

ИНСТРУКЦИЯ  
по медицинскому применению лекарственного средства  
**ФЛУКСЕН®**  
(FLUXEN)

**СОГЛАСОВАНО**МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

от « 02 -07- 2020 » г. № 691

**Общая характеристика:***международное непатентованное название:* fluoxetine;

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

**Состав лекарственного средства:**

1 капсула содержит:

*действующее вещество:* флуоксетина гидрохлорида, в пересчете на флуоксетин - 20 мг;*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный\*, кальция стеарат;

Состав оболочки капсулы: титана диоксид (E 171), патентованный синий V (E 131), хинолиновый желтый (E 104), желтый закат FCF (E 110), желатин;

\* - аэросил.

**Форма выпуска.** Капсулы.**Фармакотерапевтическая группа.** Антидепрессанты. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Код АТХ N06A B03.**Фармакологические свойства.****Фармакодинамика.**

В основе действия флуоксетина лежит селективное ингибирование обратного захвата серотонина. Флуоксетин практически не связывается с другими рецепторами, такими как  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ - и  $\beta$ -адренорецепторы; серотонинергические; дофаминергические; H1-гистаминовые; мускариновые; и ГАМК-рецепторы.

**Депрессивные расстройства**

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях флуоксетин продемонстрировал эффективность при лечении больших депрессивных расстройств. Было установлено, что флуоксетин вызывал значительно более высокий уровень ответа на терапию (определяемый снижением показателей по шкале депрессии Гамильтона на 50%) и ремиссию по сравнению с плацебо.

**Дозозависимый ответ:** исследования с фиксированной дозой флуоксетина у пациентов с тяжелой депрессией продемонстрировали плоскую кривую доза-ответ, что дает основания полагать, что увеличение доз выше рекомендуемых не приведет к повышению эффективности. Тем не менее, клинический опыт показывает, что увеличение доз может быть полезным для некоторых пациентов.

**Обсессивно-компульсивное расстройство.** В краткосрочных исследованиях (до 24 недель) флуоксетин оказался значительно более эффективным, чем плацебо. Терапевтический эффект наблюдался при дозе 20 мг/сутки, но более высокие дозы (40 или 60 мг/сутки) показали более высокую частоту ответа. В долгосрочных исследованиях эффективность не была показана.

**Нервная булимия.** В краткосрочных исследованиях (до 16 недель) у амбулаторных пациентов, удовлетворяющих критериям DSM-III-R, было показано, что флуоксетин в дозе 60 мг/день значительно более эффективен, чем плацебо, с целью снижения переедания, рвоты и очистки кишечника.

Данные исследования не позволяют сделать выводы о долгосрочной эффективности флуоксетина при нервной булимии.

7787 - 2020

Предменструальное дисфорическое расстройство. Согласно данным одного исследования, в котором женщины принимали флуоксетин в дозе 20 мг/сутки на протяжении 6 циклов, наблюдалось улучшение по первичному критерию эффективности (раздражительность, беспокойство и дисфория). В другом исследовании при применении флуоксетина 20 мг/сутки длительностью 14 дней в лютеиновую фазу на протяжении 3 циклов также наблюдалось улучшение по первичному критерию эффективности (дневник оценки тяжести проблем). Однако этих данных недостаточно для окончательных выводов об эффективности и продолжительности лечения флуоксетином.

*Педиатрическая популяция.*

В клинических плацебо-контролируемых исследованиях флуоксетин в дозе 20 мг продемонстрировал эффективность при лечении депрессии у детей в возрасте от 8 лет и подростков.

*Влияние на рост.*

После 19 недель лечения у детей, получавших флуоксетин в клиническом исследовании, рост в среднем был на 1,1 см меньше ( $p = 0,004$ ) и масса тела на 1,1 кг меньше ( $p = 0,008$ ), чем у субъектов, получавших плацебо.

Согласно данным одного ретроспективного исследования не было обнаружено различий в росте детей, получавших флуоксетин на протяжении 1,8 года с поправкой на ожидаемый рост по сравнению с детьми, не принимавшими флуоксетин.

#### ***Фармакокинетика.***

##### ***Абсорбция***

Флуоксетин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта после перорального приема. Прием пищи не влияет на биодоступность флуоксетина.

##### ***Распределение***

Связывание с белками плазмы крови - около 95%. Флуоксетин широко распределяется в организме (объем распределения: 20-40 л/кг).

Эффективная равновесная концентрация в плазме крови наступает после непрерывного приема препарата в течение нескольких недель.

Установившиеся концентрации после длительного применения препарата аналогичны тем концентрациям, которые наблюдаются через 4-5 недель применения.

##### ***Биотрансформация***

Флуоксетин имеет нелинейный фармакокинетический профиль с эффектом первого прохождения через печень, где в основном метаболизируется. Максимальная концентрация в плазме обычно достигается через 6-8 часов после приема. Флуоксетин интенсивно метаболизируется полиморфным ферментом CYP2D6 до активного метаболита норфлуоксетина (деметилфлуоксетина) в результате деметилирования.

##### ***Выведение***

Период полувыведения флуоксетина составляет от 4 до 6 дней, а для норфлуоксетина - от 4 до 16 дней.

В следствие длительного периода полувыведения флуоксетин и его метаболиты обнаруживаются в крови в течение 5-6 недель после отмены. Выводится в основном почками (около 60%). Также флуоксетин выделяется с грудным молоком.

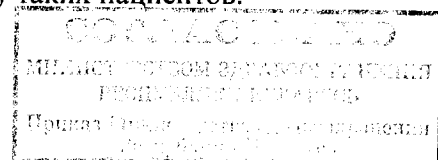
##### ***Особые популяции***

*Пожилые люди:* фармакокинетические параметры препарата не отличаются у здоровых пожилых людей по сравнению с более молодыми субъектами.

*Детская популяция:* средняя концентрация флуоксетина у детей примерно в 2 раза выше, чем у подростков, а средняя концентрация норфлуоксетина в 1,5 раза выше.

Равновесная концентрация в плазме крови зависит от массы тела и выше у детей с более низким весом. Как и у взрослых, флуоксетин и норфлуоксетин накапливаются после многократного перорального приема; равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 3-4 недель после ежедневного приема.

*Печеночная недостаточность:* в случае печеночной недостаточности (алкогольный цирроз) период полувыведения флуоксетина и норфлуоксетина увеличивается до 7 и 12 дней соответственно. Следует откорректировать дозировку у таких пациентов.



*Почечная недостаточность:* после однократного введения флуоксетина пациентам с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени (анурия) кинетические параметры не менялись по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако после многократного применения флуоксетина может наблюдаться увеличение величины плато концентраций в плазме.

### **Показания к применению.**

#### *Взрослые:*

Большие депрессивные эпизоды/расстройства.

Обсессивно-компульсивные расстройства.

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

### **Способ применения и дозы.**

#### Большие депрессивные эпизоды/расстройства.

Взрослые и пожилые пациенты:

Начальная доза при депрессии – 20 мг 1 раз в сутки.

Дозировка должна быть пересмотрена и при необходимости скорректирована в течение 3-4 недель после начала терапии в зависимости от клинического ответа.

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.

#### Обсессивно-компульсивные расстройства. Взрослые и пожилые пациенты:

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.

Несмотря на то, что нет систематических исследований, позволяющих ответить на вопрос, как долго продолжать лечение флуоксетином, обсессивно-компульсивное расстройство является хроническим заболеванием, и целесообразно рассмотреть вопрос о продолжении терапии флуоксетином после 10 недель у пациентов с клиническим ответом.

Дозу увеличивать индивидуально и с осторожностью, терапию следует проводить минимальной поддерживающей дозой. Периодически следует пересматривать потребность больного в лечении препаратом.

Некоторые врачи рекомендуют сопутствующую поведенческую психотерапию для пациентов с хорошим фармакотерапевтическим ответом.

Пролонгированная фармакотерапия (более 24 недель) у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройствами не изучалась.

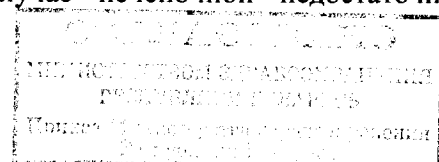
Нервная булимия. Для взрослых и пациентов пожилого возраста доза составляет 60 мг в сутки. Пролонгированная фармакотерапия (свыше 3 месяцев) у пациентов с булимией не изучалась.

#### Общие рекомендации.

Суточная доза может быть увеличена или снижена. Дозы более 80 мг в сутки не изучали.

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

*Пациенты с печеночной недостаточностью:* в случае печеночной недостаточности



(алкогольный цирроз) период полувыведения флуоксетина и норфлуоксетина увеличивается до 7 и 12 дней соответственно. Следует откорректировать дозировку у таких пациентов за счет снижения дозы препарата или уменьшения частоты его приема.

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.

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.

### **Побочное действие.**

Наиболее частыми побочными реакциями у пациентов, получавших флуоксетин, являются головная боль, тошнота, бессонница, усталость и диарея. Нежелательные эффекты могут уменьшаться по интенсивности и частоте при продолжении лечения и обычно не приводят к прекращению терапии.

Ниже приведены побочные реакции, наблюдаемые при лечении флуоксетином у взрослых и детей. Некоторые из этих побочных реакций являются общими с другими селективными ингибиторами захвата серотонина.

Во время применения флуоксетина сообщалось о побочных реакциях, указанных ниже, с использованием следующей классификации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* редко – тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения;

*Со стороны иммунной системы:* редко - анафилактическая реакция, сывороточная болезнь;

*Со стороны эндокринной системы:* редко - неадекватная секреция антидиуретического гормона.

*Метаболические нарушения и нарушения питания:* часто - снижение аппетита, включая анорексию; редко – гипонатриемия.

*Со стороны психики:* очень часто - бессонница (включая раннее утреннее пробуждение), часто – тревожность, нервозность, беспокойство, напряженность, снижение либидо (включая утрату либидо), расстройства сна, паталогические сновидения (включая кошмарные сны), нечасто – деперсонализация, приподнятое настроение, эйфория, нарушение процессов мышления, аномальный оргазм (включая аноргазмию), бруксизм, суицидальные мысли и поведение (включая совершенный суицид, преднамеренное самоповреждение. Эти симптомы могут быть связаны с основным заболеванием); редко – гипомания, мания, галлюцинации, ажитация, панические атаки, дисфемия, агрессия.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль, часто - нарушение внимания, головокружение, дисгевзия, летаргия, сонливость (включая гиперсомнию, седацию), тремор; нечасто - психомоторная гиперактивность, дискинезия, атаксия, нарушение равновесия, миоклонус, ухудшение памяти; редко – судороги, акатизия, букогlossальный синдром, серотониновый синдром.

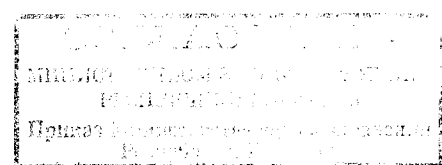
*Со стороны органов зрения:* часто – затуманивание зрения, нечасто – мириаз.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* нечасто – звон в ушах.

*Со стороны сердца:* часто – сердцебиение, удлинение интервала QT; редко – желудочковая аритмия, включая аритмию типа «torsade de pointes».

*Со стороны сосудистой системы:* часто - приливы (включая горячие приливы); нечасто – гипотензия, редко – васкулиты, вазодилатация.

*Со стороны дыхательной системы:* часто – зевота, нечасто – диспноэ, носовое кровотечение; редко – фарингит, воспалительные процессы или различные



гистопатологические изменения и/или фиброз (включая ателектаз, интерстициальную болезнь легких, пневмонию).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – понос, тошнота; часто – рвота, диспепсия, сухость во рту; нечасто – дисфагия, желудочно-кишечные кровотечения (включая наиболее часто кровоточивость десен, рвота кровью, кровянистый стул, ректальное кровотечение, геморрагическую диарею, мелену и язву желудка); редко – боль в пищеводе.

*Со стороны гепато-билиарной системы:* редко – идиосинкратический гепатит;

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто – кожная сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз; нечасто – алопеция, повышенная склонность к синякам, холодный пот; редко – ангионевротический отек, экхимоз, реакции фоточувствительности, пурпура, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* часто – артралгия, нечасто – подергивание мышц, редко – миалгия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* часто – частое мочеиспускание (включая поллакиурию); нечасто – дизурия; редко – задержка мочи, расстройство мочеиспускания.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:*

часто – гинекологические кровотечения, включая кровоизлияние в шейку матки, дисфункциональные маточные кровотечения, кровоизлияние в половые органы, менометроррагию, меноррагию, метроррагию, полименорею, постменопаузальное кровотечение, маточное кровотечение, влагалищное кровотечение; эректильная дисфункция, расстройства эякуляции (включая нарушение эякуляции, преждевременную эякуляцию, задержку эякуляции, ретроградную эякуляцию); нечасто – сексуальная дисфункция; редко – галакторея, гиперпролактинемия, приапизм.

*Общие расстройства:* очень часто – усталость (включая астению), часто – снижение веса, ощущение беспокойства, озноб; нечасто – недомогание, аномальные ощущения, ощущения холода или жара; редко – слизистые геморагии.

*Со стороны лабораторных показателей:* нечасто – увеличение уровня трансаминазы, гамма-глутамилтрансферазы.

*Синдром отмены или прекращения лечения флуоксетином:* прекращение лечения флуоксетином приводит к синдрому отмены.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение: депрессия, связанная с ростом риска суицидальных мыслей, попытки суицида. Риск существует, пока не наступает определенная ремиссия. Улучшение может не наступать на протяжении нескольких или более недель лечения, за пациентами следует внимательно наблюдать, пока не наступит улучшение. Общий клинический опыт показывает, что риск суицида может расти на ранних стадиях выздоровления.

Головокружение, расстройства чувствительности (включая парестезии), расстройства сна (включая бессонницу и тяжелые сновидения), астения, ажитация или возбуждение, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль.

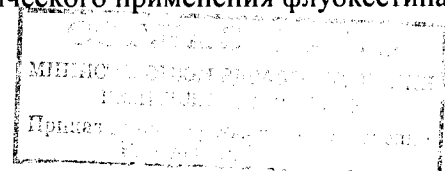
Сообщалось о повышенном риске переломов костей у пациентов, в возрасте от 50 лет и выше, получающих СИОЗС и ТЦА. Механизм приводящий к риску – неизвестен.

В педиатрических клинических исследованиях поведение, связанное с суицидом (попытка самоубийства и суицидальные мысли), враждебность (преимущественно гнев, раздражительность, агрессия, возбуждение, синдром активации), маниакальные реакции, включая манию и гипоманию (о возникновении каких-либо предыдущих эпизодов в этих пациентов ранее не сообщалось) и носовое кровотечение – были самими частыми побочными реакциями у детей и подростков, которые принимали антидепрессанты, по сравнению с группой плацебо.

Были сообщения о задержке роста у детей.

Наблюдалось снижение уровня щелочной фосфатазы у детей в связи с приемом флуоксетина во время клинических испытаний.

Также сообщалось об отдельных случаях, потенциально указывающих на задержку полового созревания или сексуальную дисфункцию во время клинического применения флуоксетина.



**Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к флуоксетину или к другим компонентам препарата.

Одновременное применение с необратимыми селективными ингибиторами МАО.

Одновременное применение с метопрололом, который используется для лечения сердечной недостаточности.

**Передозировка.***Симптомы:*

Случаи передозировки только одного флуоксетина обычно протекают мягко, летальный исход отмечался чрезвычайно редко.

Симптомы передозировки включают тошноту, рвоту, судороги, дисфункцию сердечно-сосудистой системы, начиная от бессимптомных аритмий (включая узловой ритм и желудочковую аритмию) или изменения ЭКГ, свидетельствующие об удлинении интервала QTc до остановки сердца (включая очень редкие случаи torsades de pointes), легочной дисфункции, признаки свидетельствующие об изменении статуса ЦНС в диапазоне от возбуждения до комы.

*Лечение:*

Рекомендуется проводить мониторинг сердечной деятельности и витальных функций, наряду с общими симптоматическими и поддерживающими мерами. Специфического антидота не существует. Форсированный диурез, диализ, гемоперфузия и заместительное переливание малоэффективны. Активированный уголь, который можно использовать с сорбитом, может быть таким же или более эффективным, чем провоцирование рвоты или лаваж. При лечении передозировки следует принимать во внимание возможность лекарственного взаимодействия флуоксетина с другими веществами, принимаемыми пациентом. У пациентов, которые принимали чрезмерное количество трициклических антидепрессантов, если они также принимают или недавно принимали флуоксетин, может потребоваться длительное время для тщательного медицинского наблюдения.

**Меры предосторожности.**Педиатрическая популяция.

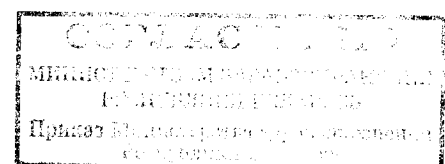
Суицидальные мысли и враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение и гнев) чаще наблюдались в ходе клинических исследований у детей и подростков, получавших антидепрессанты, по сравнению с плацебо.

Флуоксетин рекомендуется использовать только у детей и подростков в возрасте от 8 до 18 лет при лечении депрессий от средней до тяжелой степени, и не следует применять при других показаниях. Если, исходя из клинической потребности, все же принимается решение о лечении, следует проводить мониторинг состояния пациента о наличии у него суицидальных мыслей.

Существуют ограниченные данные касательно долгосрочного влияния флуоксетина на рост, половое созревание и когнитивные, эмоциональные и поведенческие проявления у детей и подростков.

В 19-недельном клиническом исследовании наблюдалось уменьшение роста и снижение веса у детей и подростков, получавших флуоксетин. Не было установлено влияние флуоксетина на окончательный рост. Нельзя исключать возможность задержки полового развития. Поэтому рост и половое созревание (показатели роста, веса и оценка полового развития по Танеру) следует контролировать во время и после лечения флуоксетином. В случае более медленного роста или задержки полового развития следует учитывать мнение педиатра.

В клинических исследованиях с участием детей часто отмечались случаи маниакальных и гипоманиакальных эпизодов. Следовательно, рекомендуется регулярный мониторинг, чтобы обнаружить возникновение маниакального или гипоманиакального эпизода. Лечение флуоксетином следует прекратить у любого пациента с первыми признаками мании или гипомании.



7787 - 2020

Только в отдельных случаях можно назначать длительное лечение, несмотря на безопасность применения препарата, учитывая влияние на рост, половое созревание и когнитивные, эмоциональные и поведенческие проявления.

Лечение детей осуществляется под регулярным наблюдением врача-специалиста. Важно, чтобы лечащий врач систематически обсуждал риски и преимущества лечения ребенка с его родителями (опекунами), а также обсуждал с ребенком (подростком) его жалобы, проявления заболевания и проводимое лечение. У детей с более низким весом терапевтический эффект может быть достигнут при более низких дозах. Всегда следует оценивать соотношение польза/риск у детей и подростков.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение. Депрессия, связанная с ростом риска суицидальных мыслей, попытки суицида. Этот риск сохраняется до тех пор, пока не будет достигнута стабильная ремиссия. Поскольку клиническое улучшение может наступить только после нескольких недель лечения, пациенты должны тщательно контролироваться, пока это улучшение не будет достигнуто. Клинический опыт показывает, что риск самоубийства может возрасти в самом начале выздоровления.

Другие психиатрические состояния, при которых назначают флуоксетин, также могут быть связаны с повышенным риском связанных с суицидом событий. Кроме того, эти состояния могут сочетаться с серьезным депрессивным расстройством. Поэтому при лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует соблюдать те же меры предосторожности, что и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

Пациенты с суицидальными попытками в анамнезе демонстрируют повышенный уровень суицидальных мыслей и попыток до начала лечения, должны находиться под тщательным наблюдением.

Данные мета-анализа плацебо-контролируемых клинических испытаний антидепрессантов на взрослых пациентах с психическими расстройствами свидетельствуют о повышенном риске суицидального поведения у пациентов моложе 25 лет, которые принимали антидепрессанты по сравнению с плацебо.

Следует тщательно и регулярно наблюдать за пациентами, особенно с высоким риском, в начале лечения или при изменении дозы.

Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости следить за любым клиническим ухудшением, суицидальным поведением или мыслями и необычными изменениями в поведении и немедленно обращаться за медицинской помощью, если эти симптомы присутствуют.

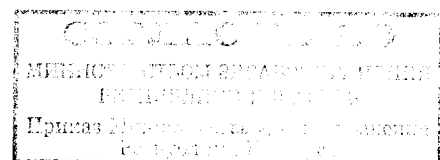
#### Кардиоваскулярные эффекты.

Известно, что лечение флуоксетином сопровождается удлинением интервала QT и желудочковой аритмией, включая полиморфную желудочковую тахикардию «torsade de pointes». Таким образом, флуоксетин следует с осторожностью применять больным с синдромом удлиненного интервала QT, пациентам с отягощенным семейным анамнезом удлинения интервала QT или клиническими состояниями, которые обуславливают нарушения сердечного ритма (например, гипокалиемия, гипомагниемия, брадикардия, острый инфаркт миокарда или декомпенсированная сердечная недостаточность), при повышенной плазменной концентрации флуоксетина (например, при печеночной недостаточности), при сопутствующем использовании лекарственных средств, которые вызывают удлинение QT и /желудочковую тахикардию «torsado de pointes».

У пациентов с сопутствующими стабильными кардиологическими заболеваниями перед лечением флуоксетином необходимо провести мониторинг ЭКГ. При возникновении аритмии на фоне лечения флуоксетином необходимо отменить прием лекарственного средства и выполнить ЭКГ.

#### Необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), например, ипрониазид.

Сообщалось о случаях серьезных, иногда летальных реакций у пациентов, получавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в сочетании с необратимыми, неселективными ингибиторами МАО. Эти случаи имеют симптоматику, сходную с серотониновым синдромом (который может быть неверно диагностирован как нейролептический злокачественный синдром). Таким пациентам показано лечение



ципрогептадином или дантроленом. Тяжелые реакции (гипертермия, ригидность, миоклонус, вегетативная нестабильность, быстрые изменения жизненных показателей и нарушения мозговых функций, включая чрезмерное возбуждение, делирий и кому) отмечали у пациентов, которые принимали флуоксетин в комбинации с ингибиторами МАО. Поэтому противопоказано одновременное применение флуоксетина с ингибиторами МАО.

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

Серотониновый синдром. Сообщалось о развитии потенциально жизнеугрожающего серотонинового или нейрорептического злокачественного синдрома на фоне приема флуоксетина. Риск повышается при одновременном приеме серотонинергических лекарственных средств (среди них L-триптофан) и/или нейрорептиков.

Лечение флуоксетином следует прекратить, если у пациента наблюдаются вышеуказанные синдромы, для которых характерен кластер симптомов: гипертермия, ригидность, миоклонус, вегетативная нестабильность с возможными быстрыми колебаниями жизненно важных функций, изменения психического статуса, включая спутанность сознания, раздражительность, сильное возбуждение, прогрессирующее до делирия и комы). Рекомендовано поддерживающее симптоматическое лечение.

#### Мания.

Антидепрессанты следует принимать с осторожностью у пациентов с манией/гипоманией в анамнезе.

Прием флуоксетина следует прекратить если у пациента наблюдается начало маниакальной фазы.

Геморрагии. 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.

#### Судороги.

Как и в случае применения других антидепрессантов, флуоксетин следует с осторожностью назначать больным, у которых в анамнезе присутствовали судороги. Лечение флуоксетином следует прекратить если у пациента наблюдаются судороги или увеличение частоты приступов. Следует избегать приема флуоксетина у пациентов с нестабильными судорожными приступами/эпилепсией, а состояние пациентов с контролируемой эпилепсией принимающих флуоксетин должно тщательно мониториться.

#### Электросудорожная терапия

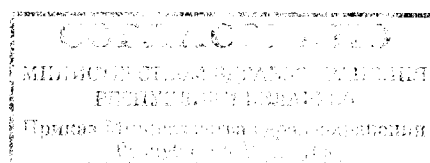
Были получены редкие сообщения, что при одновременном применении препарата флуоксетин и электросудорожной терапии возможно развитие продолжительных эпилептических припадков, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность.

#### Тамоксифен

Флуоксетин, мощный ингибитор CYP2D6, может привести к снижению концентрации эндаксифена, одного из наиболее важных активных метаболитов тамоксифена. Поэтому следует избегать применения флуоксетина во время лечения тамоксифеном.

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

#### Диабет.





У пациентов с диабетом лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может повлиять на показатели сахара крови.

Возможно возникновение гипогликемии во время лечения флуоксетином и гипергликемии после прекращения приема препарата.

В случае необходимости следует откорректировать дозу инсулина и/или пероральных гипогликемических средств.

#### Нарушение функции почек и печени

Флуоксетин активно метаболизируется в печени и выводится почками. Низкие дозы, как альтернативные суточные дозы, рекомендуются пациентам с нарушениями функции печени. 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.

#### Высыпания и аллергические реакции.

Имеются сообщения о возникновении кожных высыпаний, анафилактических реакций и прогрессирующих системных нарушений с вовлечением в патологический процесс кожи, легких, печени, почек у пациентов, принимающих флуоксетин. При появлении кожных высыпаний или других аллергических реакций, этиология которых не может быть определена, прием флуоксетина следует отменить.

#### Снижение массы тела.

У пациентов, принимающих флуоксетин, может отмечаться снижение массы тела, но обычно она пропорциональна исходной массе тела.

Симптомы отмены. Часто возникают симптомы отмены, если лечение внезапно прекращается.

Риск развития симптомов отмены зависит от многих факторов, включая продолжительность, дозу при лечении и уровень снижения дозы.

Головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезию), нарушения сна (включая бессонницу и тяжелые сновидения), астения, возбуждение или беспокойство, тошнота и/или рвота, тремор и головная боль - наиболее часто встречающиеся реакции. Как правило, тяжесть этих симптомов варьирует от легкой до умеренной степени, однако у некоторых пациентов они могут быть сильно выражены. Обычно эти симптомы наблюдаются в течение первых нескольких дней после прекращения лечения. Как правило, они проходят в течение 2 недель, хотя у некоторых людей они могут сохраняться на протяжении 2-3 месяцев и более.

Следует проводить титрование уменьшения дозы в течение 1 или 2 недель в соответствии с потребностью пациента.

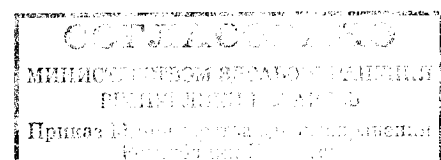
#### Мидриаз.

При приеме флуоксетина возможно развитие мидриаза, таким образом препарат следует назначать с осторожностью пациентам с высоким внутриглазным давлением или у таковых с риском возникновения острых приступов закрытоугольной глаукомы.

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

#### *Применение во время беременности и в период кормления грудью*

Эпидемиологические исследования выявили, что при применении флуоксетина в первом триместре беременности повышается риск возникновения врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у плода. Механизм не известен. При применении флуоксетина в первом триместре беременности риск возникновения врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы составляет 2 случая на 100 беременностей, в сравнении с ожидаемым уровнем развития данного дефекта 1 случая на 100 беременностей в общей популяции. Эпидемиологические данные выявили, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, особенно в поздние сроки беременности, может повышать риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Наблюдаемый риск был почти 5 случаев на 1000 беременностей. В общей популяции – 1-2 случая на 1000 беременностей.



Применение во время беременности возможно только в исключительных случаях по жизненным показаниям, если ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода. Следует избегать внезапного прекращения терапии флуоксетином во время беременности.

Следует соблюдать осторожность при приеме флуоксетина на поздних сроках беременности или перед началом родов.

У новорожденных, матери которых во время беременности принимали флуоксетин, наблюдались беспокойство, тремор, гипотония, непрекращающийся крик, нарушение сосания, нарушения сна. Эти симптомы могут указывать либо на серотонинергические эффекты флуоксетина, либо на синдром отмены. Время возникновения и продолжительность этих симптомов могут быть связаны с длительным периодом полувыведения флуоксетина (4-6 дней) и его активного метаболита норфлуоксетина (4-16 дней).

Флуоксетин и норфлуоксетин выделяются с грудным молоком.

Сообщается о возникновении побочных реакций у младенцев находящихся на грудном вскармливании у матерей, принимающих флуоксетин.

При необходимости сохранения терапии в период лактации, кормление грудью следует прекратить. Однако, если грудное вскармливание продолжается, рекомендуется назначить наименьшую эффективную дозу флуоксетина.

Исследования на животных показали, что флуоксетин может влиять на качество спермы. Влияние на качество спермы у человека при применении данного лекарственного средства обратимо. До настоящего времени не было выявлено изменений фертильности у мужчин на фоне приема флуоксетина.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами*  
Флуоксетин не влияет или незначительно влияет на способность управлять автотранспортом или работу с другими механизмами.

Было показано, что флуоксетин не влияет на психомоторные показатели у здоровых добровольцев, следует иметь в виду, что любое психоактивное лекарственное средство сказывается на навыках и способности принимать решения.

Поэтому водители транспортных средств и пользователи техники должны быть предупреждены об этом риске. Пациентам рекомендуется избегать управления автотранспортом или работы с другими механизмами, пока они не будут достаточно уверены в своей способности к принятию решений при управлении транспортными средствами и/или техникой.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.**

Период полувыведения. Следует учитывать длительный период полувыведения флуоксетина и норфлуоксетина при рассмотрении фармакодинамических или фармакокинетических взаимодействий лекарств (например, при смене флуоксетина на другие антидепрессанты).

#### Противопоказанные комбинации

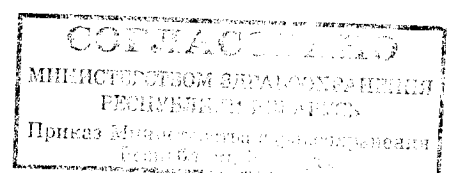
##### Необратимые неселективные ингибиторы MAO

Тяжелые, иногда с летальным исходом реакции отмечали у пациентов, которые принимали флуоксетин в комбинации с ингибиторами MAO.

Эти случаи имеют симптомы, сходные с серотониновым синдромом (который может быть диагностирован как) нейрорептический злокачественный синдром. Таким пациентам показано лечение ципрогептадином или дантроленом.

Симптомы лекарственного взаимодействия с ингибиторами MAO включают в себя: гипертермию, ригидность, миоклонус, вегетативную нестабильность с возможными быстрыми колебаниями жизненно важных функций, изменения психического статуса, включая спутанность сознания, раздражительность и сильное возбуждение, переходящее в бред и кому.

Поэтому флуоксетин противопоказан в сочетании с необратимым неселективным ингибиторами MAO.



Поэтому, промежуток между окончанием лечения флуоксетином и началом лечения ингибиторами МАО должен быть не менее 5 недель. Лечение флуоксетином можно начинать только через 2 недели после прекращения приема неселективных необратимых ингибиторов МАО.

Метопролол, применяемый при сердечной недостаточности.

Повышается риск возникновения побочных реакций, включая брадикардию, из-за ингибирования его метаболизма флуоксетином.

Нерекомендуемые комбинации.

Тамоксифен.

Так как флуоксетин, является мощным ингибитором CYP2D6, его применение может привести к снижению концентрации эндаксифена (метаболит тамоксифена).

Поэтому следует по возможности избегать совместного применения флуоксетина и тамоксифена.

Алкоголь.

В проведенных исследованиях флуоксетин не повышал уровень алкоголя в крови и не усиливал действие алкоголя. Однако не рекомендуется употреблять алкоголь во время лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

Ингибиторы МАО-А, включая линезолид и хлористый метилтионий (метиленовый синий).

Существует риск развития серотонинового синдрома, включая такие симптомы как диарея, тахикардия, потливость, тремор, спутанность сознания или кома. Если нельзя избежать одновременного использования с флуоксетином, следует провести тщательный клинический мониторинг и назначить эти лекарственные средства в более низких рекомендуемых дозах.

Меквитазин

Риск возникновения побочных эффектов при применении меквитазина (таких как расширение интервала QT) может увеличиваться из-за ингибирования его метаболизма флуоксетином.

Комбинации требующие осторожности

Фенитоин.

Наблюдалось изменения плазменного уровня фенитоина при совместном применении с флуоксетином. В некоторых случаях наблюдалось проявления токсического действия. Следует рассмотреть возможность использования схем с титрованием дозы сопутствующего лекарственного средства и мониторинга клинического состояния пациента.

Серотонинергические препараты (литий, трамадол, триптаны, триптофан, селегилин (MAOI-B), зверобой (Hypericum perforatum)). Сообщалось о случаях возникновения легкого серотонинового синдрома при совместном применении с серотонинергическими средствами.

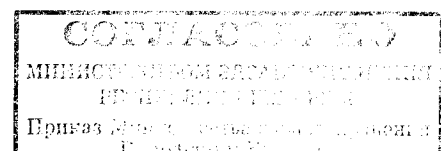
Поэтому одновременный прием флуоксетина с этими препаратами следует проводить с осторожностью, с более тщательным и частым клиническим мониторингом.

Лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT.

Следует с осторожностью назначать одновременно флуоксетин и лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT, таких как антиаритмические средства класса IA и III, антипсихотические средства (например, производные фенотиазина, пимозид, галоперидол), трициклические антидепрессанты, некоторые антимикробные средства (например, спарфлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин IV, пентамидин), противомалярийные препараты (особенно галофантрин) и некоторые антигистаминные препараты (астемизол, мизоластин). Пока специальные исследования по определению взаимодействия флуоксетина и выше перечисленных препаратов не проведены, одновременное назначение этих лекарственных средств требует осторожности по причине потенциала лекарственного взаимодействия с удлинением интервала QT.

Лекарственные средства, которые влияют на гемостаз

Препараты, влияющие на гемостаз (пероральные антикоагулянты, независимо от их механизма действия, антиагреганты, включая аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты): существует риск увеличения кровотечений. Следует проводить клинический мониторинг и более частый мониторинг МНО при совместном



применении с пероральными антикоагулянтами. Может потребоваться корректировка дозы во время лечения флуоксетином и после его отмены.

Ципрогептадин.

Есть отдельные сообщения о случаях снижения антидепрессивного эффекта флуоксетина при использовании в комбинации с ципрогептадином.

Препараты, вызывающие гипонатриемию.

Гипонатриемия является нежелательным эффектом флуоксетина. Использование флуоксетина в сочетании с другими лекарственными средствами, вызывающими гипонатриемию (например, диуретики, десмопрессин, карбамазепин и окскарбазепин), может привести к повышению риска гипонатриемии.

Препараты, снижающие epileptогенный порог.

Судороги являются нежелательным эффектом флуоксетина. Использование в сочетании с другими лекарственными средствами, которые могут понижать epileptогенный порог (например, трициклические антидепрессанты, другие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина фенотиазины, бутирофеноны, мефлохин, хлорохин, бупропион, трамадол) может привести к повышенному риску судорог.

Другие препараты, которые метаболизируются CYP2D6.

Флуоксетин является мощным ингибитором фермента CYP2D6, поэтому сопутствующая терапия препаратами, которые также метаболизируются этой ферментной системой, может привести к лекарственным взаимодействиям, в частности, с препаратами имеющими узкий терапевтический индекс (таким как флекаинид, пропafenон и небиволол), с лекарственными средствами которые титруются, а также с атомоксетином, карбамазепином, трициклическими антидепрессантами и рisperидоном.

Лечение этими препаратами следует начинать с наименьших доз, если больной одновременно получает флуоксетин или принимал его в течение предыдущих 5 недель.

**Условия хранения.**

Для защиты от воздействия света и влаги хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности.** 5 лет.

**Условия отпуска.** По рецепту.

**Упаковка.** По 10 капсул в блистере из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой с печатью лакированной.

1 или 3 блистера вместе с инструкцией для медицинского применения помещают в пачку.

**Информация о производителе.**

ПАО «Киевмедпрепарат»

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

