ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУКСЕН®

(FLUXEN)

Склад:

діюча речовина: fluoxetine;

1 капсула містить флуоксетину гідрохлориду у перерахуванні на флуоксетин – 20 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, кальцію стеарат;

склад оболонки капсули:

титану діоксид (Е 171), патентований синій V (Е 131), хіноліновий жовтий (Е 104), жовтий захід FCF (Е 110), желатин.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули номер 0 або номер 1, корпус білого, кришечка – зеленого кольору. Вміст капсул – порошок білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Код АТХ N06A B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антидепресант для перорального застосування, вибірково та оборотно гальмує зворотне нейрональне захоплення серотоніну у центральній нервовій системі. Є також слабким антагоністом мускаринових, гістамінових та α-адренорецепторів. На відміну від інших антидеперсантів не знижує функціональну активність β-адренорецепторів, мало впливає на нейрональне захоплення норадреналіну та допаміну. Сприяє покращанню настрою, усуває відчуття страху та напруження, дисфорію. Має стимулювальний і аналгезивний ефекти, не чинить седативної і кардіотоксичної дії при прийманні у середніх терапевтичних дозах.

Фармакокінетика.

Всмоктується із травного тракту. Слабко метаболізується при першому проходженні через печінку. Прийом їжі не впливає на ступінь всмоктування, хоча може уповільнювати його швидкість. При прийомі внутрішньо максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 6–8 годин. Ефективна рівноважна концентрація у плазмі крові досягається тільки після безперервного прийому препарату протягом кількох тижнів. Зв'язування з білками крові – 94,5 %. Легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Метаболізується у печінці шляхом диметилювання з утворенням основного активного метаболіту норфлуоксетину.

$T_{1/2}$ флуоксетину у дорослих і пацієнтів літнього віку становить 2–3 дні, норфлуоксетину – 7–9 днів. При порушеннях функції печінки (цироз печінки) $T_{1/2}$ збільшується до 7 та 12 днів відповідно.

Виводиться флуоксетин здебільшого нирками (біля 60 %) та через кишечник – приблизно 15 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Великі депресивні епізоди/розлади.

Нав'язливо-маніакальні розлади.

Нервова булімія: у складі комплексної психотерапії для зменшення неконтрольованого вживання їжі та з метою очищення кишечнику.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до флуоксетину або до будь-яких інших компонентів препарату.

Тяжка печінкова і ниркова недостатність, епілепсія, судомні стани в анамнезі, суїцидальні думки, глаукома, атонія сечового міхура, доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

Одночасне застосування з неселективними незворотніми інгібіторами моноамінооксидази (МАО), включаючи іпроніазид. Проміжок між закінченням терапії інгібіторами МАО та початком лікування флуоксетином повинен становити як мінімум 14 днів. Проміжок між закінченням лікування флуоксетином та початком лікування інгібіторами МАО має бути не менше 5 тижнів.

Одночасне застосування з метопрололом при серцевій недостатності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації

Неселективні незворотні інгібітори МАО. Період між припиненням прийому неселективних незворотніх інгібіторів МАО (наприклад, іпроніазид) і початком лікування препаратом повинен

становити не менше 14 днів. Після відміни флуоксетину до початку терапії неселективними незворотніми інгібіторами МАО повинно пройти не менше 5 тижнів.

Тяжкі, іноді з летальним кінцем реакції (гіпертермія, ригідність, міоклонус, вегетативна нестабільність, швидкі зміни життєвих показників і порушення мозкових функцій, включаючи сильне збудження, делірій і кому) відмічали у пацієнтів, які приймали флуоксетин у комбінації з неселективними незворотніми інгібіторами МАО, а також у тих, хто припиняв його приймати і потім починав терапію неселективними незворотніми інгібіторами МАО.

Одночасне застосування флуоксетину з неселективними незворотніми інгібіторами МАО протипоказане.

Слід брати до уваги тривалий період напіввиведення як флуоксетину, так і норфлуоксетину, при розгляді фармакодинамічних і фармакокінетичних лікарських взаємодій (наприклад, при переході з флуоксетину на інші антидепресанти).

Метопролол (застосування при серцевій недостатності). Ризик розвитку побічних реакції, пов'язаних із прийомом метопрололу, зокрема брадикардії, може зростати. Це пов'язано з тим, що флуоксетин пригнічує метаболізм метопрололу (див. розділ Протипоказання).

Нерекомендовані комбінації

Тамоксифен. У науковій літературі описана фармакокінетична взаємодія інгібіторів CYP2D6 і тамоксифену, відмічалось зниження на 65–75 % одного з більш активних форм тамоксифену, наприклад, ендоксифену. В декількох дослідженнях відмічались зниження ефективності тамоксифену при одночасному застосуванні деяких інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Зниження ефективності тамоксифену не можна виключити, тому по можливості слід уникати одночасного застосування потужних інгібіторів CYP2D6, включаючи флуоксетин.

Алкоголь. Під час проведення досліджень флуоксетин не підвищував рівень алкоголю в крові і не посилював дію алкоголю. Проте одночасне застосування інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та алкоголю не рекомендується.

Інгібітори МАО-А (лінезолід, метиленовий синій). Одночасне застосуванні флуоксетину з інгібіторами МАО-А може призвести до розвитку серотонінового синдрому, проявами якого є діарея, тахікардія, підвищене потовиділення, тремор, сплутаність свідомості або кома. Якщо одночасного застосування препаратів не можна уникнути, лікування слід починати з найменших ефективних доз, пацієнти мають перебувати під ретельним спостереженням лікаря.

Меквітазин. Оскільки флуоксетин пригнічує метаболізм меквітазину, може зростати ризик побічних реакцій (подовження інтервалу QT) при застосуванні останнього.

Комбінації, застосування яких вимагає обережності

Фенітоїн. При комбінованому застосуванні флуоксетину та фенітоїну відмічаються зміни їх рівня в крові. В деяких випадках виникали прояви токсичності. Слід титрувати дози препаратів і контролювати клінічний стан пацієнтів.

Звіробій. Як і з іншими інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, можуть виникати фармакодинамічні взаємодії флуоксетину із звіробоєм, тому при застосуванні препарату із звіробоєм можуть збільшуватись прояви побічних реакцій.

Серотонінергічні лікарські засоби. При одночасному застосуванні з іншими

серотонінергічними лікарськими засобами (наприклад, трамадол, триптани) підвищується ризик виникнення серотонінового синдрому. При застосування триптанів існує підвищений додатковий ризик виникнення вазоконстрикції коронарних судин та гіпертензії.

Літій і триптофан. Слід застосовувати з обережністю флуоксетин з літієм чи триптофаном, оскільки відмічались випадки серотонінового синдрому при одночасному застосуванні інгібіторів зворотного захоплення серотоніну з даними лікарськими засобами. При застосуванні флуоксетину з літієм необхідно частіше контролювати клінічний стан пацієнта.

Подовження інтервалу QT. Не проводились фармакокінетичні і фармакодинамічні дослідження флуоксетину з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT. Адиктивну дію флуоксетину і даних лікарських засобів не можна виключити. Таким чином, слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні флуоксетину з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, такими як антиаритмічні засоби класу IA і III, антипсихотичні лікарські засоби (наприклад, похідні фенотіазину, пімозид, галоперидол), трициклічні антидепресанти, деякі протимікробні засоби (наприклад, спарфлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин для внутрішньовенного застосування, пентамідин), протималярійні препарати, особливо галофантрин, деякі антигістамінні (астемізол, мізоластин).

Пероральні антикоагулянти. При одночасному застосуванні флуоксетину з варфарином відмічалось збільшення часу кровотечі. Зміна антикоагулянтної дії (лабораторні показники і/або клінічні симптоми) мала непостійний характер.

Як у випадку лікування варфарином разом з іншими препаратами до початку застосування або у випадку припинення лікування флуоксетином при терапії варфарином слід провести ретельний контроль показників згортання крові. При необхідності призначення інших препаратів після відміни флуоксетину слід враховувати тривалий період напіввиведення флуоксетину та його активного метаболіту норфлуоксетину і, у зв’язку з цим, можливість розвитку лікарської взаємодії.

Ципрогептадин. Були повідомлення про зниження ефективності флуоксетину при одночасному застосуванні його з ципрогептадином.

Лікарські засоби, що спричиняють гіпонатріємію. Гіпонатріємія є небажаним ефектом при застосуванні флуоксетину. Одночасне застосування препарату з іншими лікарськими засобами, що спричиняють гіпонатріємію (наприклад, діуретики, десмопресин, карбамазепін, окскарбазепін), призводить до зростання ризику гіпонатріємії.

Лікарські засоби, що знижують епілептичний поріг. Судоми є небажаним ефектом при застосуванні флуоксетину. Одночасне застосування препарату з іншими лікарськими засобами, що знижують судомний поріг (наприклад, трициклічні антидепресанти, інші інгібітори зворотнього захоплення серотоніну, фенотіазини, бутирофенони, мефлохін, хлорохін, бупропіон, трамадол), може підвищувати ризик розвитку судом.

Ізофермент CYP2D6. Оскільки метаболізм флуоксетину (як трициклічних антидепресантів, так і інших селективних серотонінових антидепресантів) включається в систему печінкового цитохрому ізоферменту CYP2D6, одночасне застосування з лікарськими засобами, що також метаболізуються цими ферментами, може призвести до реакцій взаємодій. Тому лікування препаратами, які метаболізуються даною системою, особливо тими, які мають вузький терапевтичний індекс (такі як флекаїнід, пропафенон, небіволол), а також атомоксетином, карбамазепіном, респіридоном і трициклічними антидепресантами, слід починати з найменших

доз, якщо хворий одночасно отримує флуоксетин або приймав його протягом попередніх 5 тижнів. У випадку включення флуоксетину в режим лікування хворого, який уже приймає подібний препарат, слід передбачити зниження дози першого препарату.

Флуоксетин може потенціювати дію алпразоламу, діазепаму, таким чином, їх слід застосовувати з обережністю.

При одночасному застосуванні з флуоксетином відзначається зміна концентрацій у крові клозапіну, діазепаму, алпразоламу, іміпраміну та дезипраміну, а в деяких випадках спостерігаються прояви токсичної дії. При прийомі флуоксетину з вказаними препаратами слід переглянути консервативний підбір дози препарату і здійснювати контроль стану пацієнта.

Флуоксетин щільно зв'язується з білками плазми крові, тому при призначенні флуоксетину з іншим препаратом, який щільно зв'язується з білками плазми крові, можливі зміни концентрацій у плазмі крові обох препаратів.

Електропротисудомна терапія. Рідко відмічалося збільшення тривалості нападів у хворих, які приймають флуоксетин, при проведенні електропротисудомної терапії. Тому в таких випадках слід дотримуватись обережності.

Флуоксетин посилює дію цукрознижувальних препаратів.

Особливості застосування.

Шкірні висипи та алергічні реакції. При застосуванні флуоксетину повідомлялося про випадки шкірних висипів, анафілактичних реакцій і прогресуючих системних порушень із залученням у патологічний процес шкіри, легенів, печінки, нирок. При появі шкірних висипів або інших алергічних реакцій, етіологію яких не можна визначити, прийом флуоксетину слід відмінити.

Судоми. При застосуванні антидепресивних лікарських засобів існує потенційний ризик виникнення судом. Застосування флуоксетину слід припинити, якщо у пацієнта виникли судоми чи існує підвищений ризик виникнення судом. Слід уникати застосування флуоксетину пацієнтам з нестабільними судомними розладами/епілепсією.

Манія. Антидепресанти слід з обережністю застосовувати пацієнтам з манією чи гіпоманією. Слід припинити застосування флуоксетину, якщо у пацієнта маніакальна фаза.

Функція печінки/нирок. Флуоксетин активно метаболізується в печінці і виводиться нирками. Пацієнтам із значними порушенням функції печінки рекомендується зниження дози. При прийомі 20 мг на добу протягом 2 місяців у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) і пацієнтів, які потребують гемодіалізу, рівні у плазмі флуоксетину чи норфлуоксетину такі, як у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Протипоказано застосовувати при тяжкій печінковій та нирковій недостатності.

Тамоксифен. Застосування флуоксетину, потужного інгібітора CYP2D6, може призводити до зниження концентрації ендоксифену, одного з найважливіших активних метаболітів тамоксифену. Таким чином, по можливості слід уникати одночасного застосування тамоксифену та флуоксетину.

Серцево-судинні розлади. Повідомлялось про випадки подовження інтервалу QT і шлуночкової аритмії, включаючи *torsades de pointes*. Слід з обережністю застосовувати пацієнтам з такими

станами, як вроджений подовжений інтервал QT, наявність в анамнезі подовження інтервалу QT чи інших клінічних станів, що можуть призводити до аритмії (наприклад, гіпокаліємія і гіпомагніємія, брадикардія, гострий інфаркт міокарда чи декомпенсована серцева недостатність), чи у випадку підвищення концентрації флуоксетину (наприклад, печінкова недостатність), або при одночасному застосуванні препаратів, які спричиняють подовження інтервалу QT та/або *torsades de pointes*. Перед початком застосування флуоксетину необхідно провести ЕКГ. Якщо під час лікування флуоксетином виникають симптоми серцевої аритмії, слід припинити прийом флуоксетину і провести ЕКГ-дослідження.

Втрата маси тіла. У пацієнтів, які приймають флуоксетин, може відмічатися зниження маси тіла.

Цукровий діабет. У хворих на цукровий діабет під час лікування флуоксетином відзначалися зміни рівня глюкози в крові. Гіпоглікемія виникала протягом лікування флуоксетином, а після відміни препарату – гіперглікемія. На початку і після закінчення лікування флуоксетином може бути необхідна корекція доз інсуліну та/або гіпоглікемічних препаратів для прийому внутрішньо.

Суїцид/ суїцидальні думки чи клінічне погіршення. Депресія пов’язана із зростанням ризику суїцидальних думок, спроби суїциду. Ризик існує доти, поки не настає певна ремісія. Покращення може не наставати протягом кількох або більше тижнів лікування, за пацієнтами слід уважно спостерігати доти, доки не настане покращення. Загальний клінічний досвід показує, що ризик суїциду може зростати на ранніх стадіях одужання.

Необхідно постійно спостерігати за пацієнтами з великими депресивними розладами та іншими психічними захворюваннями, так як можливий розвиток інших психічних розладів.

Слід уважно спостерігати за пацієнтами, особливо з високим ризиком розвитку суїцидальних ідей чи спроб, особливо на початку лікування чи при зміні дози. Протипоказано застосовувати пацієнтам із суїцидальними думками.

Застосування антидепресивних препаратів дорослим пацієнтам із психічними розладами показує зростання ризику суїцидальної поведінки у пацієнтів віком до 25 років, які приймають антидепресанти. При появі клінічного погіршення, суїцидальних спроб чи зміни поведінки слід вжити відповідних заходів.

Акатизія/ психомоторна дисфорія. Застосування флуоксетину пов’язано з розвитком акатизії, яка суб’єктивно характеризується необхідністю рухатися, часто з неможливістю стояти або сидіти. Це особливо відмічається в перші тижні лікування. Пацієнтам, у яких розвинулись такі симптоми, не рекомендується збільшувати дозу.

Симптоми відміни. Часто виникають симптоми відміни, якщо лікування раптово припиняється. Ризик розвитку симптомів відміни залежить від багатьох факторів, включаючи тривалість лікування, дозу та рівень зниження дози. Слід проводити титрування зменшення дози протягом 1 чи 2 тижнів відповідно до потреби пацієнта.

Симптоми відміни: запаморочення, розлади чутливості (включаючи парестезії), розлади сну (включаючи безсоння і тяжкі сновидіння), астенія, ажитація чи збудження, нудота та/або блювання, тремор і головний біль. Загалом симптоми відміни бувають легкого чи середнього ступеня тяжкості, але можуть бути і тяжкого ступеня тяжкості. Звичайно вони виникають протягом перших днів після припинення застосування флуоксетину, проте є повідомлення про розвиток таких симптомів в пацієнтів, які пропустили прийом дози препарату. Зазвичай

симптоми минають самі по собі протягом перших 2 тижнів, хоча в деяких випадках можуть тривати 2–3 місяці і довше. Таким чином, рекомендовано поступово знижувати дозу флуоксетину протягом щонайменше 1–2 тижнів відповідно до потреб пацієнта.

Кровотечі. Повідомлялося про виникнення підшкірних крововиливів, таких як екхімози чи пурпура. Екхімози виникають рідко при лікуванні флуоксетином. Інші геморагічні прояви (гінекологічні кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі та інші шкірні чи слизові крововиливи) також спостерігались рідко. З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам, які одночасно приймають пероральні антикоагулянти та препарати, що впливають на функцію тромбоцитів (атипові антипсихотичні засоби, такі як клозапін, фенотіазин, більшість трициклічних антидепресантів, ацетилсаліцилова кислота, нестероїдні протизапальні засоби), або інші препарати, які збільшують ризик кровотечі, пацієнтам із кровотечею в анамнезі.

Мідріаз. Є повідомлення про виникнення мідріазу у пацієнтів, що приймали флуоксетин. Тому слід дотримуватись обережності, якщо у пацієнта підвищений внутрішньоочний тиск чи існує ризик виникнення гострої закритокутової глаукоми. Протипоказано застосовувати пацієнтам з глаукомою.

Електропротисудомна терапія. Рідко відмічалося випадки збільшення тривалості нападів у хворих, які приймають флуоксетин, при проведенні електропротисудомної терапії. Тому у даних випадках слід дотримуватись обережності.

Звіробій. При одночасному застосуванні флуоксетину та звіробою підвищується ризик виникнення серотонінергічних ефектів, таких як серотоніновий синдром, що може виникати при застосуванні інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та рослинних препаратів, що містять звіробій.

Серотоніновий синдром або злоякісний нейролептичний синдром.

Повідомлялося про рідкі випадки розвитку серотонінового синдрому чи злоякісного нейролептичного синдрому у пацієнтів при прийомі флуоксетину, особливо в комбінації з іншими серотонінергічними (серед інших L-триптофан) і/чи нейролептичними лікарськими засобами. Оскільки ці симптоми можуть бути небезпечними для життя, лікування флуоксетином слід припинити і провести підтримуючу і симптоматичну терапію у випадку наявності таких симптомів: гіпертермія, ригідність, міоклонус, нестабільність вегетативної нервової системи з порушеннями життєво-важливих функцій, психічного статусу, включаючи порушення свідомості, подразливість, прогресуючу ажитацію аж до делірію і кому.

Неселективні незворотні інгібітори МАО. Є повідомлення про випадки серйозних, іноді фатальних побічних реакцій у пацієнтів, що приймали інгібітори зворотнього захоплення серотоніну в комбінації з неселективними незворотніми інгібіторами МАО. Ці випадки мали ознаки, що нагадують серотоніновий синдром або злоякісний нейролептичний синдром. Застосування ципрогептадину або дантролену може бути корисними пацієнтам, у яких розвинулися такі реакції.

Симптоми взаємодії з інгібіторами МАО включають: гіпертермія, ригідність, міоклонус, нестабільність вегетативної нервової системи з порушеннями життєво важливих функцій, психічного статусу, включаючи порушення свідомості, подразливість, прогресуючу ажитацію аж до делірію і кому.

Таким чином одночасне застосування флуоксетину та неселективних незворотніх інгібіторів МАО протипоказане. Проміжок між закінченням терапії інгібіторами МАО та початком

лікування флуоксетином повинен становити як мінімум 14 днів. Проміжок між закінченням лікування флуоксетином та початком лікування неселективними незворотніми інгібіторами МАО має бути не менше 5 тижнів.

При застосуванні флуоксетину можливий розвиток гіпонатріємії. В основному це характерно для пацієнтів літнього віку та хворих, які одержують діуретики, внаслідок зменшення об'єму циркулюючої крові.

Компонент жовтий захід FCF (E 110), що входить до складу оболонки капсули, може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Лікарський засіб протипоказаний під час вагітності та годуванні груддю. Є повідомлення про розвиток деяких побічних ефектів у новонароджених, матері яких під час вагітності застосовували флуоксетин (тремор, гіпотонія, постійний плач, труднощі із смоктанням та із сном). Ці симптоми можуть бути ознаками як серотонінового синдрому або симптомами відміни. Час появи та тривалість цих симптомів залежать від періоду напіввиведення флуоксетину (4–6 днів) та його активного метаболіту норфлукосетину (4–16 днів).

Результати деяких епідеміологічних досліджень свідчать про збільшення ризику вад серцево-судинної системи при застосуванні флуоксетину матерями під час першого триместру вагітності. Механізм розвитку вад на сьогодні невідомий. Загалом ризик народження дитини із вадою серцево-судинної системи у матері, що приймала флуоксетин під час вагітності складає близько 2/100 (у загальній популяції – близько 1/100).

Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що застосування інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну під час вагітності, особливо на пізніх термінах, може збільшити ризик розвитку персистентної легеневої гіпертензії у новонароджених. Дане ускладнення спостерігалося приблизно у 5 із 1000 новонароджених, тоді як у загальній популяції персистентна легенева гіпертензія спостерігається у 1–2 із 1000 новонароджених.

Період годування груддю.

Відомо, що флуоксетин та норфлуоксетин екскретуються у грудне молоко. Є повідомлення про розвиток побічних реакції у немовлят, що вигодовуються грудним молоком, матері яких застосовують флуоксетин.

Фертильність.

Результати доклінічних досліджень на тваринах свідчать, що флуоксетин може мати вплив на якість сперми. Є повідомлення про оборотний вплив інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну на якість сперми у людей. Дані про вплив флуоксетину на фертильність людини на сьогодні відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування Флуксеном® слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги та швидких психомоторних реакцій, оскільки існує ризик розвитку побічних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб приймати внутрішньо незалежно від часу приймання їжі.

Великі депресивні епізоди/розлади. Початкова доза *при депресії* для дорослих – 20 мг 1 раз на добу вранці. Така доза достатня для досягнення антидепресивного ефекту. При клінічній необхідності через 3–4 тижні від початку терапії доза може бути збільшена до 20 мг 2 рази на добу; хоча збільшення дози може посилити побічні ефекти, для деяких пацієнтів із недостатньою відповіддю на лікування дозою в 20 мг дозу можна поступово збільшити до 60 мг на добу.

Дозу збільшувати індивідуально та з обережністю, терапію слід розпочинати з мінімальної ефективної дози.

Пацієнтів з депресивними розладами слід лікувати протягом достатнього часу, щонайменше протягом 6 місяців, щоб переконатися у відсутності симптомів захворювання.

Нав'язливо-маніакальні розлади. Звичайна рекомендована доза становить 20 мг на добу. Хоча збільшення дози може посилити побічні ефекти, для деяких пацієнтів із недостатньою відповіддю на лікування протягом 2 тижнів дозою у 20 мг можна поступово збільшити дозу до 60 мг на добу.

Якщо протягом 10 тижнів лікування відсутній клінічний ефект, терапію флуоксетином слід переглянути. Якщо був отриманий позитивний терапевтичний ефект від лікування, слід продовжити терапію флуоксетином індивідуально підібраною дозою. Дозу збільшувати індивідуально та з обережністю, терапію слід проводити мінімальною підтримуючою дозою. Періодично слід переглядати потребу хворого у лікуванні препаратом.

Пролонгована фармакотерапія (понад 24 тижні) у пацієнтів із нав'язливо-маніакальними розладами не вивчалась.

Нервова булімія. Для дорослих і пацієнтів літнього віку доза становить 20 мг на добу. Пролонгована фармакотерапія (понад 3 місяці) у пацієнтів із булімією не вивчалася.

Загальні рекомендації. Звичайна рекомендована доза препарату становить 20 мг на добу, яка при необхідності може бути збільшена. Максимальна добова доза – 80 мг. Дози понад 80 мг на добу не вивчали. При необхідності застосування разової дози менше 20 мг необхідно застосовувати іншу форму препарату у відповідному дозуванні.

Флуоксетин може бути призначений 1–2 рази на добу незалежно від часу приймання їжі.

Після припинення прийому препарату активна субстанція циркулює в організмі ще 2 тижні, що слід враховувати при призначенні інших препаратів або припиненні лікування.

Підтримуюча терапія. Для виявлення повного ефекту флуоксетину може потребуватися 3–4 тижні.

Доза препарату для хворих із нирковою або печінковою недостатністю, для хворих літнього віку із супутніми захворюваннями, а також для хворих, які приймають інші препарати, має бути знижена.

Пацієнти літнього віку: дозу підвищувати з обережністю. Зазвичай добова доза не перевищує 40 мг. Максимальна добова доза становить 60 мг.

Зменшену дозу або інтермітуючий прийом препарату (наприклад кожну другу добу) можна рекомендувати пацієнтам із печінковими розладами або при супутній терапії ліками, які можуть взаємодіяти із флуоксетином.

Слід уникати раптового припинення терапії флуоксетином. Для відміни препарату слід поступово зменшувати дозу протягом 1–2 тижнів з метою уникнення синдрому відміни. Якщо з'являються симптоми погіршення стану під час зниження дози або припинення лікування препаратом, слід повернутися до лікування попередньою ефективною терапевтичною дозою препарату. Через деякий час лікар може продовжити поступове зниження дози.

Діти. Лікарський засіб не застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми: нудота, блювання, судоми, серцево-судинні розлади (включаючи порушення синусового ритму та шлуночкові аритмії) чи зміни ЕКГ, що вказують на подовження інтервалу QT, серцеві напади, включаючи рідкі випадки *torsades de pointes,* розлади дихання, зміни центральної нервової системи від збудження до коми, гіпоманія. Летальні наслідки, обумовлені передозуванням флуоксетину, є надзвичайно рідкісними.

Лікування: провокування блювання або промивання шлунка, застосування активованого вугілля, сорбентів, симптоматична і підтримуюча терапія. Специфічного антидоту не існує. Форсований діурез, діаліз, гемоперфузія, замінне переливання крові малоефективні при передозуванні флуоксетину.

Рекомендовано проводити моніторинг серцевої та дихальної діяльності.

Слід враховувати, що може мати місце передозування декількома лікарськими засобами.

Побічні реакції.

Загальні порушення: слабкість, включаючи астенію, відчуття тремтіння, озноб, втома, погане самопочуття, відчуття холоду, жару, аномальні відчуття, нейролептичний синдром, загальне нездужання.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, геморагічні прояви, підшкірні або слизові крововиливи, тенденції до виникнення синців.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, сироваткова хвороба.

З боку ендокринної системи: недостатня секреція антидіуретичного гормону.

Метаболічні порушення: зниження апетиту, включаючи анорексію, гіпонатріємія.

З боку нервової системи: головний біль, розлади уваги, запаморочення, дисгевзія, летаргія, сонливість, включаючи гіперсомнію, седацію, тремор, психомоторна гіперактивність, дискінезія, атаксія, порушення координації рухів, міоклонус, судоми, епілептичні напади, психомоторне збудження, агресія, порушення уваги, тривожність, дисфемія, порушення концентрації, акатизія, букоглосальний синдром, серотоніновий синдром, порушення пам'яті, включаючи порушення пам'яті після ранкового пробудження, труднощі при засипанні, безсоння, збудження, нервозність, занепокоєння, напруженість, зниження лібідо, включаючи втрату лібідо, порушення сну, включаючи патологічні сновидіння, нічні марення, деперсоналізація, підвищений настрій, ейфоричний настрій, порушення мислення, порушення оргазму, включаючи аноргазмію, бруксизм, гіпоманія, манія, галюцинації, ажитація, панічні атаки, суїцидальні думки і поведінка, включаючи спроби суїциду та завершений суїцид, суїцидальну депресію, навмисне завдання собі шкоди, аутоагресивні ідеї та поведінку (можуть бути внаслідок основного захворювання), сплутаність свідомості, розлади мови, зміна смаку.

З боку органів зору: затуманення зору, мідріаз.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, шлуночкова аритмія, включаючи *torsades de pointes*, подовження інтервалу QT, відчуття приливів, відчуття гарячих приливів, гіпотензія, васкуліт, вазодилатація, пальпітація.

З боку дихальної системи: позіхання, задишка, фарингіт, дихальні розлади (запальні процеси чи різноманітні гістопатологічні зміни та/або фіброз, включаючи ателектаз,інтерстиційні захворювання легень, пневмонію), носова кровотеча.

З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання, диспепсія, сухість у роті, дисфагія, біль у стравоході, шлунково-кишкова кровотеча, включаючи кровотечу з ясен, блювання кров'ю, кров'янисті випорожнення, ректальні кровотечі, геморагічну діарею, мелену і шлункову кровотечу з виразки.

З боку гепатобіліарної системи: ідіосинкратичний гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипи, включаючи еритему, ексфоліативні висипи, гіпергідроз, холодний піт, пітниця, еритематозні, фолікулярні, генералізовані, макулярні, макуло-папулярні, папулярні, короподібні висипи, сверблячі висипи, везикулярні висипи, висипи навколо пупка, реакції фоточутливості, мультиформна еритема, що може прогресувати до синдрому Стівенса–Джонсона або токсичного епідермального некролізу (синдром Лайєлла), свербіж, кропив'янка, пурпура, алопеція, екхімози.

З боку кістково-м'язової системи: артралгія, посіпування м'язів, міалгія.

З боку сечовидільної системи: часте сечовипускання, дизурія, затримка сечі, розлади сечовипускання, полакіурія.

З боку репродуктивної системи: гінекологічна кровотеча, включаючи кровотечі з шийки матки, дисфункцію матки, маткову кровотечу, кровотечу з геніталій, менометрорагію, поліметрорагію, постменопаузну кровотечу, вагінальну кровотечу; еректильна дисфункція, розлади еякуляції, включаючи недостатність еякуляції, дисфункцію еякуляції, передчасну еякуляцію, затримку

еякуляції, ретроградну еякуляцію, сексуальна дисфункція, галакторея, гіперпролактинемія, пріапізм.

Дослідження: зниження маси тіла, порушення показників функції печінки (підвищення рівнів трансаміназ), підвищення рівня гама-глутамілтрансферази.

Під час прийому флуоксетину чи відразу після припинення застосування флуоксетину повідомлялося про випадки суїцидальних думок та поведінки.

Переломи кісток: підвищення ризику переломів кісток у пацієнтів, які отримують інгібітори зворотного захоплення серотоніну та антидепресантів. Механізм розвитку даних ризиків невідомий.

Симптоми відміни. Припинення прийому флуоксетину переважно призводить до симптомів відміни. Найчастіше виникають: запаморочення, розлади чутливості (включаючи парестезії), розлади сну (включаючи безсоння і тяжкі сновидіння), астенія, ажитація чи збудження, нудота та/або блювання, тремор і головний біль. Загалом симптоми відміни легкого чи середнього ступеня тяжкості, але можуть бути тяжкими і тривалими. Звичайно виникають протягом перших днів після припинення застосування флуоксетину. Таким чином, рекомендовано поступово знижувати дозу флуоксетину протягом щонайменше 1–2 тижнів відповідно до потреб пацієнта.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 капсул у блістері. По 1 або 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ФЛУКСЕН®

(FLUXEN)

Состав:

действующее вещество: fluoxetine;

1 капсула содержит флуоксетина гидрохлорида в пересчете на флуоксетин – 20 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, кальция стеарат;

состав оболочки капсулы:

титана диоксид (Е 171), патентованный синий V (Е 131), хинолиновый желтый (Е 104), желтый закат FCF (Е 110), желатин.

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы номер 0 или номер 1, корпус белого, крышечка – зеленого цвета. Содержимое капсул – порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа.

Антидепрессанты. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ N06A B03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Антидепрессант для перорального применения, избирательно и обратимо тормозит обратный нейрональный захват серотонина в центральной нервной системе. Также является слабым антагонистом мускариновых, гистаминовых и α-адренорецепторов. В отличие от других антидепрессантов не снижает функциональную активность β-адренорецепторов, мало влияет на нейрональный захват норадреналина и допамина. Способствует улучшению настроения, устраняет чувство страха и напряжения, дисфорию. Обладает стимулирующим и аналгезирующим эффектом, не оказывает седативного и кардиотоксического действия при приеме в средних терапевтических дозах.

Фармакокинетика.

Всасывается из желудочно-кишечного тракта. Слабо метаболизируется при первом прохождении через печень. Прием пищи не влияет на степень всасывания, хотя может замедлять его скорость. При приеме внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6–8 часов. Эффективная равновесная концентрация в плазме крови наступает только после непрерывного приема препарата в течение нескольких недель. Связывание с белками крови – 94,5 %. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени путем деметилирования с образованием основного активного метаболита норфлуоксетина.

$T_{1/2}$ флуоксетина у взрослых и пациентов пожилого возраста составляет 2–3 дня, норфлуоксетина – 7–9 дней. При нарушениях функции печени (цирроз печени) $T_{1/2}$ увеличивается до 7 и 12 дней соответственно.

Выводится флуоксетин в основном почками (около 60 %) и через кишечник – приблизительно 15 %.

Клинические характеристики.

Показания.

Большие депрессивные эпизоды/расстройства.

Навязчиво-маниакальные расстройства.

Нервная булимия: в составе комплексной психотерапии для уменьшения неконтролируемого потребления пищи и с целью очистки кишечника.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к флуоксетину или к другим компонентам препарата.

Тяжелая печеночная и почечная недостаточность, эпилепсия, судорожные состояния в анамнезе, суицидальные мысли, глаукома, атония мочевого пузыря, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Одновременное применение с неселективными необратимыми ингибиторами моноаминооксидазы (МАО), включая лынезолид. Промежуток между окончанием терапии ингибиторами МАО и началом лечения флуоксетином должен составлять как минимум

14 дней. Промежуток между окончанием лечения флуоксетином и началом лечения ингибиторами МАО должен быть не менее 5 недель.

Одновременное применение с метопрололом при сердечной недостаточности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Противопоказаные комбинации

Неселективные необратимые ингибиторы МАО. Период между прекращением приема неселективных необратимых ингибиторов МАО (например, тпрониазид) и началом лечения препаратом должен составлять не менее 14 дней. После отмены флуоксетина до начала терапии неселективными необратимыми ингибиторами МАО должно пройти не менее 5 недель.

Тяжелые, иногда с летальным исходом реакции (гипертермия, ригидность, миоклонус, вегетативная нестабильность, быстрые изменения жизненных показателей и нарушения мозговых функций, включая сильное возбуждение, делирий и кому) отмечали у пациентов, принимавших флуоксетин в сочетании с неселективными необратимыми ингибиторами МАО, а также у тех, кто прекращал его принимать и потом начинал терапию неселективными необратимыми ингибиторами МАО.

Одновременное применение флуоксетина с неселективными необратимыми ингибиторами МАО противопоказано.

Следует принимать во внимание длительный период полувыведения как флуоксетина, так и норфлуоксетина, при рассмотрении фармакодинамических и фармакокинетических лекарственных взаимодействий (например, при переходе с флуоксетина на другие антидепрессанты).

Нерекомендованные комбинации

Тамоксифен. В научной литературе описано фармакокинетическое взаимодействие ингибиторов CYP2D6 и тамоксифена, отмечалось снижение на 65–75% одного из более активных форм тамоксифена, например, ендоксифену. В нескольких исследованиях отмечались снижение эффективности тамоксифена при одновременном применении некоторых ингибиторов обратного захвата серотонина. Снижение эффективности тамоксифена нельзя исключить, поэтому по возможности следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов CYP2D6, включая флуоксетин.

Алкоголь. При проведении исследований флуоксетин не повышал уровень алкоголя в крови и не усиливал действие алкоголя. Однако одновременное применение ингибиторов обратного захвата серотонина и алкоголя не рекомендуется.

Ингибиторы МАО-А (линезолид, метиленовый синий). Одновременное применение флуоксетина с ингибиторами МАО-А может привести к развитию серотонинового синдрома, проявлениями которого являются диарея, тахикардия, повышенное потоотделение, тремор, спутанность сознания или кома. Если одновременного применения препаратов нельзя избежать, следует начинать с самых эффективных доз, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врача.

Меквитазин. Поскольку флуоксетин угнетает метаболизм меквитазина, может возрастать риск побочных реакций (удлинение интервала QT) при применении последнего.

Комбинации, применение которых требует осторожности

Фенитоин. При комбинированном применении флуоксетина и фенитоина отмечаются изменения их уровня в крови. В некоторых случаях возникали проявления токсичности. Следует титровать дозы препаратов и контролировать клиническое состояние пациентов.

Зверобой. Как и с другими ингибиторами обратного захвата серотонина, могут возникать фармакодинамические взаимодействия флуоксетина со зверобоем, поэтому при применении препарата со зверобоем могут увеличиваться проявления побочных реакций.

Литий и триптофан. Следует применять с осторожностью флуоксетин с литием или триптофаном, так как отмечались случаи серотонинового синдрома при одновременном применении ингибиторов обратного захвата серотонина с данными лекарственными средствами. При применении флуоксетина с литием необходимо чаще контролировать клиническое состояние пациента.

Удлинение интервала QT. Не проводили фармакокинетические и фармакодинамические исследования флуоксетина с другими лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT. Аддиктивное действие флуоксетина и данных лекарственных средств нельзя исключить. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении флуоксетина с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT, такими как антиаритмические средства класса IA и III, антипсихотические лекарственные средства (например, производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклические антидепрессанты, некоторые противомикробные средства (например, спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин для внутривенного применения, пентамидин), противомалярийные препараты, особенно галофантрин, некоторые антигистаминные (астемизол, мизоластин).

Пероральные антикоагулянты. При одновременном применении флуоксетина с варфарином отмечалось увеличение времени кровотечения. Изменение антикоагулянтного действия (лабораторные показатели и/или клинические симптомы) имели непостоянный характер.

Как в случае лечения варфарином с другими препаратами до начала применения или в случае прекращения лечения флуоксетином при терапии варфарином следует провести тщательный контроль показателей свертывания крови. При необходимости назначения других препаратов после отмены флуоксетина следует учитывать длительный период полувыведения флуоксетина и его активного метаболита норфлуоксетина и, в связи с этим, возможность развития лекарственного взаимодействия.

Ципрогептадин. Были сообщения о снижении эффективности флуоксетина при одновременном применении с ципрогептадином.

Лекарственные средства, вызывающие гипонатриемию. Гипонатриемия является нежелательным эффектом при применении флуоксетина. Одновременное применение препарата с другими лекарственными средствами, которые вызывают гипонатриемию (например, диуретики, десмопрессин, карбамазепин, окскарбазепин), приводит к росту риска гипонатриемии.

Лекарственные средства, снижающие эпилептический порог. Судороги являются нежелательным эффектом при применении флуоксетина. Одновременное применение

препарата с другими лекарственными средствами, снижающими судорожный порог (например, трициклические антидепрессанты, другие ингибиторы обратного захвата серотонина, фенотиазины, бутирофеноны, мефлохин, хлорохин, бупропион, трамадол), может повышать риск развития судорог.

Изофермент CYP2D6. Поскольку метаболизм флуоксетина (как трициклических антидепрессантов, так и других селективных серотониновых антидепрессантов) включается в систему печеночного цитохрома изофермента CYP2D6, одновременное применение с лекарственными средствами, которые также метаболизируются этими ферментами, может привести к реакциям взаимодействий. Поэтому лечение препаратами, которые метаболизируются данной системой, особенно теми, которые имеют узкий терапевтический индекс (такие как флекаинид, пропафенон, небиволол), следует начинать с малых доз, если больной одновременно получает флуоксетин или принимал его в течение предыдущих 5 недель. В случае включения флуоксетина в режим лечения больного, который уже принимает подобный препарат, следует предусмотреть снижение дозы первого препарата.

Флуоксетин может потенциировать действие алпразолама, диазепама, таким образом, их следует применять с осторожностью.

При одновременном применении с флуоксетином отмечается изменение концентраций в крови клозапина, диазепама, алпразолама, имипрамина и дезипрамина, а в некоторых случаях наблюдаются проявления токсического действия. При приеме флуоксетина с указанными препаратами следует пересмотреть консервативный подбор дозы препарата и осуществлять контроль состояния пациента.

Флуоксетин плотно связывается с белками плазмы крови, поэтому при назначении флуоксетина с другим препаратом, который плотно связывается с белками плазмы крови, возможные изменения концентраций в плазме крови обоих препаратов.

Электропротивосудорожная терапия. Редко отмечались случаи увеличения продолжительности приступов у больных, принимающих флуоксетин, при проведении электропротивосудорожной терапии. Поэтому в таких случаях следует соблюдать осторожность.

Особенности применения.

Кожные высыпания и аллергические реакции. При применении флуоксетина сообщалось о случаях кожных высыпаний, анафилактических реакций и прогрессирующих системных нарушений с вовлечением в патологический процесс кожи, легких, печени. При появлении кожных высыпаний или других аллергических реакций, этиологию которых нельзя определить, прием флуоксетина следует отменить.

Судороги. При применении антидепрессивных лекарственных средств существует потенциальный риск возникновения судорог. Применение флуоксетина следует прекратить у пациентов, у которых возникли судороги или существует повышенный риск возникновения судорог. Следует избегать применения флуоксетина у пациентов с нестабильными судорожными расстройствами/эпилепсией.

Мания. Антидепрессанты следует с осторожностью применять у пациентов с манией или гипоманией. Следует прекратить применение флуоксетина, если пациента маниакальная фаза.

Функция печени/почек. Флуоксетин активно метаболизируется в печени и выводится почками.

Пациентам со значительными нарушениями функции печени рекомендуется снижение дозы. При приеме 20 мг в сутки в течение 2 месяцев у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин) и пациентов, нуждающихся в гемодиализе, уровни в плазме флуоксетина или норфлуоксетина такие, как у пациентов с нормальной функцией почек. Противопоказано применять при тяжелой печеночной и почечной недостаточности.

Тамоксифен. Применение флуоксетина, мощного ингибитора CYP2D6, может приводить к снижению концентрации ендоксифена, одного из важнейших активных метаболитов тамоксифена. Таким образом, по возможности следует избегать одновременного применения тамоксифена и флуоксетина.

Сердечно-сосудистые расстройства. Сообщалось о случаях удлинение интервала QT и желудочковой аритмии, включая *torsades de pointes*. Следует с осторожностью применять пациентам с такими состояниями, как врожденный удлиненный интервал QT, наличие в анамнезе удлинение интервала QT или иных клинических состояний, которые могут приводить к аритмии (например, гипокалиемия и гипомагниемия, брадикардия, острый инфаркт миокарда или декомпенсированная сердечная недостаточность), или в случае повышения концентрации флуоксетина (например, печеночная недостаточность), или при совместном применении препаратов, вызывающие удлинение интервала QT и/или *torsades de pointes*. Перед началом применения флуоксетина необходимо провести ЭКГ. Если во время лечения флуоксетином возникают симптомы сердечной аритмии, следует прекратить прием флуоксетина и провести ЭКГ-исследования.

Потеря массы тела. У пациентов, принимающих флуоксетин, может отмечаться снижение массы тела.

Сахарный диабет. У больных сахарным диабетом во время лечения флуоксетином отмечались изменения уровня глюкозы в крови. Гипогликемия возникала во время лечения флуоксетином, а после отмены препарата – гипергликемия. В начале и по окончании лечения флуоксетином может быть необходима коррекция доз инсулина и/или гипогликемических препаратов для приема внутрь.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение. Депрессия связана с ростом риска суицидальных мыслей, попытки суицида. Риск существует до тех пор, пока не наступает определенная ремиссия. Улучшение может не наступать в течение нескольких или более недель лечения, пациентов следует внимательно наблюдать до тех пор, пока не наступит улучшение. Общий клинический опыт показывает, что риск суицида может расти на ранних стадиях выздоровления.

Необходимо постоянно наблюдать за пациентами с большими депрессивными расстройствами и другими психическими заболеваниями, так как возможно развитие других психических расстройств.

Следует внимательно наблюдать за пациентами, особенно с высоким риском развития суицидальных идей или попыток, особенно в начале лечения или при изменении дозы. Противопоказано применять у пациентов с суицидальными мыслями.

Применение антидепрессивных препаратов взрослым пациентам с психическими расстройствами показывает рост риска суицидального поведения у пациентов в возрасте до 25

лет, принимающих антидепрессанты. При появлении клинического ухудшения, суицидальных попыток или изменения поведения следует принять соответствующие меры.

Акатизия/ психомоторная дисфория. Применение флуоксетина связано с развитием акатизии, которая субъективно характеризуется необходимостью двигаться, часто с невозможностью стоять или сидеть. Это особенно отмечается в первые недели лечения. Пациентам, у которых развились такие симптомы, не рекомендуется увеличивать дозу.

Симптомы отмены. Часто возникают симптомы отмены, если лечение внезапно прекращается. Риск развития симптомов отмены зависит от многих факторов, включая продолжительность лечения, дозу и уровень снижения дозы. Следует проводить титрование уменьшение дозы в течение 1 или 2 недель по мере необходимости пациента.

Симптомы отмены: головокружение, расстройства чувствительности (включая парестезии), расстройства сна (включая бессонницу и тяжелые сновидения), астения, ажитация или возбуждения, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль. В общем симптомы отмены бывают легкой или средней степени тяжести, но могут быть и тяжелой степени тяжести. Обычно они возникают в течение первых дней после отмены флуоксетина. Обычно симптомы самостоятельно проходят в течение первых 2 недель, хотя в некоторых случаях могут длиться 2–3 месяца и дольше. Таким образом, рекомендуется постепенно снижать дозу флуоксетина в течение не менее 1–2 недель в соответствии с потребностями пациента.

Кровотечения. Сообщалось о возникновении подкожных кровоизлияний, таких как экхимозы или пурпура. Экхимозы возникают редко при лечении флуоксетином. Другие геморрагические проявления (гинекологические кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения и другие кожные или слизистые кровоизлияния) также наблюдались редко. С осторожностью следует применять препарат пациентам, которые одновременно принимают пероральные антикоагулянты и препараты, влияющие на функцию тромбоцитов (атипичные антипсихотические средства, такие как клозапин, фенотиазин, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные средства), или другие препараты, которые могут увеличить риск кровотечения, пациентам с кровотечением в анамнезе.

Мидриаз. Имеются сообщения о возникновении мидриаза у пациентов, принимавших флуоксетин. Поэтому следует соблюдать осторожность у пациентов с повышенным внутриглазным давлением или риском возникновения острой закрытоугольной глаукомы. Противопоказано применять у пациентов с глаукомой.

Электропротивосудорожная терапия. Редко отмечались случаи увеличения продолжительности приступов у больных, принимающих флуоксетин, при проведении электропротивосудорожной терапии. Поэтому у данных пациентов следует соблюдать осторожность.

Зверобой. При одновременном применении флуоксетина и зверобоя повышается риск возникновения серотонинергических эффектов, таких как серотониновый синдром, который может возникать при применении ингибиторов обратного захвата серотонина и растительных препаратов, содержащих зверобой.

Серотониновый синдром или злокачественный нейролептический синдром.

Сообщалось о редких случаях развития серотонинового синдрома или злокачественного нейролептического синдрома у пациентов при приеме флуоксетина, особенно в комбинации с

другими серотонинергическими (среди прочих L-триптофан) и/или нейролептическими лекарственными средствами. Поскольку эти симптомы могут быть жизненно опасными, лечение флуоксетином следует прекратить и обеспечить поддерживающую и симптоматическую терапию в случае наличия следующих симптомов: гипертермия, ригидность, миоклонус, нестабильность вегетативной нервной системы с возможными нарушениями жизненно важных функций, психического статуса, включая нарушение сознания, раздражительность, прогрессирующую ажитацию до делирия и кому.

Неселективные необратимые ингибиторы МАО. Есть сообщения о случаях серьезных, иногда фатальных побочных реакций у пациентов, принимавших ингибиторы обратного захвата серотонина в комбинации с неселективными необратимыми ингибиторами МАО. Эти случаи имели признаки, напоминающие серотониновый синдром или злокачественный нейролептический синдром. Применение ципрогептадина или дантролена может принести пользу пациентам, у которых развились такие реакции.

Симптомы взаимодействия с ингибиторами МАО включают: гипертермия, ригидность, миоклонус, нестабильность вегетативной нервной системы с нарушениями жизненно важных функций, психического статуса, включая нарушение сознания, раздражительность, прогрессирующую ажитацию до делирия и кому.

Таким образом одновременное применение флуоксетина и неселективных необратимых ингибиторов МАО противопоказано. Промежуток между окончанием терапии ингибиторами МАО и началом лечения флуоксетином должен составлять как минимум 14 дней. Промежуток между окончанием лечения флуоксетином и началом лечения неселективными необратимыми ингибиторами МАО должно быть не менее 5 недель.

При применении флуоксетина возможно развитие гипонатриемии. В основном это характерно для пациентов пожилого возраста и больных, получающих диуретики, вследствие уменьшения объема циркулирующей крови.

Компонент желтый закат FCF (Е 110), входящий в состав оболочки капсулы, может вызывать аллергические реакции.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Лекарственное средство противопоказано при беременности и кормлении грудью. Есть сообщения о развитии некоторых побочных эффектов у новорожденных, матери которых во время беременности применяли флуоксетин (тремор, гипотония, постоянный плач, трудности с сосанием и со сном). Эти симптомы могут быть признаками как серотонинового синдрома или симптомами отмены. Время появления и продолжительность этих симптомов зависят от периода полувыведения флуоксетина (4–6 дней) и его активного метаболита норфлукосетину (4–16 дней).

Результаты некоторых эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска пороков сердечно-сосудистой системы при применении флуоксетина матерями во время первого триместра беременности. Механизм развития пороков сегодня неизвестен. В общем риск рождения ребенка с пороком сердечно-сосудистой системы у матери, принимавшей флуоксетин во время беременности составляет около 2/100 (в общей популяции – около 1/100).

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что применение ингибиторов обратного захвата серотонина во время беременности, особенно на поздних сроках, может увеличить риск развития персистентной легочной гипертензии у новорожденных. Данное осложнение наблюдалось примерно в 5 из 1000 новорожденных, тогда как в общей популяции персистентная легочная гипертензия наблюдается в 1–2 из 1000 новорожденных.

Период кормления грудью.

Известно, что флуоксетин и норфлуоксетин экскретируются в грудное молоко. Имеются сообщения о развитии побочных реакций у младенцев, вскармливаемых грудным молоком, матери которых применяли флуоксетин.

Фертильность.

Результаты доклинических исследований на животных свидетельствуют, что флуоксетин может влиять на качество спермы. Имеются сообщения о оборотный влияние ингибиторов обратного захвата серотонина на качество спермы у людей. Данные о влиянии флуоксетина на фертильность человека на сегодня отсутствуют.

Способность влиять на быстроту реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Во время лечения Флуксеном® следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций, что связано с риском развития описанных побочных реакций.

Способ применения и дозы.

Препарат принимать внутрь независимо от времени приема пищи.

Большие депрессивные эпизоды/расстройства. Начальная доза *при депрессии* для взрослых – 20 мг 1 раз в сутки с утра. Такая доза достаточна для достижения антидепрессивного эффекта. При клинической необходимости через 3–4 недели от начала терапии доза может быть увеличена до 20 мг 2 раза в сутки; хотя увеличение дозы может усилить побочные эффекты, для некоторых пациентов с недостаточным ответом на лечение дозой в 20 мг дозу можно постепенно увеличить до 60 мг в сутки.

Дозу увеличивать индивидуально и с осторожностью, терапию следует начинать с минимальной эффективной дозы.

Пациентов с депрессивными расстройствами следует лечить в течение достаточного времени, по меньшей мере, в течение 6 месяцев, чтобы убедиться в отсутствии симптомов заболевания.

Навязчиво-маниакальные расстройства. Обычная рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. Хотя увеличение дозы может усилить побочные эффекты, для некоторых пациентов с недостаточным ответом на лечение в течение 2 недель дозой в 20 мг можно постепенно увеличить дозу до 60 мг в сутки.

Если в течение 10 недель лечения отсутствует клинический эффект, терапию флуоксетином

следует пересмотреть. Если был получен положительный терапевтический эффект от лечения, следует продолжить терапию флуоксетином индивидуально подобранной дозой препарата. Дозу увеличивать индивидуально и с осторожностью, терапию следует проводить минимальной поддерживающей дозой. Периодически следует пересматривать потребность больного в лечении препаратом.

Пролонгированная фармакотерапия (более 24 недель) у пациентов с навязчиво-маниакальными расстройствами не изучалась.

Нервная булимия. Для взрослых и пациентов пожилого возраста доза составляет 20 мг в сутки. Пролонгированная фармакотерапия (свыше 3 месяцев) у пациентов с булимией не изучалась.

Общие рекомендации. Обычная рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки, которая при необходимости может быть увеличена. Максимальная суточная доза – 80 мг. Дозы более 80 мг в сутки не изучали. При необходимости применения разовой дозы менее 20 мг необходимо применять другую форму препарата в соответствующей дозировке.

Флуоксетин может быть назначен 1–2 раза в сутки независимо от времени приема пищи.

После прекращения приема препарата активная субстанция циркулирует в организме еще 2 недели, что следует учитывать при назначении других препаратов или прекращении лечения.

Поддерживающая терапия. Для выявления полного эффекта флуоксетина может потребоваться 3–4 недели.

Доза препарата для больных с почечной или печеночной недостаточностью, для больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, а также для больных, принимающих другие препараты, должна быть снижена.

Пациенты пожилого возраста: дозу повышать с осторожностью. Обычно суточная доза не превышает 40 мг. Максимальная суточная доза составляет 60 мг.

Уменьшенную дозу или интермиттирующий прием препарата (например каждые вторые сутки) можно рекомендовать пациентам с печеночными расстройствами или при сопутствующей терапии лекарствами, которые могут взаимодействовать с флуоксетином.

Следует избегать внезапного прекращения терапии флуоксетином. Для отмены препарата следует постепенно уменьшать дозу в течение 1–2 недель во избежание синдрома отмены. Если появляются симптомы ухудшения состояния во время снижения дозы или прекращения лечения препаратом, следует вернуться к лечению предварительной эффективной терапевтической дозой препарата. Через некоторое время врач может продолжить постепенное снижение дозы.

Дети. Лекарственное средство не применять детям.

Передозировка.

Симптомы: тошнота, рвота, судороги, сердечно-сосудистые расстройства (включая нарушение

синусового ритма и желудочковые аритмии) или изменения ЭКГ, указывающие на удлинение интервала QT, сердечные приступы, включая редкие случаи *torsades de pointes*, расстройства дыхания, изменения центральной нервной системы от возбуждения до комы, гипомания. Летальные исходы, обусловдленные передозировкой флуоксетина, являются чрезвычайно редкими.

Лечение: провоцирование рвоты или промывание желудка, применение активированного угля, сорбентов, симптоматическая и поддерживающая терапия. Специфического антидота не существует. Форсированный диурез, диализ, гемоперфузия, замещающее переливание крови малоэффективны при передозировке флуоксетина.

Рекомендовано проводить мониторинг сердечной и дыхательной деятельности.

Следует учитывать, что может иметь место передозировка несколькими лекарственными средствами.

Побочные реакции.

Общие нарушения: слабость, включая астению, ощущение дрожи, озноб, усталость, плохое самочувствие, ощущение холода, жара, аномальные ощущения, нейролептический синдром, общее недомогание.

Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, геморрагические проявления, подкожные или слизистые кровоизлияния, тенденции к возникновению синяков.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, анафилактический шок анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь.

Со стороны эндокринной системы: недостаточная секреция антидиуретического гормона.

Метаболические нарушения: снижение аппетита, включая анорексию, гипонатриемия.

Со стороны нервной системы: головная боль, расстройства внимания, головокружение, дисгевзия, летаргия, сонливость, включая гиперсомнию, седацию, тремор, психомоторная гиперактивность, дискинезия, атаксия, нарушение координации движений, миоклонус, судороги, эпилептические припадки, психомоторное возбуждение, агрессия, нарушение внимания, тревожность, дисфемия, нарушение концентрации, акатизия, букоглосальний синдром, серотониновый синдром, нарушения памяти, включая нарушения памяти после утреннего пробуждения, трудности при засыпании, бессонница, возбуждение, нервозность, беспокойство, напряженность, снижение либидо, включая потерю либидо, нарушения сна, включая патологические сновидения, ночной бред, деперсонализация, повышенное настроение, эйфория, нарушения мышления, нарушения оргазма, включая аноргазмию, бруксизм, гипомания, мания, галлюцинации, ажитация, панические атаки, суицидальные мысли и поведение, включая попытки суицида и завершенный суицид, суицидальную депрессию, умышленное нанесение себе вреда, аутоагрессивными идеи и поведение (могут быть в результате основного заболевания), спутанность сознания, расстройства речи, изменение вкуса.

Со стороны органов зрения: затуманивание зрения, мидриаз.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, желудочковая аритмия, включая *torsades de pointes*, удлинение интервала QT, ощущение приливов, ощущение горячих приливов, гипотензия, васкулит, вазодилатация, пальпитация.

Со стороны дыхательной системы: зевота, одышка, фарингит, дыхательные расстройства (воспалительные процессы или различные гистопатологические изменения и/или фиброз, включая ателектаз, интерстициальные заболевания легких, пневмонию), носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительного тракта: диарея, тошнота, рвота, диспепсия, сухость во рту, дисфагия, боль в пищеводе, желудочно-кишечные кровотечения, включая кровотечения из десен, рвоту кровью, кровянистые испражнения, ректальные кровотечения, геморрагическую диарею, мелену и желудочное кровотечение из язвы.

Со стороны пищеварительной системы: идиосинкратический гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, включая эритему, эксфолиативные высыпания, потница, эритематозные, фолликулярные, генерализованные, макулярные, макуло-папулярные, папулярные, кореподобные высыпания, зудящие высыпания, везикулярные высыпания, сыпь вокруг пупка, реакции фоточувствительности, мультиформная эритема, что может прогрессировать до синдрома Стивенса–Джонсона или токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла), зуд, крапивница, пурпура, алопеция, экхимозы.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, подергивания мышц, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: частое мочеиспускание, дизурия, задержка мочи, расстройства мочеиспускания, поллакиурия.

Со стороны репродуктивной системы: гинекологическое кровотечение, включая кровотечения из шейки матки, дисфункцию матки, маточное кровотечение, кровотечение из гениталий, менометрорагию, полиметрорагию, постменопаузное кровотечение, вагинальное кровотечение; эректильная дисфункция, расстройства эякуляции, включая недостаточность эякуляции, дисфункцию эякуляции, преждевременную эякуляцию, задержку эякуляции, ретроградную эякуляцию, сексуальная дисфункция, галакторея, гиперпролактинемия, приапизм.

Исследования: снижение массы тела, нарушение показателей функции печени (повышение уровней трансаминаз), повышение уровня гамма-глутаминтрансферазы.

Во время приема флуоксетина или сразу после отмены флуоксетина сообщалось о случаях суицидальных мыслей и поведения.

Переломы костей: повышение риска переломов костей у пациентов, получающих ингибиторы обратного захвата серотонина и антидепрессантов. Механизм развития данных рисков неизвестен.

Симптомы отмены. Прекращение приема флуоксетина преимущественно приводит к симптомам отмены. Чаще всего возникают: головокружение, расстройства чувствительности (включая парестезии), расстройства сна (включая бессонницу и тяжелые сновидения), астения, ажитация или возбуждения, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль. В общем симптомы отмены умеренного или средней степени тяжести, но могут быть и тяжелой степени тяжести и

длительными. Обычно возникают в течение первых дней после отмены флуоксетина. Таким образом, рекомендуется постепенно снижать дозу флуоксетина в течение не менее 1–2 недель в соответствии с потребностями пациента.

Срок годности. 5 лет.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 капсул в блистере. По 1 или 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.