МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ПАРОКСЕТИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Пароксетин

Международное непатентованное наименование (МНН): пароксетин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: пароксетина гидрохлорида гемигидрат – 22,76 мг, в пересчете на пароксетин – 20,00 мг.

Вспомогательные вещества (ядро): кальция гидрофосфат – 110,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60,18 мг, коповидон – 6,60 мг, кросповидон – 5,50 мг, магния стеарат – 2,86 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,10 мг, тальк – 11,00 мг.

Пленочная оболочка: гипромеллоза – 5,56 мг, тальк – 2,22 мг, титана диоксид – 1,33 мг, макрогол-6000 – 0,89 мг.

Описание: Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, допускается шероховатость поверхности, с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант.

Код АТХ: N06AB05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Пароксетин – это мощный и селективный ингибитор обратного захвата 5-гидрокситриптамина (5-НТ, серотонин). Принято считать, что его антидепрессивная активность и эффективность при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и панического расстройства обусловлена специфическим угнетением обратного захвата серотонина в нейронах головного мозга.

По своему химическому строению пароксетин отличается от трициклических, тетрациклических и других известных антидепрессантов.

Пароксетин имеет слабый аффинитет к мускариновым холинергическим рецепторам, а исследования на животных показали, что он обладает лишь слабыми

антихолинергическими свойствами. В соответствии с избирательным действием пароксетина, исследования *in vitro* показали, что он, в отличие от трициклических антидепрессантов, обладает слабым аффинитетом к α_1-, α_2- и β-адренорецепторам, а также к дофаминовым (D_2), 5-HT_1-подобным, $5HT_2$- и гистаминовым (H_1) рецепторам. Это отсутствие взаимодействия с постсинаптическими рецепторами *in vitro* подтверждается результатами исследований *in vivo*, которые продемонстрировали отсутствие у пароксетина способности угнетать центральную нервную систему (ЦНС) и вызывать артериальную гипотензию.

Фармакодинамические эффекты

Пароксетин не нарушает психомоторные функции и не усиливает угнетающее действие этанола на ЦНС.

Как и другие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, пароксетин вызывает симптомы чрезмерной стимуляции 5-НТ-рецепторов при введении животным, которые ранее получали ингибиторы моноаминооксидазы (МАО) или триптофан. Исследования поведения и изменений ЭЭГ продемонстрировали, что пароксетин вызывает слабые активирующие эффекты в дозах, превышающих те, которые требуются для ингибирования обратного захвата серотонина. По своей природе его активирующие свойства не являются «амфетаминоподобными».

Исследования на животных показали, что пароксетин не влияет на сердечно-сосудистую систему. У здоровых лиц пароксетин не вызывает клинически значимых изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений и ЭКГ. Исследования показали, что, в отличие от антидепрессантов, которые угнетают обратный захват норадреналина, пароксетин обладает гораздо меньшей способностью ингибировать антигипертензивные эффекты гуанетидина.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь пароксетин хорошо абсорбируется и подвергается метаболизму «первого прохождения». Вследствие метаболизма «первого прохождения», в системный кровоток поступает меньшее количество пароксетина, чем то, которое абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. По мере увеличения количества пароксетина в организме при однократном приеме больших доз или при многократном приеме обычных доз происходит частичное насыщение метаболического пути «первого прохождения» и уменьшается клиренс пароксетина из плазмы. Это приводит к непропорциональному повышению концентраций пароксетина в плазме. Поэтому его фармакокинетические параметры не стабильны, следствием чего является нелинейная кинетика. Следует

отметить, однако, что нелинейность обычно выражена слабо и наблюдается только у тех пациентов, у которых на фоне приема низких доз препарата в плазме достигаются низкие уровни пароксетина. Стабильные концентрации в плазме достигаются через 7-14 дней после начала лечения пароксетином, его фармакокинетические параметры, как правило, не изменяются во время длительной терапии.

Распределение

Пароксетин широко распределяется в тканях, и фармакокинетические расчеты показывают, что в плазме остается лишь 1% всего количества пароксетина, присутствующего в организме. В терапевтических концентрациях примерно 95% находящегося в плазме пароксетина связано с белками. Не обнаружено корреляции между концентрациями пароксетина в плазме и его клиническим эффектом (т.е. с побочными реакциями и эффективностью).

Метаболизм

Главными метаболитами пароксетина являются полярные и конъюгированные продукты окисления и метилирования, которые легко элиминируются из организма. Учитывая относительное отсутствие у этих метаболитов фармакологической активности, можно утверждать, что они не влияют на терапевтические эффекты пароксетина. Метаболизм не ухудшает способность пароксетина избирательно ингибировать обратный захват серотонина.

Выведение

Почками в виде неизмененного пароксетина экскретируется менее 2% от принятой дозы, тогда как экскреция метаболитов достигает 64% от дозы. Около 36% дозы экскретируется через кишечник, вероятно попадая в него с желчью; экскреция через кишечник неизмененного пароксетина составляет менее 1% дозы. Таким образом, пароксетин выводится почти целиком посредством метаболизма. Экскреция метаболитов носит двухфазный характер: вначале является результатом метаболизма первого прохождения, затем контролируется системной элиминацией пароксетина. Период полувыведения пароксетина варьируется, но обычно составляет около 1 суток (16-24 ч).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста, пациенты с нарушением функции почек и печени.

У пациентов пожилого возраста, пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью концентрация пароксетина в плазме крови может увеличиваться, однако диапазон его концентраций в плазме крови совпадает с таковым у здоровых взрослых.

Показания к применению

– Депрессивные эпизоды средней и тяжелой степени тяжести

– Рекуррентное депрессивное расстройство

Результаты исследований, в которых пациенты принимали пароксетин до 1 года, свидетельствуют о том, что он эффективно предотвращает рецидивы и возвращение симптомов депрессии.

– Обсессивно-компульсивное расстройство

Пароксетин эффективен при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), в том числе в качестве средства поддерживающей и профилактической терапии. Согласно данным плацебо-контролируемых исследований эффективность пароксетина при лечении ОКР поддерживалась по крайней мере в течение 1 года. Кроме того, пароксетин эффективно предотвращает рецидивы ОКР.

– Паническое расстройство

Пароксетин эффективен при лечении панического расстройства с агорафобией и без нее, в том числе в качестве средства поддерживающей и профилактической терапии.

Установлено, что при лечении панического расстройства комбинация пароксетина и когнитивно-поведенческой терапии значимо эффективнее, чем изолированное применение когнитивно-поведенческой терапии.

Согласно данным плацебо-контролируемых исследований эффективность пароксетина при лечении панического расстройства поддерживалась более 1 года. Кроме того, пароксетин эффективно предотвращает рецидивы панического расстройства.

– Социальная фобия

Пароксетин эффективен при лечении социальной фобии, в том числе в качестве длительной поддерживающей и профилактической терапии.

Постоянная эффективность пароксетина при длительном лечении социальной фобии была продемонстрирована в исследовании по предотвращению рецидивов.

– Генерализованное тревожное расстройство

Пароксетин эффективен при лечении генерализованного тревожного расстройства, в том числе в качестве длительной поддерживающей и профилактической терапии. Постоянная эффективность пароксетина при длительном лечении генерализованного тревожного расстройства была продемонстрирована в исследовании по предотвращению рецидивов.

– Посттравматическое стрессовое расстройство

Пароксетин эффективен при лечении посттравматического стрессового расстройства.

Противопоказания

• повышенная чувствительность к пароксетину и любому другому компоненту, входящему в состав препарата;

• пароксетин противопоказан в комбинации с ингибиторами моноаминооксидазы (ИМАО). В исключительных случаях линезолид (антибиотик, являющийся обратимым неселективным ИМАО) допускается комбинировать с пароксетином при условии, что приемлемые альтернативы лечения линезолидом недоступны, и потенциальная польза применения линезолида превосходит риски возникновения серотонинового синдрома или злокачественного нейролептического синдрома, как реакции у определенного пациента. Оснащение для тщательного наблюдения за симптомами серотонинового синдрома и мониторинга артериального давления должно быть доступно.

Лечение пароксетином допускается:

- через 2 недели после прекращения лечения необратимыми ИМАО;
- через, по меньшей мере, 24 ч после прекращения лечения обратимыми ИМАО (например, моклобемид, линезолид, метилтиониния хлорид (метиленовый синий));
- должна пройти, по меньшей мере, 1 неделя между отменой пароксетина и началом терапии любым ИМАО.

• сочетанное применение с тиоридазином. Пароксетин не следует применять в комбинации с тиоридазином, поскольку, как и другие препараты, угнетающие активность печеночного изофермента CYP450 2D6, пароксетин может повышать концентрации тиоридазина в плазме, что может привести к удлинению интервала QTc и связанной с этим желудочковой аритмии типа «пируэт», потенциально угрожающей жизни, и внезапной смерти;

• сочетанное применение с пимозидом;

• применение у детей и подростков младше 18 лет. Контролируемые клинические исследования пароксетина при лечении депрессивных эпизодов средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентного депрессивного расстройства у детей и подростков не доказали его эффективность, поэтому пароксетин не показан для лечения указанной возрастной группы. Безопасность и эффективность пароксетина не изучались при применении у пациентов младшей возрастной категории (младше 7 лет).

С осторожностью

Следует назначать пароксетин с осторожностью при печеночной недостаточности, почечной недостаточности, закрытоугольной глаукоме, гиперплазии предстательной железы, мании, патологии сердца, эпилепсии, судорожных состояниях, одновременном назначении электросудорожной терапии, одновременном приеме лекарственных средств,

повышающих риск кровотечения, наличии факторов риска повышенной кровоточивости и заболеваниях, повышающих риск кровоточивости.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

По данным исследований на животных пароксетин может влиять на качественные характеристики спермы. Данные исследований человеческого материала *in vitro* могут указывать на некоторое влияние на качественные характеристики спермы, однако в сообщениях о случаях применения у человека некоторых препаратов селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (включая пароксетин) было показано, что влияние на качественные характеристики спермы оказалось обратимым. До настоящего времени не наблюдалось влияния на фертильность человека.

Беременность

Исследования на животных не выявили у пароксетина тератогенной или избирательной эмбриотоксической активности. Эпидемиологические исследования исходов беременности при приеме антидепрессантов в первом триместре выявили увеличение риска врожденных аномалий, в частности, сердечно-сосудистой системы (например, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок), связанных с приемом пароксетина. По имеющимся данным встречаемость дефектов сердечно-сосудистой системы у новорожденных при применении пароксетина во время беременности приблизительно равна 1/50, по сравнению с ожидаемой встречаемостью таких дефектов в общей популяции, приблизительно равной 1/100 новорожденных. При назначении пароксетина врачу необходимо рассмотреть возможность альтернативного лечения беременных и планирующих беременность женщин. Пароксетин следует назначать только в случае, если его потенциальная польза превышает возможный риск. Если будет принято решение о прекращении лечения пароксетином при беременности, врач должен следовать рекомендациям разделов «Способ применения и дозы» («Отмена пароксетина») и «Особые указания» («Симптомы, которые могут возникать при прекращении лечения пароксетином у взрослых»). Есть сообщения о преждевременных родах у женщин, которые получали во время беременности пароксетин или другие препараты группы СИОЗС, однако причинно-следственная связь между приемом этих препаратов и преждевременными родами не установлена.

Данные наблюдений указывают на повышенный (менее чем в два раза) риск послеродового кровотечения после применения препаратов группы СИОЗС/СИОЗСН (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) в течение одного месяца до родов.

Необходимо наблюдать за состоянием здоровья тех новорожденных, матери которых принимали пароксетин на поздних сроках беременности, поскольку имеются сообщения об осложнениях у новорожденных, подвергавшихся воздействию пароксетина или других препаратов группы СИОЗС в третьем триместре беременности. Однако причинно-следственная связь между упомянутыми осложнениями и этой медикаментозной терапией не подтверждена. Описанные клинические осложнения включали: респираторный дистресс-синдром, цианоз, апноэ, судорожные припадки, нестабильность температуры, трудности с кормлением, рвоту, гипогликемию, артериальную гипертензию, артериальную гипотензию, гиперрефлексию, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, раздражительность, летаргию, постоянный плач и сонливость. В некоторых сообщениях симптомы были описаны как неонатальные проявления синдрома отмены. В большинстве случаев описанные осложнения возникали сразу после родов или вскоре после них (<24 ч). По данным эпидемиологических исследований прием препаратов группы СИОЗС (включая пароксетин) во время беременности, особенно на поздних сроках, сопряжен с увеличением риска развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Повышенный риск наблюдается у детей, рожденных от матерей, принимавших препараты группы СИОЗС на поздних сроках беременности, и в 4-5 раз превышает наблюдаемый в общей популяции (1-2 на 1000 случаев беременности).

Результаты исследований на животных показали репродуктивную токсичность препарата, но прямого неблагоприятного влияния в отношении беременности, развития эмбриона и плода, родов или постнатального развития показано не было.

Период грудного вскармливания

В грудное молоко проникают незначительные количества пароксетина. В опубликованных исследованиях у детей, находящихся на грудном вскармливании, концентрация пароксетина была неопределяемой (<2 нг/мл) или очень низкой (<4 нг/мл). У детей никаких признаков воздействия препарата выявлено не было. Тем не менее, пароксетин не следует принимать во время грудного вскармливания за исключением тех случаев, когда его польза для матери превышает потенциальные риски для ребенка.

Способ применения и дозы

Пароксетин рекомендуется принимать 1 раз в сутки утром во время еды. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая.

Депрессивные эпизоды средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентное депрессивное расстройство

Рекомендуемая доза у взрослых составляет 20 мг в сутки. При необходимости в зависимости от терапевтического эффекта суточная доза может увеличиваться на 10 мг еженедельно до максимальной дозы 50 мг в сутки. Как и при лечении любыми антидепрессантами, следует оценивать эффективность терапии и при необходимости корректировать дозу пароксетина спустя 2-3 недели после начала лечения и в дальнейшем в зависимости от клинических показаний. Для купирования депрессивных симптомов и предотвращения рецидивов необходимо соблюдать адекватную длительность купирующей и поддерживающей терапии. Этот период может составлять несколько месяцев.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Лечение начинают с дозы 20 мг в сутки, суточную дозу можно повышать на 10 мг еженедельно. При необходимости доза может быть повышена до 60 мг в сутки. Необходимо соблюдать адекватную длительность терапии (несколько месяцев и дольше).

Паническое расстройство

Рекомендуемая доза равна 40 мг в сутки. Лечение пациентов следует начинать с дозы 10 мг в сутки, суточную дозу можно повышать на 10 мг еженедельно, ориентируясь на клинический эффект. При необходимости доза может быть увеличена до 60 мг в сутки. Низкая начальная доза рекомендуется для минимизации возможного усиления симптоматики панического расстройства, которая может возникать в начале лечения любыми антидепрессантами. Необходимо соблюдать адекватные сроки терапии (несколько месяцев и дольше).

Социальная фобия

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена на 10 мг еженедельно в зависимости от клинического эффекта до 50 мг в сутки.

Генерализованное тревожное расстройство

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена на 10 мг еженедельно в зависимости от клинического эффекта до 50 мг в сутки.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена на 10 мг еженедельно в зависимости от клинического эффекта до 50 мг в сутки.

Общая информация

Отмена пароксетина

Как и при лечении другими психотропными препаратами, следует избегать резкой отмены пароксетина. Может быть рекомендована следующая схема отмены: снижение суточной дозы на 10 мг в неделю; после достижения дозы 20 мг в сутки пациенты продолжают принимать эту дозу в течение 1 недели, и лишь после этого препарат отменяют полностью. Если симптомы отмены развиваются во время снижения дозы или после отмены препарата, целесообразно возобновить прием ранее назначенной дозы. В последующем врач может продолжить снижение дозы, но более медленное.

Отдельные группы пациентов

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов концентрации пароксетина в плазме крови могут быть повышены, однако диапазон его концентраций в плазме совпадает с таковыми у более молодых пациентов. У данной категории пациентов терапию следует начинать с дозы, рекомендуемой для взрослых, которая может быть повышена до 40 мг в сутки.

Пациенты с нарушениями функции почек или печени

Концентрации пароксетина в плазме крови повышены у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и у пациентов с нарушенной функцией печени. Таким пациентам следует назначать дозы препарата, находящиеся в нижней части диапазона терапевтических доз.

Дети и подростки (младше 18 лет)

Применение пароксетина у детей и подростков (младше 18 лет) противопоказано.

Побочное действие

Частота и интенсивность некоторых перечисленных ниже нежелательных реакций пароксетина могут уменьшаться по мере продолжения лечения, и такие реакции обычно не требуют отмены препарата. Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто (более 10%); часто (более 1% и менее 10%); нечасто (более 0,1% и менее 1%); редко (более 0,01% и менее 0,1%); очень редко (менее 0,01%), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – патологическое кровотечение, преимущественно кровоизлияние в кожу и слизистые оболочки (в том числе – экхимоз); очень редко – тромбоцитопения;

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – тяжелые аллергические реакции (включая анафилактоидные реакции и ангионевротический отек).

Нарушения со стороны эндокринной системы: очень редко – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита, повышение концентрации холестерина; нечасто – нарушение гликемического контроля у пациентов с диабетом; редко – гипонатриемия. Гипонатриемия встречается преимущественно у пожилых пациентов и иногда обусловлена синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения психики: часто – сонливость, бессонница, ажитация, патологические сновидения (включая кошмарные сновидения); нечасто – спутанность сознания, галлюцинации; редко – маниакальные реакции, тревога, деперсонализация, панические атаки, акатизия; частота неизвестна – суицидальные мысли, суицидальное поведение. Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения были зарегистрированы во время лечения пароксетином или в ранние сроки после прекращения лечения. Эти симптомы могут быть также обусловлены собственно заболеванием.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, тремор, головная боль, нарушение концентрации внимания; нечасто – экстрапирамидные расстройства; редко – судороги, синдром беспокойных ног; очень редко – серотониновый синдром (симптомы могут включать ажитацию, спутанность сознания, усиленное потоотделение, галлюцинации, гиперрефлексию, миоклонус, тахикардию с дрожью и тремор). У пациентов с нарушением двигательных функций или применявших нейролептики иногда сообщалось о развитии экстрапирамидной симптоматики, включая орофациальную дистонию.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения; нечасто – мидриаз; очень редко – острая глаукома, в том числе закрытоугольная.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия: частота неизвестна – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – синусовая тахикардия, постуральная гипотензия, кратковременное повышение и снижение артериального давления. Кратковременное повышение и снижение артериального давления были зарегистрированы после лечения пароксетином, как правило, у пациентов с предшествующей гипертензией или тревогой; редко – брадикардия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – зевота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – запор, диарея, рвота, сухость во рту; очень редко – желудочно-кишечное кровотечение; частота неизвестна – микроскопический колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – повышение активности печеночных ферментов; очень редко – нежелательные реакции со стороны печени (такие, как гепатит, иногда сопровождающиеся желтухой и/или печеночной недостаточностью). Сообщалось о повышении активности печеночных ферментов. Постмаркетинговые сообщения о нежелательных реакциях со стороны печени (таких как гепатит, иногда сопровождающихся желтухой и/или печеночной недостаточностью) очень редки. Вопрос о целесообразности прекращения лечения пароксетином необходимо решать в тех случаях, когда имеет место длительное повышение показателей функциональных печеночных проб.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – повышенное потоотделение; нечасто – кожные высыпания, зуд; очень редко – реакции фоточувствительности, тяжелые кожные реакции (включая полиморфную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – задержка мочеиспускания, недержание мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень часто – сексуальная дисфункция; редко – гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла (в том числе меноррагия, метроррагия и аменорея); очень редко – приапизм; частота неизвестна – послеродовое кровотечение*** (***данное нежелательное явление зарегистрировано как класс-эффект для препаратов групп СИОЗС/СИОЗСН (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: редко – артралгия, миалгия. Эпидемиологические исследования, в основном, проведенные у пациентов в возрасте 50 лет и старше, показали повышенный риск переломов костей у пациентов, получающих препараты группы СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к этому риску, неизвестен.

Прочие: часто – астения, увеличение массы тела; очень редко – периферические отеки.

Симптомы, возникающие при прекращении лечения пароксетином:

часто – головокружение, сенсорные нарушения, нарушения сна, тревога, головная боль; нечасто – ажитация, тошнота, тремор, спутанность сознания, повышенное потоотделение, эмоциональная лабильность, зрительные нарушения, ощущение сердцебиения, диарея, раздражительность.

Резкое прекращение приема препарата вызывает синдром отмены. Как и при отмене других психотропных лекарственных препаратов, прекращение лечения пароксетином (особенно резкое) может вызывать такие симптомы, как головокружение, сенсорные

нарушения (включая парестезии, ощущение разряда электрического тока и шум в ушах), нарушения сна (включая яркие сны), ажитация или тревога, тошнота, головная боль, тремор, спутанность сознания, диарея, повышенное потоотделение, ощущение сердцебиения, эмоциональная лабильность, раздражительность, зрительные нарушения. У большинства пациентов эти симптомы являются легкими или умеренно выраженными и проходят самопроизвольно. Неизвестно ни одной группы пациентов, которая подвергалась бы повышенному риску возникновения таких симптомов; поэтому, если в лечении пароксетином более нет необходимости, его дозу нужно снижать медленно до полной отмены препарата.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях с участием детей

Наблюдались следующие нежелательные реакции в клинических исследованиях с участием детей: эмоциональная лабильность (включая причинение вреда самому себе, суицидальные мысли, суицидальные попытки, плаксивость и колебания настроения), кровотечения, враждебность, снижение аппетита, тремор, повышенное потоотделение, гиперкинезия и ажитация. Суицидальные мысли и суицидальные попытки в основном наблюдались в клинических исследованиях с участием подростков с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентным депрессивным расстройством. Враждебность отмечалась, в частности, у детей с обсессивно-компульсивным расстройством, в особенности у детей младше 12 лет.

В клинических исследованиях при постепенном уменьшении суточной дозы (суточную дозу уменьшали на 10 мг в день с интервалом в одну неделю до дозы 10 мг в день в течение одной недели) наблюдались такие симптомы, как эмоциональная лабильность, нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе, которые регистрировались как минимум у 2 % пациентов на фоне снижения дозы пароксетина или после полной отмены препарата и встречались как минимум в 2 раза чаще, чем в группе плацебо.

Передозировка

При передозировке пароксетина помимо симптомов, описанных в разделе «Побочное действие», наблюдаются лихорадка, изменения артериального давления, непроизвольные сокращения мышц, тревога и тахикардия. Состояние пациентов обычно нормализовалось без серьезных последствий даже при разовом приеме доз до 2000 мг. В ряде сообщений описаны такие симптомы, как кома и изменения ЭКГ, случаи смерти были очень редки, обычно в тех ситуациях, когда пациенты принимали пароксетин вместе с другими психотропными препаратами с алкоголем или без него.

Лечение: специфический антидот пароксетина неизвестен. Лечение должно состоять из общих мер, применяемых при передозировке любых антидепрессантов. Показана

поддерживающая терапия и частый мониторинг основных физиологических показателей. Лечение пациента должно проводиться в соответствии с клинической картиной либо в соответствии с рекомендациями национального токсикологического центра.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Серотонинергические препараты

Применение пароксетина, как и других препаратов группы СИОЗС, одновременно с серотонинергическими препаратами может вызывать эффекты, связанные с 5-HT рецепторами (серотониновый синдром). При одновременном применении серотонинергических препаратов (таких как L-триптофан, препараты из группы триптанов, трамадол, препараты группы СИОЗС, фентанил, литий и зверобой продырявленный) с пароксетином необходимо соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг.

Одновременное применение пароксетина с ингибиторами МАО (включая линезолид – антибиотик, трансформирующийся в неселективный ингибитор МАО, и метилтиониния хлорид (метиленовый синий)) противопоказано.

Пимозид

В исследовании одновременного применения пароксетина и пимозида в однократной низкой дозе (2 мг) было зарегистрировано повышение уровня пимозида. Данный факт объясняется известным свойством пароксетина угнетать систему CYP2D6. Вследствие узкого терапевтического индекса пимозида и его известной способности удлинять интервал QT, одновременное применение пимозида и пароксетина противопоказано.

Ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов

Метаболизм и фармакокинетика пароксетина могут изменяться под влиянием индукции или ингибирования ферментов, которые участвуют в метаболизме лекарственных препаратов. При применении пароксетина одновременно с ингибитором ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, следует рекомендовать применение пароксетина в дозе, находящейся в нижней части диапазона терапевтических доз. Начальную дозу пароксетина корректировать не нужно, если его применяют одновременно с препаратом, который является известным индуктором ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов (например, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин). Любая последующая коррекция дозы пароксетина должна определяться его клиническим эффектом (переносимостью и эффективностью).

Фосампренавир и ритонавир

Одновременное применение фосампренавира/ритонавира с пароксетином приводило к значительному снижению концентрации пароксетина в плазме крови. Концентрации

фосампренавира/ритонавира в плазме крови при одновременном применении с пароксетином были сходны с контрольными значениями из других исследований, что указывает на отсутствие существенного влияния пароксетина на метаболизм фосампренавира/ритонавира. Данные о влиянии долгосрочного совместного применения пароксетина с фосампренавиром/ритонавиром отсутствуют. Любая последующая коррекция дозы пароксетина должна определяться его клиническим эффектом (переносимостью и эффективностью).

Проциклидин

Ежедневный прием пароксетина значимо повышает концентрацию проциклидина в плазме крови. При возникновении антихолинергических эффектов дозу проциклидина следует снизить.

Противосудорожные препараты

Одновременное применение пароксетина и противосудорожных препаратов (карбамазепин, фенитоин, вальпроат натрия) не влияет на их фармакокинетический и фармакодинамический профили у пациентов с эпилепсией.

Миорелаксанты

Препараты группы СИОЗС могут уменьшать активность холинэстеразы плазмы крови, что приводит к увеличению продолжительности нервно-мышечного блокирующего действия мивакурия и суксаметония.

Способность пароксетина угнетать изофермент CYP2D6

Как и другие антидепрессанты, включая другие препараты группы СИОЗС, пароксетин угнетает печеночный изофермент CYP2D6, относящийся к системе цитохрома P450. Угнетение изофермента CYP2D6 может приводить к повышению концентрации в плазме крови одновременно используемых препаратов, которые метаболизируются этим ферментом. К таким препаратам относятся некоторые трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин, нортриптилин, имипрамин и дезипрамин), нейролептики фенотиазинового ряда (перфеназин и тиоридазин), рисперидон, атомоксетин, некоторые антиаритмические средства 1с класса (например, пропафенон и флекаинид) и метопролол. Не рекомендуется применять пароксетин в сочетании с метопрололом при сердечной недостаточности, вследствие узкого терапевтического индекса метопролола при данном показании к применению.

Необратимое ингибирование системы CYP2D6 пароксетином может привести к снижению концентрации эндоксифена в плазме крови и, как следствие, снизить эффективность тамоксифена.

Способность пароксетина угнетать изофермент CYP3A4

Исследование взаимодействия *in vivo* при одновременном применении в условиях равновесного состояния пароксетина и терфенадина, который является субстратом изофермента CYP3A4, показало, что пароксетин не влияет на фармакокинетику терфенадина. В сходном исследовании взаимодействия *in vivo* не было обнаружено влияния пароксетина на фармакокинетику алпразолама, и наоборот. Одновременное применение пароксетина с терфенадином, алпразоламом и другими препаратами, которые служат субстратом изофермента CYP3A4, вряд ли может причинить вред пациенту.

Препараты, влияющие на pH желудка

Клинические исследования показали, что абсорбция и фармакокинетика пароксетина не зависят или практически не зависят (т.е. существующая зависимость не требует изменения дозы) от:

- приема пищи,
- антацидов,
- дигоксина,
- пропранолола,
- алкоголя: пароксетин не усиливает негативное влияние алкоголя на умственные и двигательные функции, тем не менее, не рекомендуется одновременно принимать пароксетин и алкоголь.

Пероральные антикоагулянты

Возможно проявление фармакодинамического взаимодействия между пароксетином и пероральными антикоагулянтами. Совместное применение пароксетина и пероральных антикоагулянтов может вызвать повышение активности антикоагулянтов и риск кровотечения. Следовательно, пароксетин следует с осторожностью применять для лечения пациентов, получающих пероральные антикоагулянты.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и другие антиагрегантные препараты

Возможно проявление фармакодинамического взаимодействия между пароксетином и НПВП/ацетилсалициловой кислотой. Одновременное применение пароксетина и НПВП/ацетилсалициловой кислоты может повысить риск кровотечения.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, получающих препараты группы СИОЗС одновременно с пероральными антикоагулянтами, с препаратами, которые воздействуют на функцию тромбоцитов или повышают риск кровотечения (например, атипичные нейролептики, такие как клозапин, фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота, НПВП, ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2)), а также при лечении пациентов, имеющих в анамнезе

нарушения свертываемости крови или состояния, которые могут вызывать предрасположенность к кровотечениям.

Правастатин

Наблюдалось взаимодействие пароксетина и правастатина в исследованиях, предполагающих, что их совместное применение может приводить к повышению уровня глюкозы в крови. Пациентам с диабетом может потребоваться изменение режима дозирования гипогликемических средств и/или инсулина.

Особые указания

Дети и подростки (младше 18 лет)

Препарат пароксетин не следует применять у детей и подростков младше 18 лет.

Лечение антидепрессантами детей и подростков с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени тяжести, рекуррентным депрессивным расстройством и другими психическими заболеваниями сопровождается повышенным риском возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения.

В клинических исследованиях нежелательные реакции, связанные с суицидальными попытками и суицидальными мыслями, враждебностью (преимущественно агрессия, девиантное поведение и гневливость), чаще наблюдались у детей и подростков, получавших пароксетин, чем у пациентов этой возрастной группы, которые получали плацебо. В настоящее время отсутствуют данные о долгосрочной безопасности пароксетина для детей и подростков, которые касались бы влияния этого препарата на рост, созревание, когнитивное и поведенческое развитие.

Клиническое ухудшение и суицидальный риск у взрослых

Молодые пациенты, особенно с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентным депрессивным расстройством, могут быть подвержены повышенному риску возникновения суицидального поведения во время терапии пароксетином. Анализ проведенных плацебо-контролируемых исследований у взрослых, страдающих психическими заболеваниями, свидетельствует об увеличении частоты суицидального поведения у молодых пациентов (в возрасте 18-24 лет) на фоне приема пароксетина по сравнению с группой плацебо (2,19% к 0,92% соответственно), хотя эта разница не считается статистически значимой. У пациентов старших возрастных групп (от 25 до 64 лет и старше 65 лет) увеличения частоты суицидального поведения не наблюдалось. У взрослых всех возрастных групп с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентным депрессивным расстройством наблюдалось статистически значимое увеличение случаев суицидального поведения на фоне лечения пароксетином по сравнению с группой плацебо (встречаемость суицидальных попыток:

0,32% к 0,05% соответственно). Однако большинство из этих случаев на фоне приема пароксетина (8 из 11) было зарегистрировано у молодых пациентов в возрасте от 18 до 30 лет. Данные, полученные в исследовании пациентов с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентным депрессивным расстройством, могут свидетельствовать об увеличении частоты случаев суицидального поведения у пациентов молодого возраста, которое может сохраняться и у пациентов старше 24 лет, страдающих различными психическими расстройствами.

У пациентов с депрессией обострение симптомов этого расстройства и/или появление суицидальных мыслей и суицидального поведения (суицидальность) могут наблюдаться независимо от того, получают ли они антидепрессанты. Этот риск сохраняется до тех пор, пока не будет достигнута выраженная ремиссия. Улучшение состояния пациента может отсутствовать в первые недели лечения и более, и поэтому следует наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления клинического обострения и суицидальности, особенно в начале курса лечения, а также в периоды изменения доз, будь то их увеличение или уменьшение. Клинический опыт применения всех антидепрессантов показывает, что риск суицида может увеличиваться на ранних стадиях выздоровления. Другие психические расстройства, для лечения которых используют пароксетин, тоже могут быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, эти расстройства могут представлять собой коморбидные состояния, сопутствующие депрессивным эпизодам средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентному депрессивному расстройству. Поэтому при лечении пациентов, страдающих другими психическими нарушениями, следует соблюдать те же меры предосторожности, что и при лечении рекуррентного депрессивного расстройства. Наибольшему риску суицидальных мыслей или суицидальных попыток подвергаются пациенты, имеющие в анамнезе суицидальное поведение или суицидальные мысли, пациенты молодого возраста, а также пациенты с выраженными суицидальными мыслями до начала лечения, и поэтому всем им необходимо уделять особое внимание во время лечения. Пациентов (и тех, кто за ними ухаживает) нужно предупредить о необходимости следить за ухудшением их состояния (включая развитие новых симптомов) и/или появлением суицидальных мыслей/суицидального поведения или мыслей о причинении себе вреда во время всего курса лечения, особенно в начале лечения, либо во время изменения дозы препарата (увеличение и снижение). В случае возникновения этих симптомов необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью. Необходимо помнить, что появление таких симптомов, как ажитация, акатизия или мания может быть связано как с основным заболеванием, так и являться последствием применяемой терапии.

При возникновении симптомов клинического ухудшения (включая развитие новых симптомов) и/или суицидальных мыслей/поведения, особенно при внезапном их появлении, нарастании тяжести проявлений, или в том случае, если они не являлись частью предшествующего симптомокомплекса у данного пациента, необходимо пересмотреть режим терапии вплоть до отмены препарата.

Акатизия

Изредка лечение пароксетином или другим препаратом группы СИОЗС сопровождается возникновением акатизии, которая проявляется чувством внутреннего беспокойства и психомоторного возбуждения, когда пациент не может спокойно сидеть или стоять; при акатизии пациент обычно испытывает субъективный дискомфорт. Вероятность возникновения акатизии наиболее высока в первые несколько недель лечения.

Серотониновый синдром, злокачественный нейролептический синдром

В редких случаях на фоне лечения пароксетином может возникнуть серотониновый синдром или симптоматика, подобная злокачественному нейролептическому синдрому, особенно если пароксетин используют в комбинации с другими серотонинергическими препаратами и/или нейролептиками. Эти синдромы могут представлять потенциальную угрозу жизни, и поэтому лечение пароксетином необходимо прекратить в случае их возникновения (они характеризуются группами таких симптомов, как гипертермия, мышечная ригидность, миоклонус, вегетативные расстройства с возможными быстрыми изменениями показателей жизненно важных функций, изменения психического статуса, включающие спутанность сознания, раздражительность, крайне тяжелую ажитацию, прогрессирующую до делирия и комы), и начать поддерживающую симптоматическую терапию. Пароксетин не должен применяться в комбинации с предшественниками серотонина (такими, как L-триптофан, окситриптан) в связи с риском развития серотонинергического синдрома.

Мания и биполярное расстройство

Большой депрессивный эпизод может быть начальным проявлением биполярного расстройства. Принято считать (хотя это и не доказано контролируемыми клиническими исследованиями), что лечение такого эпизода одним только антидепрессантом может увеличить вероятность ускоренного развития, смешанного или маниакального эпизода у пациентов, подверженных риску возникновения биполярного расстройства. Перед началом лечения антидепрессантом необходимо провести тщательный скрининг для оценки риска возникновения у данного пациента биполярного расстройства; такой скрининг должен включать сбор детального психиатрического анамнеза, включая данные о наличии в семье случаев суицида, биполярного расстройства и депрессии. Пароксетин

не зарегистрирован для лечения депрессивного эпизода в рамках биполярного расстройства. Как и другие антидепрессанты, пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе манию.

Переломы костей

По результатам эпидемиологических исследований риска переломов костей выявлена связь переломов костей с приемом некоторых антидепрессантов, включая препараты группы СИОЗС. Риск наблюдался в течение курса лечения антидепрессантами и являлся максимальным в начале курса терапии. Возможность переломов костей должна учитываться при применении пароксетина.

Тамоксифен

Некоторые исследования показали, что эффективность тамоксифена, измеряемая в риске рецидива рака молочной железы и летальности, может уменьшаться при совместном применении с пароксетином в результате необратимого ингибирования изофермента CYP2D6. Риск может возрастать при совместном назначении в течении долгого времени. При лечении или профилактики рака молочной железы следует рассмотреть возможность использования альтернативных антидепрессантов, которые не воздействуют на изофермент CYP2D6 или воздействуют в меньшей степени.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом лечение препаратами группы СИОЗС может влиять на показатели гликемического контроля. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов.

Ингибиторы моноаминооксидазы (ИМАО)

Лечение пароксетином следует начинать осторожно через 2 недели после прекращения лечения необратимыми ИМАО или через 24 ч после прекращения лечения обратимыми ИМАО. Дозу пароксетина нужно повышать постепенно до достижения оптимального терапевтического эффекта.

Нарушения функции почек или печени

Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пароксетином пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек или пациентов с нарушениями функции печени.

Эпилепсия

Как и другие антидепрессанты, пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов с эпилепсией.

Судорожные припадки

Частота судорожных припадков у пациентов, принимающих пароксетин, составляет менее 0,1%. В случае возникновения судорожного припадка лечение пароксетином необходимо прекратить.

Электросудорожная терапия

Имеется лишь ограниченный опыт одновременного применения пароксетина и электросудорожной терапии.

Глаукома

Как и другие препараты группы СИОЗС, пароксетин может вызывать мидриаз, и его необходимо применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой.

Гипонатриемия

При лечении пароксетином гипонатриемия возникает редко и преимущественно у пожилых пациентов и нивелируется после отмены пароксетина.

Кровотечения

Сообщалось о кровоизлияниях через кожу и слизистые оболочки (включая желудочно-кишечные и гинекологические кровотечения) у пациентов на фоне приема пароксетина. Поэтому пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, которые одновременно получают препараты, повышающие риск кровотечений, у пациентов с известной склонностью к кровотечениям и у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к кровотечениям. Прием лекарственных препаратов групп СИОЗС, СИОЗСН может повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Побочное действие»).

Заболевания сердца

При лечении пациентов с заболеваниями сердца следует соблюдать обычные меры предосторожности.

Сексуальная дисфункция

Препараты группы СИОЗС могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции. Были сообщения о сохранении симптомов сексуальной дисфункции даже после прекращения приема СИОЗС.

Симптомы, которые могут возникать при прекращении лечения пароксетином у взрослых:

По данным результатов клинических исследований у взрослых встречаемость нежелательных реакций при отмене пароксетина составляла 30%, тогда как встречаемость нежелательных реакций в группе плацебо составляла 20%. Возникновение симптомов отмены не означает, что препарат является предметом злоупотребления или вызывает

зависимость, как это имеет место в случае с наркотиками и психотропными веществами. Описаны такие симптомы отмены, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение удара электрическим током и шум в ушах), нарушения сна (включая яркие сны), ажитация или тревога, тошнота, тремор, спутанность сознания, потливость, головная боль и диарея, ощущение сердцебиения, эмоциональная лабильность, раздражительность и зрительные нарушения. Обычно эти симптомы выражены слабо или умеренно, но у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Обычно они возникают в первые несколько дней после отмены препарата, однако в очень редких случаях возникают у пациентов, которые случайно пропустили прием всего одной дозы. Как правило, эти симптомы проходят спонтанно и исчезают в течение 2 недель, но у некоторых пациентов они могут длиться гораздо дольше (2-3 месяца и более). Рекомендуется снижать дозу пароксетина постепенно, на протяжении нескольких недель или месяцев перед его полной отменой, в зависимости от потребностей конкретного пациента.

Симптомы, которые могут возникать при прекращении лечения пароксетином у детей и подростков:

По результатам клинических исследований у детей и подростков встречаемость нежелательных реакций при прекращении лечения у пациентов, принимавших пароксетин, составляла 32%, тогда как встречаемость нежелательных реакций в группе плацебо составляла 24%. После отмены пароксетина следующие нежелательные реакции регистрировались как минимум у 2% пациентов и встречались как минимум в 2 раза чаще, чем в группе плацебо: эмоциональная лабильность (в том числе суицидальные мысли, суицидальные попытки, изменения настроения и плаксивость), нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Клинический опыт применения пароксетина свидетельствует о том, что он не ухудшает когнитивные и психомоторные функции. Вместе с тем, как и при лечении любыми другими психотропными препаратами, пациенты должны быть особенно осторожными при вождении автомобиля и работе с механизмами.

Несмотря на то, что пароксетин не усиливает негативное влияние алкоголя на психомоторные функции, не рекомендуется одновременно применять пароксетин и алкоголь.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку. По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, ул. Козле 188, 1000 Скопье, Республика Северная Македония.

Производитель/Фасовщик:

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, ул. Козле 188, 1000 Скопье, Республика Северная Македония.

Упаковщик:

1. РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, ул. Козле 188, 1000 Скопье, Республика Северная Македония.

2. ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г. Берёзовский, ул. Кольцевая, д. 13а. Тел./факс: (343) 215-89-01, e-mail: info@uralbfz.ru.

Организация, принимающая претензии потребителей в случае упаковки на РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье и на ЗАО «Березовский фармацевтический завод»:

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г. Берёзовский, ул. Кольцевая, д. 13а. Тел./факс: (343) 215-89-01, e-mail: info@uralbfz.ru