

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ДЕПРИВОКС® (DEPRIVOX®)

Склад:

діюча речовина: флувоксаміну малеат;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 50 мг або 100 мг флувоксаміну малеату;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, крохмаль преже латинізований, натрію стеарилфумарат, полі етиленгліколь, тальк, метилгідроксипропіл целюлоза, титану діоксид (Е 171), маніт (Е 421).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного нейронального захвату серотоніну. Код АТС N06A B08.

Клінічні характеристики.

Показання. Депресія. Обсесивно-компульсивні стани.

Протипоказання.

Депривокс® не слід застосовувати одночасно з тизанідиним і інгібіторами моноаміно оксидази (МАО). Препарат Депривокс® призначають через 2 тижні після завершення терапії інгібіторами МАО.

Флувоксаміну малеат протипоказаний пацієнтам із відомою гіперчутливістю до флувоксаміну малеату або до будь-якої речовини, що входить до складу таблетки.

Спосіб застосування та дози.

Депресія.

Початкова добова доза для дорослих становить 50 мг протягом тижня. Її слід приймати 1 раз на день, бажано перед сном. Дозу поступово підвищують до досягнення ефективної дози. Ефективна добова доза зазвичай становить 100 мг і може в деяких випадках бути підвищена до 300 мг на день (підбирається індивідуально, залежно від реакції хворого).

Добову дозу, що перевищує 100 мг, слід розподілити на 2 або 3 прийоми.

Поліпшення стану треба очікувати через 2-4 тижні терапії адекватною дозою препарату.

Рекомендується продовжувати лікування до досягнення відсутності у пацієнта симптомів протягом

ще 6 місяців (згідно з рекомендаціями ВООЗ). Рекомендована доза для попередження виникнення рецидиву депресії – 100 мг 1 раз на добу.

Таблетки слід ковтати не розжовуючи та запивати водою.

Обсесивно-компульсивні розлади.

Дорослі.

Рекомендована початкова добова доза протягом першого тижня лікування становить 50 мг. Далі дозу поступово підвищують до досягнення ефективної дози. Для дорослих звичайна добова доза препарату Депривокс[®] складає 100-200 мг на добу. Максимальна добова доза – 300 мг на день.

Діти віком старше 8 років.

Рекомендована початкова добова доза становить 25 мг на добу. Далі дозу збільшують кожні 4-7 днів на 25 мг до досягнення ефективної дози. Для дітей віком старше 8 років зазвичай добова доза препарату становить 100 мг (розподілена на 2 прийоми). Максимальна добова доза – 200 мг на день. Якщо добова доза є більшою за 50 мг, рекомендується розподілити її на 2 прийоми.

Якщо дози не є однаковими, більшу приймають на ніч. Якщо поліпшення стану пацієнта не спостерігається протягом 10 тижнів, лікування Депривоксом[®] слід переглянути.

Хоча системні дослідження відносно тривалості лікування при обсесивно-компульсивних розладах не проводилися, беручи до уваги їх хронічний перебіг, у разі досягнення задовільної терапевтичної відповіді рекомендується продовжувати лікування через 10 тижнів.

Дозу для кожного пацієнта необхідно підбирати індивідуально, щоб проводити терапію мінімальною ефективною дозою; доцільність продовження лікування слід періодично переглядати.

Пацієнтам, які добре реагують на курс терапії препаратом Депривокс[®], рекомендується комбінація медикаментозної терапії та поведінкової психотерапії.

Печінкова та ниркова недостатність, серцеві захворювання.

У пацієнтів з печінковою та нирковою недостатністю або з тяжкою серцевою недостатністю терапію препаратом Депривокс[®] слід розпочинати з низьких доз і за умови постійного контролю лікаря.

Побічні реакції.

Нудота, що іноді супроводжується блюванням, є симптомом, що виникає найчастіше під час лікування флувоксаміном. Цей побічний ефект, як правило зменшується протягом перших 2-х тижнів від початку лікування. Інші негативні ефекти часто пов'язані із захворюванням і не потребують відповідного лікування.

Частота випадків побічної дії визначається так:

Дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($\geq 1/10\ 000$); невідомо (неможливо визначити за даними проведених досліджень).

Загальний стан

Невідомо: збільшення або втрата маси тіла.

Порушення з боку серцево-судинної системи

Часто: пальпітація (посилене відчуття ударів серця)/тахікардія.

Порушення з боку лімфатичної системи та системи крові

Невідомо: крововиливи (див. також розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення, сонливість, тремор, ажитація, тривога, безсоння, нервовість.

Нечасто: атаксія, екстра пірамідні симптоми.

Рідко: конвульсії, психомоторна невгамовність/акатизія (див. також розділ «Особливості застосування»), серотонін овий синдром чи злоякісний нейролептичний синдром (див. також розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко: парестезія, зміна смакового сприйняття.

Порушення з боку травного тракту

Часто: біль у животі, закреп, діарея, сухість у роті, розлад травлення (диспепсія).

Невідомо: нудота, що іноді супроводжується блюванням; шлунково-кишкові кровотечі.

Порушення з боку шкіри

Часто: надмірне потовиділення.

Нечасто: шкірні реакції гіпер чутливості (включаючи висип, свербіж, набряк Квінке).

Рідко: чутливість до світла.

Порушення з боку скелетно-мязової та сполучнотканинної систем

Нечасто: артралгія (біль у суглобах), міалгія (біль у м'язах).

Порушення з боку ендокринної системи

Рідко: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (див. також розділ «Особливості застосування»).

Порушення метаболізму та травлення

Часто: анорексія (втрата апетиту).

Рідко: гіпонатріємія (див. також розділ «Особливості застосування»).

Судинні порушення

Нечасто: (ортостатична артеріальна) гіпотензія.

Рідко: крововиливи, екхімози, пурпура.

Загальні розлади

Часто: астенія, нездужання.

Гепатобіліарні порушення

Рідко: порушення функції печінки.

Порушення з боку репродуктивної системи

Нечасто: порушення (затримка) еякуляції.

Рідко: галакторея.

Психіатричні розлади

Часто: збудження, тривожність, безсоння, знервованість.

Нечасто: збентеження, галюцинації.

Рідко: манії.

Дуже рідко: аноргазмія, парестезії, зміна смакових відчуттів.

Невідомо: суїцидальні думки та настрої.

Випадки появи суїцидальних думок та настрою спостерігаються під час лікування та під час припинення терапії флувоксаміном (див. також розділ «Особливості застосування»).

Після припинення лікування можлива поява реакції відміни, хоча наявні до клінічні та клінічні дані не вказують на те, що це лікування викликає залежність. У зв'язку з відміною препарату спостерігалися такі симптоми: запаморочення, парестезії, головний біль, нудота і відчуття тривоги. Вони зазвичай легкі і самостійно зникають. Перед припиненням лікування бажано розглянути необхідність поступового зменшення дози препарату.

При плацебо-контрольованих випробуваннях препарату протягом 10 тижнів у дітей та підлітків з обсесивно-компульсивними розладами часто спостерігалися такі побічні ефекти: безсоння, астения, збентеження, гіперкінезія, сонливість та диспепсія. Серйозні побічні ефекти у цьому дослідженні включали збентеження та гіпоманію. При лікуванні у дітей та підлітків спостерігалися також конвульсії.

Передозування.

Мали місце повідомлення про передозування препаратом Депривокс[®], призначеного як моно терапія або у комбінації з іншими препаратами. Для більшості випадків передозування характерні шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання та діарея), сонливість, запаморочення. Крім цього були повідомлення про серцеві порушення (тахікардія, брадикардія та гіпотензія), розлади свідомості, конвульсії, кому та розлади функції печінки.

У поодиноких випадках мало місце передозування при застосуванні препарату Депривокс[®] у комбінації з іншими лікарськими засобами.

Є повідомлення про настання летального кінця у пацієнтів, які свідомо прийняли надто велику дозу препарату Депривокс[®] у комбінації з іншими лікарськими засобами або у виняткових випадках - тільки Депривокс[®].

Найвища вжита пацієнтом зафіксована доза препарату Депривокс[®] (флувоксаміну) становить 12 г; після чого вдалося досягти повного відновлення стану пацієнта за допомогою симптоматичного лікування.

Лікування. Препарат Депривокс[®] (флувоксамін) не має специфічних антидотів. У випадку передозування одразу після прийому таблеток слід промити шлунок і розпочати симптоматичне лікування. Рекомендується застосування активованого вугілля та осмотичних проносних засобів (від проносного слід відмовитися при діарейі). Форсований діурез або гемодіаліз малоефективні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічні дані щодо застосування препарату Депривокс[®] (флувоксаміну) для лікування вагітних відсутні. До клінічні дослідження не виявили жодних негативних ефектів терапевтичних доз препарату на перебіг вагітності, розвиток плода, пологи або постнатальний розвиток. Але слід дотримуватися певної обережності при призначенні препарату Депривокс[®] вагітним.

Зафіксовано поодинокі випадки появи симптомів відміни у новонародженої дитини після застосування наприкінці вагітності. Після застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну протягом III триместру вагітності у деяких новонароджених спостерігалися утруднення ковтання і/або дихання, судоми, нестабільність температури, гіпоглікемія, тремор, порушення тону м'язів, тремтіння і постійний плач, що може потребувати продовження госпіталізації.

Флувоксамін виділяється з грудним молоком (відношення молоко/плазма становить приблизно 0,3). Таким чином, Депривокс[®] не слід застосовувати в період годування груддю.

Діти.

Даних щодо застосування препарату Депривокс[®] для лікування підлітків та дітей (до 18 років) при депресіях недостатньо, тому дітям препарат не застосовують.

При обсессивно-компульсивних розладах препарат застосовують дітям віком старше 8 років згідно дозування, зазначеного у розділі «Спосіб застосування та дози».

Особливості застосування.

При переході від терапії інгібіторами MAO до терапії препаратом Депривокс[®] (флувоксаміном) курс лікування слід розпочинати

- щонайменше через 2 тижні після завершення терапії незворотними інгібіторами MAO
- або зворотними інгібіторами MAO.

Терапію інгібіторами MAO слід розпочинати щонайменше через 1 тиждень після завершення терапії препаратом Депривокс[®] (флувоксаміном). У хворих із порушенням функції нирок або печінки лікування треба розпочинати з низьких доз під ретельним наглядом лікаря.

У пацієнтів із печінковою або нирковою недостатністю та у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю зрідка відзначається підвищення рівня ферментів печінки з вираженою симптоматикою. У таких випадках слід відмінити препарат.

Хворим на епілепсію слід дотримуватись особливої обережності. У випадку виникнення конвульсій - терапію препаратом Депривокс[®] (флувоксаміном) слід припинити.

Як при будь-якому лікуванні депресії, на початку лікування існує ризик розвитку суїцидального настрою внаслідок затримки між початком лікування та клінічним поліпшенням; як і при застосуванні усіх антидепресантів, повний терапевтичний ефект може нічим не проявлятися протягом двох і більше тижнів. Тому пацієнти мають перебувати під пильним наглядом лікаря. Інші психічні розлади (обсесивно-компульсивні розлади), при яких застосовується Депривокс[®], також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальних подій. Крім того, ці розлади можуть спостерігатися у поєднанні з основним депресивним розладом. Застереження щодо застосування препарату Депривокс[®] при лікуванні пацієнтів з основним депресивним розладом відносяться також і до застережень при лікуванні інших психічних розладів.

Як і при застосуванні багатьох інших антидепресантів, препарат Депривокс[®] (флувоксамін) слід відмінити у разі розвитку маніакальної фази.

Рекомендується регулювати дозу для пацієнтів літнього віку, які зазвичай набагато чутливіші до побічної дії препарату.

Повідомлялося про рідкі випадки шкірних крововиливів (таких як екхімози та пурпура), а також геморагічних проявів (наприклад, шлунково-кишкових кровотеч). Препарат Депривокс[®] (флувоксамін) слід застосовувати обережно при лікуванні пацієнтів, які приймали лікарські засоби, що негативно впливають на функцію тромбоцитів (атипових антипсихотичних засобів, нейролептиків фенотіазинового ряду, трициклічних антидепресантів, не стероїдних протизапальних засобів, ацетил саліцилової кислоти) або ліки, які збільшують ризик виникнення кровотечі, а також хворим із наявністю геморагічних станів в анамнезі або станів, що обумовлюють схильність до кровотеч (наприклад, тромбоцитопенії). Щоб уникнути синдрому відміни, наприкінці лікування дози треба знижувати поступово.

Клінічний досвід сумісного застосування препарату Депривокс[®] та електрошокової терапії недостатній.

При застосуванні Депривоксу[®] може підвищуватися вміст глюкози в крові, особливо на початкових етапах лікування. Тому пацієнтам може знадобитись корекція дози антидіабетичних засобів.

При комбінованому застосуванні з Депривоксом[®] плазмові концентрації терфенадину, астемізолу або цизаприду можуть підвищуватися, що збільшує ризик подовження інтервалу QT і появи аритмій за типом Torsade de Pointes. Тому препарат не слід призначати разом з цими ліками.

Дані у хворих літнього віку не вказують на клінічно значущі відмінності звичайних добових доз порівняно з молодими особами. Однак підвищувати дози у хворих літнього віку слід повільніше і завжди з обережністю.

У рідких випадках лікування флувоксаміном супроводжується появою серотонін ового синдрому чи злоякісного нейролептичного синдрому, особливо у випадку поєднання флувоксаміну з іншими серотонінергічними та/чи нейролептичними засобами (включаючи з триптани, трамадол, селективні

інгібітори зворотного захвату серотоніну і препарати дірчастого зв'язу). Оскільки ці синдроми можуть призвести до появи загрозливих для життя станів, лікування флувоксаміном має бути припинене при появі таких симптомів (групи симптомів, такі як гіпертермія, ригідність, міоклонія, нестабільність автономної нервової системи з можливими швидкими змінами артеріального тиску, пульсу і часто дихання, зміни психічного стану, включаючи збентеження, роздратованість, надмірне збудження з прогресуванням делірію та коми) і проведено симптоматичне лікування.

Як і у випадку лікування іншими інгібіторами зворотного захвату серотоніну, при лікуванні флувоксаміном гіпонатріємія спостерігається рідко і зникає при припиненні лікування. Деякі випадки появи гіпонатріємії пов'язані з синдромом невідповідної секреції антидіуретичного гормону. Більшість випадків зареєстровано у пацієнтів літнього віку.

Депривокс може викликати незначне зменшення частоти серцевих скорочень (на 2-6 ударів за хвилину).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні авто транспортом або роботі з іншими механізмами.

Вплив препарату Депривокс[®] у дозі 150 мг на день на психомоторну функцію та реакцію вивчався в експериментальних умовах на здорових добровольцях; не відзначено жодних негативних ефектів препарату. Однак в окремих випадках здатність керувати автотранспортним засобом і працювати з точними механізмами була знижена. Вищі дози препарату або його застосування у комбінації з алкоголем або лікарськими засобами, що впливають на ЦНС (бензодіазепінами), суттєво змінювала здатність адекватної реакції.

Враховуючи, що побічним ефектом препарату Депривокс[®] є сонливість, пацієнти повинні брати це до уваги на початку лікування, доки не буде встановлена індивідуальна реакція на препарат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарат не можна призначати в комбінації з інгібіторами моноаміно оксидази (див. розділ «Протипоказання»).

Флувоксамін є потужним інгібітором CYP1A 2 і меншою мірою CYP2C і CYP3A4. Ліки, що переважно метаболізуються за участю цих ізоферментів, видаляються повільніше і можуть мати вищі плазмові концентрації при одночасному застосуванні з Депривоксом. Це особливо стосується ліків з вузьким терапевтичним індексом. Потрібно ретельно контролювати стан пацієнтів, а при необхідності змінювати дози препаратів.

Флувоксамін має граничний ефект на CYP2D6. Схоже, що він не впливає на неокислювальний метаболізм або ниркову екскрецію.

CYP1A 2.

При застосуванні разом з Депривоксом[®] спостерігалось підвищення в плазмі крові раніше стабільної концентрації таких трициклічних антидепресантів (наприклад, кломіпрамін, іміпрамін, амітриптилін) і нейрорлептиків (наприклад, клозепін, оланзапін), які переважно метаболізуються

через цитохром Р 450 1А 2. Слід розглянути необхідність зменшення дози цих препаратів перед початком лікування Депривоксом®.

Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів, які одночасно приймають Депривокс® і ліки з вузьким терапевтичним індексом, які метаболізуються СУР1А 2 (такі як такрин, теофілін, метадон, мексилетин), а при необхідності змінювати дози цих ліків.

При застосуванні разом з Депривоксом® концентрація в плазмі крові варфарину значно збільшується і протромбі новий час подовжується.

Зафіксовано окремі випадки кардіо токсичного ефекту комбінації флувоксаміну з тіоридазином.

Оскільки концентрація пропранололу у плазмі крові при одночасному прийомі з Депривоксом® збільшується, може виникнути необхідність у зменшенні його дози.

Рівень кофеїну у плазмі крові може збільшитися при застосуванні разом з Депривоксом® напоїв, які містять кофеїн. Тому пацієнтам, які вживають значну кількість напоїв, що містять кофеїн, треба її зменшити, якщо їм призначений Депривокс® і спостерігаються побічні ефекти кофеїну (тремор, відчуття серцебиття, нудота, неспокій, безсоння).

При прийомі ропініролу у комбінації з Депривоксом® може підвищуватися його концентрація у плазмі крові, що збільшує ризик передозування. Тому потрібен нагляд за пацієнтами, а якщо потрібно – зменшення дози ропініролу під час лікування Депривоксом® та після його відміни.
СУР2С.

Потрібен ретельний контроль стану пацієнтів, які одночасно приймають флувоксамін і ліки з вузьким терапевтичним індексом, які метаболізуються СУР2С (такі як фенітоїн), а якщо необхідно, змінити дози цих ліків.

СУР3А 4.

Терфенадин, астемізол, цизаприд – див. розділ «Особливості застосування».

Потрібно ретельно контролювати стан пацієнтів, які одночасно приймають флувоксамін і ліки з вузьким терапевтичним індексом, які метаболізуються СУР3А 4 (такі як карбамазепін, циклоспорин), і, в разі необхідності, змінити дози цих ліків.

При одночасному прийомі з Депривоксом® може зростати концентрація у плазмі крові бензодіазепінів, які метаболізуються окисленням (наприклад, трізоламу, мідазоламу, алпрозоламу і діазепаму). Дозу цих бензодіазепінів слід зменшити при одночасному застосуванні з Депривоксом®.

Глюкуронідація.

Препарат не впливає на плазмову концентрацію дигоксину.

Ниркова екскреція.

Препарат не впливає на плазмову концентрацію атенололу.

Фармакодинамічна взаємодія.

Серотонінергічні ефекти можуть посилюватися у разі призначення Депривоксу® в комбінації з іншими серотонінергічними препаратами (включно з триптанами, трамадолом, селективними

інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і препаратами дірчастого звіробою) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Депривокс[®] призначають у комбінації з літєм хворим із тяжкими формами захворювання, резистентними до медикаментозного лікування. Однак літій (можливо, і триптофан) може посилювати серотонінергічний вплив Депривоксу[®]. Тому комбінацію цих препаратів необхідно з обережністю призначати пацієнтам із тяжкою, резистентною до лікування депресією.

У хворих, які застосовують пероральні антикоагулянти і Депривокс[®], може збільшитися ризик виникнення кровотечі.

Тому потрібно ретельно слідкувати за станом таких пацієнтів.

Під час застосування препарату Депривокс[®], як і інших психотропних препаратів, хворим слід уникати вживання алкоголю.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Дослідження зв'язування з рецепторами показали, що флувоксамін є потужним інгібітором зворотного захоплення серотоніну як *in vitro*, так і *in vivo*, і має мінімальну спорідненість із підтипами серотонін ових рецепторів. Препарат має незначну здатність зв'язуватися з α -адренергічними, β -адренергічними, гістамінергічними, мускариновими, холінергічними або допамінергічними рецепторами.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Флувоксамін повністю абсорбується після перорального прийому. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 3-8 годин після прийому. Через механізм першого проходження середня абсолютна біодоступність дорівнює 53 %.

На фармакокінетику флувоксаміну не впливає одночасний прийом їжі.

Розподіл.

In vitro 80 % флувоксаміну зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу в людини становить 25 л/кг.

Метаболізм.

Флувоксамін інтенсивно метаболізується в печінці. Хоча *in vitro* головним ізоферментом, який бере участь у метаболізмі флувоксаміну, є CYP2D6, плазмові концентрації в осіб зі зниженою активністю CYP2D6 не набагато вищі, ніж в осіб з інтенсивним метаболізмом.

Середній період напів виведення з плазми крові становить приблизно 13-15 годин після одноразового прийому і трохи подовжується (17–22 годин) при багаторазовому прийомі, при цьому рівноважна концентрація у плазмі крові зазвичай досягається протягом 10-14 днів.

Флувоксамін інтенсивно трансформується у печінці головним чином шляхом окислювального деметилування, в результаті чого утворюються щонайменше дев'ять метаболітів, які виводяться

нирками. Два основні метаболіти – фармакологічно неактивні. Флувоксамін є потужним інгібітором CYP1A 2, помірно інгібує CYP2C і CYP3A4 і має тільки граничний інгібуючий ефект на CYP2D6.

Флувоксамін демонструє лінійну фармакокінетику при прийомі одноразової дози.

Рівноважні концентрації у плазмі крові є більшими, ніж розраховані за даними для одноразової дози, і диспропорційно вищими при застосуванні вищих добових доз.

Особливі групи пацієнтів.

Фармакокінетика флувоксаміну є однаковою у здорових дорослих, осіб літнього віку та пацієнтів із нирковою недостатністю. Метаболізм флувоксаміну порушується у пацієнтів із захворюваннями печінки.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, з рискою з обох боків і позначкою «FLM 50» (таблетки по 50 мг) або «FLM 100» (таблетки по 100 мг) з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток в блістері. По 2, 5 або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Стада Арцнайміттель АГ, Німеччина.

Місцезнаходження.

Німеччина, D-61118 Бад Фільбель, Стадаштрассе 2-18.