

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Иффифлюкс®

Регистрационный номер: ЛП-006783  
Торговое наименование: Иффифлюкс®  
Международное непатентованное или группировочное наименование: флувоксамин  
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**СОСТАВ:**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество:

флувоксамин малеат – 50,00 мг и 100,00 мг;

вспомогательные вещества (в ядре):

маннитол – 151,50 мг / 303,00 мг; крахмал кукурузный – 40,00 мг / 80,00 мг; крахмал прежелатинизированный – 6,00 мг / 12,00 мг; натрия стеарилаурат – 1,75 мг / 3,50 мг; кремния диоксид коллоидный – 0,75 мг / 1,50 мг;

вспомогательные вещества (оболочка):

пленочное покрытие белого цвета – 7,00 мг / 14,00 мг (поливиниловый спирт – 45,0 %, титана диоксид (E171) – 30,0 %, макрогол 4000 – 11,0 %, тальк – 11,0 %, соевый лецитин – 3,0 %).

**ОПИСАНИЕ**

Дозировка 50 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета.

Дозировка 100 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина

КОД АТХ: N06AB08

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Фармакодинамика

Исследования по связыванию с рецепторами показали, что флувоксамин является мощным ингибитором обратного захвата серотонина как *in vitro*, так и *in vivo* с минимальным средством к серотониновым рецепторам. Его способность связываться с  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторами, гистаминовыми,  $m$ -холино или дофаминовыми рецепторами незначительная. Флувоксамин в терапевтических дозах обладает высоким средством к  $51$ -рецепторам, действуя как их агонист.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Распределение

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

Метаболизм

Метаболизм флувоксамин происходит, главным образом, в печени. Хотя изофермент 2D6 цитохрома P450 является основным в метаболизме флувоксамин, концентрация препарата в плазме крови у лиц со сниженной функцией этого изофермента не на много выше, чем у лиц с нормальным метаболизмом.

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

Особые группы пациентов

Фармакокинетика флувоксамин одинакова у здоровых людей, пожилых лиц или пациентов с почечной недостаточностью. Метаболизм флувоксамин снижен у пациентов с заболеваниями печени.

Равновесная концентрация флувоксамин 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.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- депрессии различного генеза;
- обсессивно-компульсивные расстройства.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

1. Одновременный прием с тизанидином и ингибиторами моноаминоксидазы (ингибиторы MAO) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Лечение флувоксамин может быть начато:

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

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

2. Одновременный прием с препаратами пимозид и рамелтеон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

3. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата.

4. Возраст до 18 лет при лечении депрессии различного генеза; возраст до 8 лет при лечении обсессивно-компульсивных расстройств.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

Печеночная и почечная недостаточность, судороги в анамнезе, эпилепсия, пожилой возраст, пациенты со склонностью к кровотечениям (тромбоцитопения), беременность, период грудного вскармливания.

**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 рождений (в отличие от 1-2 случаев на 1000 рождений, если мать не применяла СИОЗС на последних сроках беременности).

Не рекомендуется применение флувоксамин 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 флувоксамин в конце беременности.

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

Данные наблюдений указывают на повышенный риск (менее чем двукратный) послеродового кровотечения после приема СИОЗС/СИОЗСН в течение месяца до рождения ребенка (см. разделы «Особые указания», «Побочное действие»).

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности у животных показали, что флувоксамин влияет на репродуктивную функцию самцов и самок, повышает риск внутриутробной гибели плода и снижает массу тела плода в дозах, превышающих максимальные рекомендованные для человека дозы 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 флувоксамин.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Таблетки флувоксамин следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая водой. При необходимости применения препарата в дозировке 25 мг необходимо использовать препараты с международным непатентованным наименованием флувоксамин в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с наличием риски, допускающей деление таблетки.

Депрессии

**Взрослые**

Рекомендуемая стартовая доза для взрослых составляет 50 или 100 мг (однократно, вечером). После 3-4 недель от начала терапии доза должна быть пересмотрена и скорректирована в соответствии с клиническим опытом применения препарата. Рекомендуется постепенное повышение дозы до уровня эффективной. Эффективная суточная доза, составляющая обычно 100 мг, подбирается индивидуально в зависимости от реакции пациента на лечение. Суточная доза может достигать 300 мг. Суточные дозы свыше 150 мг рекомендуется распределять на 2 или 3 приема. Подбор минимальной эффективной поддерживающей дозы должен осуществляться с осторожностью в индивидуальном порядке.

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

**Дети**

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

**Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР)****Взрослые**

Рекомендуемая стартовая 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 флувоксамином следует пересмотреть. До сих пор не было организовано системных исследований, которые могли бы ответить на вопрос о том, как долго может проводиться лечение флувоксамином, однако обсессивно-компульсивные расстройства носят хронический характер, и поэтому можно считать целесообразным продление лечения флувоксамином сверх 10 недель у пациентов, хорошо ответивших на этот препарат. Подбор минимальной эффективной поддерживающей дозы должен осуществляться с осторожностью в индивидуальном порядке. Периодически необходимо заново оценивать необходимость в лечении. Некоторые клиницисты рекомендуют проведение сопутствующей психотерапии у пациентов, хорошо ответивших на фармакотерапию.

Долгосрочная эффективность (более 24 недель) не была подтверждена.

**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 недель ограничены. При необходимости применения разовой дозы 25 мг следует использовать препараты в дозировке 50 мг, выпускающиеся в виде таблеток, имеющих риску. 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 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.

**Синдром отмены после прекращения применения флувоксамина**

Необходимо избегать резкой отмены препарата. При прекращении лечения флувоксамином следует постепенно снижать дозу в течение минимум 1-2 недель для снижения риска синдрома отмены (см. раздел «Побочное действие» и «Особые указания»). 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.

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

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований, с частотой, указанной ниже, заостают были связаны с заболеванием, а не с проводимым лечением. Оценка частоты: 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 (не может быть определена на основании полученных данных).

Система органов по классификации медицинского словаря для нормативноправовой деятельности (MedDRA)	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны эндокринной системы				гиперпролактинемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	анорексия			гипонатриемия, увеличение массы тела, уменьшение массы тела
Нарушения психики		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 нарушения, атаксия	судороги	серотониновый синдром, состояния, подобные злокачественному нейролептическому синдрому (совокупность симптомов, таких как гипертермия, ригидность мышц, миоклонус, лабильность автономной нервной системы с возможными быстрыми изменениями жизненно важных параметров, изменение психического статуса, включая спутанность сознания, раздражительность, крайнее возбуждение, доходящее до делирия и комы), акалатизия/ психомоторное возбуждение, парестезия, дисгезия
Нарушения со стороны органа зрения				глаукома, мириаз
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения/ тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов		ортостатическая гипотензия		кровотечения (например, желудочно-кишечное кровотечение, гинекологическое кровотечение, экхимоз, пурпура)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе, запор, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота*, рвота			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			нарушение функции печени	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	повышенное потоотделение	кожные реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек, сыпь, зуд)	реакции фоточувствительности	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		артралгия, миалгия		переломы костей**
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				нарушения мочеиспускания (включая задержку мочи, недержание мочи, поллакиурию, ноктурию и энурез)
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		нарушение (задержка) эякуляции	галакторея	аноргазмия, менструальные нарушения (такие как аменорея, гипоменорея, метроррагия, меноррагия) Постлеродовое кровотечение***
Общие расстройства и нарушения в месте введения	астения, недомогание			синдром отмены препарата, включая синдром отмены у новорожденных, чьи матери принимали флувоксамина на поздних сроках беременности

\* – Тошнота, иногда сопровождаемая рвотой, является наиболее часто наблюдаемым побочным эффектом, связанным с лечением флувоксамином. 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 было зарегистрировано как класс-эффект для препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).



**Взрослые**

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

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

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

**Дети**

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

**Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР)****Взрослые**

Рекомендуемая стартовая 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 флувоксамином следует пересмотреть. До сих пор не было организовано системных исследований, которые могли бы ответить на вопрос о том, как долго может проводиться лечение флувоксамином, однако обсессивно-компульсивные расстройства носят хронический характер, и поэтому можно считать целесообразным продление лечения флувоксамином сверх 10 недель у пациентов, хорошо ответивших на этот препарат. Подбор минимальной эффективной поддерживающей дозы должен осуществляться с осторожностью в индивидуальном порядке. Периодически необходимо заново оценивать необходимость в лечении. Некоторые клиницисты рекомендуют проведение сопутствующей психотерапии у пациентов, хорошо ответивших на фармакотерапию.

Долгосрочная эффективность (более 24 недель) не была подтверждена.

**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 недель ограничены. При необходимости применения разовой дозы 25 мг следует использовать препараты в дозировке 50 мг, выпускающиеся в виде таблеток, имеющих риску. 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 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.

**Синдром отмены после прекращения применения флувоксамин**

Необходимо избегать резкой отмены препарата. При прекращении лечения флувоксамином следует постепенно снижать дозу в течение минимум 1-2 недель для снижения риска синдрома отмены (см. раздел «Побочное действие» и «Особые указания»). 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.

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

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований, с частотой, указанной ниже, заостроены были связаны с заболеванием, а не с проводимым лечением. Оценка частоты: 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 (не может быть определена на основании полученных данных).

Система органов по классификации медицинского словаря для нормативноправовой деятельности (MedDRA)	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны эндокринной системы				гиперпролактинемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	анорексия			гипонатриемия, увеличение массы тела, уменьшение массы тела
Нарушения психики		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 нарушения, атаксия	судороги	серотониновый синдром, состояния, подобные злокачественному нейролептическому синдрому (совокупность симптомов, таких как гипертермия, ригидность мышц, миоклонус, лабильность автономной нервной системы с возможными быстрыми изменениями жизненно важных параметров, изменение психического статуса, включая спутанность сознания, раздражительность, крайнее возбуждение, доходящее до делирия и комы), акатизия/ психомоторное возбуждение, парестезия, дисгевзия
Нарушения со стороны органа зрения				глаукома, мириаз
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения/ тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов		ортостатическая гипотензия		кровотечения (например, желудочно-кишечное кровотечение, гинекологическое кровотечение, экхимоз, пурпура)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе, запор, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота*, рвота			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			нарушение функции печени	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	повышенное потоотделение	кожные реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек, сыпь, зуд)	реакции фоточувствительности	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		артралгия, миалгия		переломы костей**
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				нарушения мочеиспускания (включая задержку мочи, недержание мочи, поллакиурию, ноктурию и энурез)
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		нарушение (задержка) эякуляции	галакторея	аноргазмия, менструальные нарушения (такие как аменорея, гипомеорея, метроррагия, меноррагия) Постлеродовое кровотечение***
Общие расстройства и нарушения в месте введения	астения, недомогание			синдром отмены препарата, включая синдром отмены у новорожденных, чьи матери принимали флувоксамин на поздних сроках беременности

\* – Тошнота, иногда сопровождаемая рвотой, является наиболее часто наблюдаемым побочным эффектом, связанным с лечением флувоксамином. 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 было зарегистрировано как класс-эффект для препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).



#### **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 «Особые указания»).

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. раздел «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

#### **Дети**

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

Суворогия у детей и подростков были зарегистрированы вне клинических исследований.

#### **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, суворогиях и коме.

Флувоксамина имеет широкий терапевтический индекс в отношении риска передозировки. С момента выпуска на рынок сообщения о случаях смерти, приписанные передозировке только флувоксамином, отмечались крайне редко. Наибольшая 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 активированного угля, при необходимости назначение осмотических слабительных. Форсированный диурез или диализ не эффективны.

#### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

##### **Ингибиторы МАО**

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

##### **Влияние флувоксамина на окислительный процесс других препаратов**

Флувоксамина может ингибировать метаболизм препаратов, которые метаболизируются определенными изоферментами цитохрома P450. В исследовании *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 метаболизируются этими изоферментами, при одновременном применении с флувоксамином могут иметь большие концентрации действующего вещества в плазме крови или в случае пролекарств, таких как, например, клопидогрел, – меньшие концентрации активного метаболита. Такие препараты следует назначать в минимальной дозе или снизить дозу до минимальной при одновременном применении с флувоксамином. Требуется тщательное наблюдение плазменных концентраций, эффектов или побочных действий, а также коррекция дозы этих препаратов, при необходимости. Это особенно значимо для препаратов, которые имеют узкий терапевтический индекс.

##### **Рамелтеон**

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

##### **Препараты с узким терапевтическим индексом**

Пациенты, одновременно принимающие флувоксамина и препараты с узким терапевтическим индексом, подверженные метаболизму одним или несколькими изоферментами цитохрома, ингибируемыми флувоксамином (такие как такрин, теофиллин, метадон, мексiletин, фенитон, карбамазепин и циклоспорин), должны находиться под тщательным наблюдением. При необходимости рекомендуется коррекция дозы этих препаратов.

Учитывая узкий терапевтический индекс пимозид и его известную способность к удлинению интервала QT, совместное применение пимозид и флувоксамина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

##### **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, кветiapин), 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, подверженных 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 варфаринном 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 тiorидина.

Во время приема флувоксамина концентрация кофеина в плазме может повышаться.

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

##### **Изофермент цитохрома P450 3A4**

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

##### **Глюкокортикоиды**

Флувоксамина не оказывает влияния на концентрацию дигоксина в плазме.

##### **Почечная экскреция**

Флувоксамина не оказывает влияния на концентрацию этенолола в плазме.

##### **Фармакодинамические взаимодействия**

В случае одновременного применения флувоксамина с серотонинергическими препаратами (такими как триптаны, трамадол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и препараты зверобоя пролывавленного) могут усиливаться серотонинергические эффекты флувоксамина (см. раздел «Особые указания»). Флувоксамина применяется 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 непрямым антикоагулянтам 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.

#### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

##### **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 флувоксамина, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных действий. Кроме того, эти состояния могут сопутствовать депрессии. Поэтому пациенты с другими психическими расстройствами должны находиться под тщательным наблюдением.

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

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

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

##### **Детская популяция**

Флувоксамина не должен применяться для лечения детей и подростков до 18 лет за исключением пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством. Из-за недостатка клинического опыта флувоксамина 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 получающими плацебо. Если на основании клинической потребности решение о лечении принято, за пациентом должно быть установлено тщательное наблюдение на предмет возникновения индивидуальных симптомов.

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

#### **Взрослые (от 18 до 24 лет)**

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

#### **Пожилые пациенты**

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

#### **Ажитация/психомоторное возбуждение**

Развитие ажитации, связанной с приемом флувоксамина, характеризуется субъективно неприятным и мучительным беспокойством. Потребность двигаться часто сопровождалась неспособностью сидеть и 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 флувоксамин 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 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 серотонинергическими и/или нейрOLEптическими лекарственными средствами. 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, доходившее 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, как правило, исчезает в течение первых двух недель лечения.

#### **Нарушение со стороны органа зрения**

Сообщалось о случаях развития мириады 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 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, антиагрегганты, антикоагулянты, антигиперлипидемические 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). Прием лекарственных препаратов группы СИОЗС/СИОЗСН может увеличить риск послеродового кровотечения (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Побочное действие»).

#### **Расстройства сердечной деятельности**

Было отмечено увеличение риска удлинения интервала QT на 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 ЧСС (на 2-6 ударов в минуту).

#### **Электрокардиальная 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 «Побочное действие»).

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 «Способ применения и дозы»).

#### **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 (СИОЗС) могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел «Побочное действие»). Были получены сообщения о продолжительной сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись несмотря на прекращение приема СИОЗС.

#### **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**

Флувоксамин, назначавшийся здоровым добровольцам в дозах до 150 мг, не влиял или оказывал незначительное влияние на способность к вождению автомобиля и управлению машинами и не влиял на психомоторные навыки, связанные с управлением транспортными средствами и 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.

#### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг.

По 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги.

По 20, 30, 40, 50, 60, 80 таблеток в пластиковую банку из полиэтилентерефталата, укуренную пластиковой крышкой из полиэтилена высокой плотности и низкого давления с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку.

Каждую банку или 2, 3, 4, 5, 6, 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер/банка в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

#### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

ООО «Элванс Фарма», Россия,  
Белгородская обл., Белгородский район, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителя:

ООО «Сальвус», Россия

121087, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Филевский парк, ул. Барклай, д. 6, стр. 5, этаж 1, ком. 101/8

Тел.: 8 (495) 106-31-81

e-mail: info@salvus-pharma.com