

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
22.07.2019 № 1655
Реструктуризація посвідчення
№ ЦА/1084/01/01

Склад:
діюча речовина: fluoxetine;
1 капсула містить флуоксетину гідрохлориду у перерахуванні на флуоксетин – 20 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію ді-оксид 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 антидепресантів не знижує функціональну активність β-адренорецепторів, мало впливає на нейрональне захоплення норадреналіну та допаміну. Сприяє покращенню настрою, усуває відчуття страху та напруження, дисфорію. Має стимулювальний і аналігезивний ефекти, не чинить седативної і кардіотоксичної дії при прийманні у середніх терапевтичних дозах.

Фармакокінетика.

Всмоктується із травного тракту. Слабо 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 диметилування 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 кишечника.

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.
Одначасне застосування з неселективними незворотними інгібіторами моноаміноксидаз (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.
Одначасне 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 незворотних інгібіторів МАО (наприклад, іпроніазид) і початком лікування препаратом повинен становити не менше 14 днів. Після відміни флуоксетину до початку терапії неселективними незворотними 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, делірії і кому) відмічали у пацієнтів, які приймали флуоксетин у комбінації з неселективними незворотними інгібіторами МАО, а також у тих, хто припиняв його приймати і потім починав терапію неселективними незворотними інгібіторами МАО.
Одначасне застосування флуоксетину з неселективними незворотними інгібіторами МАО протипоказане.
Слід брати до уваги тривалий період напіввиведення як флуоксетину, так і норфлуоксетину, при розгляді фармакодина-

мічних і фармакокінетичних лікарських взаємодій (наприклад, при переході з флуоксетину на інші антидепресанти).
Метопролол (застосування при серцевій недостатності). Ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із прийомом метопрололу, зокрема брадикардії, може зростати. Це пов'язано з тим, що флуоксетин пригнічує метаболізм метопрололу (див. розділ Протипоказання).
Рекомендовані 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.
Інші біоти MАО-A (лінезоліл, метиленовий синій). Одначасне застосування флуоксетину з інгібіторами МАО-A 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.

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

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.

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

Серотонінергічні лікарські засоби. При одночасному застосуванні з іншими серотонінергічними лікарськими засобами (наприклад, трамадол, триптані) підвищується ризик виникнення серотонінового синдрому. При застосування триптанів існує підвищений додатковий ризик виникнення вазоконстрикції коронарних судин та гіпертензії.

Літії 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. Адитивну 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 ІА/ІІІ, антисхолістичні лікарські засоби (наприклад, полідіне фенотазину, пімозид, галоперидол), трициклічні антидепресанти, деякі протимікробні засоби (наприклад, стафуроксацин, моксифлоксацин, еритроміцин для внутрішньовенного застосування, пентамідин), протималарійні 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) майже неспостережувана.

Як у випадку лікування варфарином разом з іншими препаратами до початку застосування або у випадку припинення лікування флуоксетином при терапії варфарином слід проводити 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.

Циропрагелідин. Були повідомлення про зниження ефективності флуоксетину при одночасному застосуванні його з циропрагелідом.

Лікарські засоби, що спричиняють гіпонатріємію. Гіпонатріємія є небажаним ефектом при застосуванні флуоксетину. Одначасне застосування препарату з іншими лікарськими засобами, що знижують судинний поріг (наприклад, трициклічні антидепресанти, інші інгібітори зворотного захоплення серотоніну, фенотазини, бутірофенони, мефлохі, 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, одначасне застосування з лікарськими засобами, що також метаболізуються цими ферментами, може призвести до реакцій взаємодії. Тому лікування препаратами, які метаболізуються даною системою, особливо тими, які мають вузький терапевтичний індекс (такі як флекаїлід, пропafenон, небіволон), а також тамоксифену,



ном, карбамазепіном, респіридоном і трициклічними антидепресантами, слід починати із найменших доз, якщо хворий одначасно 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 алпрозаламу, діазепаму, іміпраміну та дезипраміну, а в деяких випадках спостерігаються прояви токсичної дії. При прийомі флуоксетину з вказаними препаратами слід переглядати 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 концентрації у плазмі крові обох препаратів.
Електропротисудомної терапія. Рідко відмічалось 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 повідомлялось 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 порушеннями 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 подовження інтервалу QT, наявність в анамнезі подовження інтервалу QT чи інших клінічних станів, що можуть призводити до аритмії (наприклад, гіпокаліємія і гіпоманіємія, 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 відмічатись зниження маси тіла.
Цукровий діабет. У хворих на цукровий діабет під час лікування флуоксетином відзначаються 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 внутрішню.

Суїцидальні думки чи клінічне погіршення. Депресія пов'язана із зростанням ризику суїцидальних думок, спроби суїциду. Ризик існує доти, поки не настане певна ремісія. Покращення може не наставити 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 зміні поведінки слід вжити відповідних заходів.

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

