамин. Поэтому флувоксамин следует назначать с осторожностью пациентам с повышенным внутриглазным давлением или пациентам с повышенным риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

Гематологические нарушения

Сообщалось о внутрикожных кровоизлияниях при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как экхимозы и пурпура, а также о других геморрагических проявлениях, таких как желудочно-кишечное кровотечение или гинекологическое кровотечение. Необходимо проявлять осторожность при назначении СИОЗС пациентам пожилого возраста и пациентам, которые одновременно получают препараты, действующие на тромбоцитарную функцию (например, атипичные антипсихотические средства и фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные средства) или препараты, увеличивающие риск развития кровотечений, а также у пациентов с кровотечениями в анамнезе или склонных к кровотечениям (например, с тромбоцитопенией или нарушением коагуляции).

Расстройства сердечной деятельности

Увеличение риска удлинения интервала QT/пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при комбинированной терапии флувоксамина с терфенадином или астемизолом или цизапридом, в связи с увеличением концентрации последних в плазме крови. Поэтому флувоксамин не следует назначать вместе с этими препаратами.

Учитывая отсутствие клинического опыта, следует соблюдать осторожность при назначении флувоксамина пациентам после перенесенного острого инфаркта миокарда.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Сообщалось о тяжелых кожных реакциях в результате применения флувоксамина, такие как сыпь или покраснения кожи, включая сыпь, которая изначально проявляется на конечностях, как правило, с обеих сторон тела, а затем распространяется по коже в виде концентрических кругов, образующих мишень (мультиформная эритема), генерализованную сыпь с волдырями и шелушением кожи, особенно вокруг рта, носа, глаз и половых органов (син-

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

дром Стивенса-Джонсона), обширное шелушение кожи (более 30% поверхности тела-токсический эпидермальный некролиз). Прекратите прием препарата и немедленно сообщите своему лечащему врачу о появлении данных симптомов.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

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

Реакции отмены при прекращении лечения флувоксамином

При резком прекращении приема флувоксамина часто развивается синдром «отмены» (см. раздел «Побочное действие»). В ходе клинических исследований побочные реакции при прекращении лечения наблюдались почти у 12% пациентов, принимавших флувоксамин; частота у пациентов, принимавших плацебо, такая же. Риск развития симптомов отмены зависит от нескольких факторов: длительность лечения, дозировка и скорость снижения дозы.

Наиболее частые симптомы, отмеченные в случае отмены препарата: головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезии, зрительное расстройство и ощущение ударом 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 «Побочное действие»).

В основном, эти симптомы 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, однако имеются очень редкие сообщения о появлении этих симптомов при непреднамеренном пропуске приема дозы препарата. Обычно эти симптомы проходят самостоятельно в течение 2 недель, в отдельных случаях – в течение двух-трех месяцев и более. По этой причине рекомендовано постепенно снижать дозу флувоксамина, в течение нескольких недель или месяцев перед полной отменой, в соответствии с состоянием пациента (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Психические расстройства

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

Сексуальная дисфункция

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)/ ингибиторы обратного захвата серотонина - норэпинефрина (СИОЗСН) могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции. Были сообщения о длительной сексуальной дисфункции, где симптомы продолжались, несмотря на прекращение терапии СИОЗС / СИОЗСН.

Ингибирование CYP 2C19

Поскольку CYP2 C19 метаболизирует клопидогрел в частично активный метаболит, использование флувоксамина, который ингибирует активность этого фермента, может привести к снижению уровня активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость этого взаимодействия не известна. В качестве меры предосторожности одновременный прием флувоксамина не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

Симптомы

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

К наиболее характерным симптомам относятся желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, 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 диапазон безопасности при передозировке. С момента выпуска на рынок сообщения о случаях смерти, связанные с передозировкой только флувоксамином, отмечались крайне редко. Максимальная зарегистрированная доза флувоксамина, принятая одним пациентом, составила 12 г. Данный случай передозировки завершился полным выздоровлением. Иногда наблюдались более серьезные осложнения 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 малоэффективны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ингибиторы МАО

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

Влияние флувоксамина на окислительный метаболизм других препаратов

Флувоксамин может ингибировать метаболизм препаратов, которые метаболизируются определенными изоэнзимами цитохрома P450 (CYP). В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показан мощный ингибирующий эффект флувоксамина на изоферменты CYP1A2 и CYP2C19, однако—изоферменты CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4 ингибируются в меньшей степени.

Препараты, которые в значительной мере метаболизируются этими изоферментами, в случае одновременного применения с флувоксамином могут иметь более высокие концентрации активного вещества и/или его метаболитов в плазме крови.

В случае пролекарств, которые активируются вышеупомянутым CYP, таких как клопидогрел, концентрации активного вещества или активного метаболита в плазме могут быть ниже в сочетании с флувоксамином. В качестве меры предосторожности одновременный прием флувоксамина и клопидогрела не рекомендуется. Сопутствующее лечение флувоксамином следует начинать или корректировать в самых низких рекомендуемых дозах. Концентрации в плазме, эффекты или побочные реакции препаратов, принимаемых совместно, должны контролироваться, и их дозировка, если необходимо, должна быть уменьшена. Это особенно важно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Препараты с узким терапевтическим диапазоном

Пациенты, одновременно принимающие флувоксамин и препараты с узким терапевтическим диапазоном, подвергающиеся метаболизму изоферментом цитохрома или комбинацией изоферментов цитохрома, которые ингибируются флувоксамином (такие как такрин, теofilлин, метадон, мексилетин, фенитоин, карбамазепин и циклоспорин), должны находиться под тщательным наблюдением. При необходимости рекомендуется коррекция дозы этих препаратов.

При одновременном применении флувоксамина сообщалось о повышении концентрации трициклических антидепрессантов в плазме (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.

При одновременном применении с флувоксамином бензодиазепинов, подвергающихся окислительному метаболизму, таких как триазолам, мидазолам, алпразолам и диазепам,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

возможно повышение их концентрации в плазме. Дозу этих бензодиазепинов следует уменьшить при одновременном приеме с флувоксамином.

При одновременном применении флувоксамина и ропинирола может повышаться концентрация ропинирола в плазме, таким образом, увеличивая риск развития передозировки. В таких случаях рекомендуется наблюдение за пациентом, а также, в случае необходимости, снижение дозы ропинирола как во время лечения флувоксамином, так и после его отмены. При взаимодействии флувоксамина с пропранололом отмечалось повышение концентраций пропранолола в плазме. В связи с этим возможна необходимость в снижении 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 лечения флувоксамином, если наблюдаются неблагоприятные эффекты кофеина, такие как тремор, ощущение сердцебиения, тошнота, беспокойство, бессонница.

Терфенадин, астемизол, цизаприд, силденафил: см. раздел «Меры предосторожности».

Флувоксамин не оказывает влияния на концентрацию дигоксина в плазме.

Флувоксамин не оказывает влияния на концентрацию атенолола в плазме.

Фармакодинамические взаимодействия

В случае одновременного применения флувоксамина с серотонинергическими препаратами (такими как триптаны, линезолид, трамадол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и препараты зверобоя продырявленного) могут усиливаться серотонинергические эффекты флувоксамина (см. раздел «Меры предосторожности»).

Флувоксамин применяется в комбинации с препаратами лития для лечения тяжелых, и плохо отвечающих на фармакотерапию пациентов. Следует отметить, что литий (и, возможно, также триптофан) усиливает серотонинергические эффекты препарата, поэтому такая комбинированная фармакотерапия должна проводиться с осторожностью у пациентов с тяжелой резистентной к лекарственным средствам депрессией.

При одновременном применении непрямых антикоагулянтов и флувоксамина может увеличиться риск развития кровотечений. Такие пациенты должны находиться под наблюдением врача.

Как и при использовании других психотропных препаратов, при приеме флувоксамина пациенты должны быть осведомлены о том, что необходимо избегать употребления алкоголя в период лечения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Эпидемиологические данные дают основания предположить, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (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 беременностей. В общей популяции наблюдается 1-2 случая на 1000 беременностей.

Результаты исследования на животных дают основания считать, что применение флувоксамина может увеличивать эмбриотоксичность (внутриутробная гибель плода, отклонения в формировании органов зрения плода). Неизвестно, имеет ли место подобное воздействие на плод человека. Безопасность флувоксамина в отношении репродуктивной токсичности не известна. (см. раздел «Данные доклинической безопасности»).

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

7366 - 2019

Не рекомендуется применение флувоксамина во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины указывает на необходимость его применения. Были отмечены единичные случаи, когда у новорожденных, матери которых применяли в конце беременности флувоксамин, наблюдались симптомы отмены препарата.

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, вялость, сонливость, рвота, трудности с засыпанием и непрерывный плач, что может потребовать более продолжительной госпитализации.

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

Результаты исследования на животных показали, что флувоксамин снижает мужскую и женскую фертильность. Безопасность флувоксамина в отношении фертильности не установлена. Значимость этих данных для человека неизвестна.

Данные исследования на животных показали, что флувоксамин может снижать качество спермы (см. раздел «Данные доклинической безопасности»). Случаи, о которых сообщалось у людей, получавших СИОЗС, показали, что влияние на качество спермы обратимо. До настоящего времени влияния на фертильность человека не наблюдалось. Флувоксамин не следует назначать пациентам, которые планируют беременность, за исключением случаев, когда клиническое состояние пациента требует назначения флувоксамина.

Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

Флувоксамин в дозе до 150 мг не влияет или незначительно влияет на способность управлять автомобилем и другими механизмами. У здоровых добровольцев никакого эффекта на психомоторные навыки, связанные с управлением автомобилем и другими механизмами, отмечено не было. Однако в период лечения флувоксамином отмечалась сонливость. В связи с этим, рекомендуется проявлять осторожность пока не будет определен индивидуальный ответ на препарат.

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Хранение

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг или 100 мг. По 15 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Алюминий блистер. По 1 блистеру в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.,

С.Д. ван Хоутенлаан 36,

НЛ-1381 СП Веесп,

Нидерланды.

| |
|--|
| СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь |
|--|

Производитель

Майлан Лабораториз САС

Юридический адрес:

42 ул. Руже де Лисль,
92150 Сюрен, Франция.

Фактический адрес:

Рут де Бельвилль, Лье ди Майар,
01400 Шатийон сюр Шаларон,
Франция.

Претензии по качеству и сообщения о нежелательных явлениях лекарственного препарата направлять по адресу:

Представительство ООО «Abbott Laboratories GmbH» (Швейцарская Конфедерация), Республика Беларусь, 220073 Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503, тел.: +375 17 259 12 95 (круглосуточно; следуйте указаниям в конце голосового сообщения), тел.: +375 17 202 22 96, e-mail: pv.belarus@abbott.com.

Также сообщить в Абботт о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество можно по телефону +380 44 498 6080 (круглосуточно).

