

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПАРОКСЕТИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Пароксетин

Международное непатентованное наименование: пароксетин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка 20 мг содержит:

Действующее вещество:

пароксетина гидрохлорида гемигидрат – 22,80 мг (в пересчете на пароксетин основание – 20,00 мг)

Вспомогательные вещества:

кальция гидрофосфата дигидрат – 317,75 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) – 5,95 мг, магния стеарат – 3,50 мг

Масса таблетки без оболочки: 350,00 мг

Состав пленочной оболочки:

готовая система пленочного покрытия VIVASOAT® PA-1P-000 – 10,00 мг [гипромеллоза (ГПМЦ) 6 (Е 464) – 3,90 мг, титана диоксид (Е 171) – 3,00 мг, полидекстроза (Е 1200) – 1,50 мг, тальк (Е 553b) – 1,00 мг, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 3350 – 0,60 мг].

Номинальная масса таблетки с оболочкой: 360,00 мг

Одна таблетка 30 мг содержит:

Действующее вещество:

пароксетина гидрохлорида гемигидрат – 34,20 мг (в пересчете на пароксетин основание – 30,00 мг)

Вспомогательные вещества:

кальция гидрофосфата дигидрат – 306,35 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) – 5,95 мг, магния стеарат – 3,50 мг

Масса таблетки без оболочки: 350,00 мг

Состав пленочной оболочки:

готовая система пленочного покрытия VIVASOAT® PA-3P-255 – 10,00 мг [гипромеллоза (ГПМЦ) 6 (Е 464) – 3,90 мг, титана диоксид (Е 171) – 3,20 мг, полидекстроза (Е 1200) – 1,50 мг, тальк (Е 553b) – 0,79 мг, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 3350 – 0,60 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0,01 мг].

Номинальная масса таблетки с оболочкой: 360,00 мг

Описание

Таблетки 20 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, с риской, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

Таблетки 30 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, с риской, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Пароксетин – мощный и селективный ингибитор обратного захвата 5-гидрокситриптамина (5-НТ, серотонина). Принято считать, что его антидепрессантная активность и эффективность при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и панического расстройства обусловлена специфическим ингибированием обратного захвата серотонина нейронами головного мозга.

Химическое строение пароксетина отличается от трициклических, тетрациклических и других известных антидепрессантов.

Пароксетин обладает низким аффинитетом к мускариновым холинергическим рецепторам; исследования на животных показали, что он обладает лишь слабыми антихолинергическими свойствами.

В подтверждение избирательности действия пароксетина исследования *in vitro* показали, что в отличие от трициклических антидепрессантов он имеет низкое сродство к α_1 , α_2 , β -адренорецепторам, а также к дофаминовым (D_2), 5-НТ₁-подобным, 5-НТ₂- и гистаминовым (H_1) рецепторам. Это 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 потенцирует 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 моноаминоксидазы (МАО) или триптофан.

Исследования поведения и ЭЭГ показали, что пароксетин вызывает слабые активирующие эффекты в дозах, превышающих требуемые 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 (ССС).

Пароксетин не вызывает клинически значимых изменений артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ЭКГ у здоровых лиц.

В отличие от антидепрессантов, которые ингибируют обратный захват норадреналина, пароксетин намного слабее подавляет антигипертензивные эффекты гуанетидина.

Фармакокинетика

Всасывание

Пароксетин хорошо всасывается после приема внутрь и подвергается метаболизму первого прохождения через печень.

Вследствие метаболизма первого прохождения в системный кровоток поступает меньшее количество пароксетина, чем то, которое абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). 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 концентрации пароксетина в плазме крови; поэтому параметры его фармакокинетики непостоянны, следствием чего является нелинейная кинетика. Тем не менее, нелинейность кинетики выражена незначительно и наблюдается только у пациентов, у которых на фоне приема низких доз препарата в плазме крови достигаются низкие концентрации пароксетина.

Равновесная концентрация в плазме достигается через 7-14 дней после начала лечения пароксетином; его фармакокинетические параметры, как правило, не изменяются при длительной терапии.

Распределение

Пароксетин широко распределяется в тканях, и фармакокинетические расчеты показывают, что в плазме крови остается лишь 1 % всего количества пароксетина, присутствующего в организме.

В терапевтических концентрациях примерно 95 % находящегося в плазме крови пароксетина связано с белками.

Не обнаружено корреляции между концентрациями пароксетина в плазме и его клиническим эффектом (т.е. с побочными реакциями и эффективностью).

Установлено, что пароксетин в небольших количествах проникает в грудное молоко женщин, а также в эмбрионы и плоды лабораторных животных.

Метаболизм

Основные метаболиты пароксетина представляют собой полярные и конъюгированные продукты окисления и метилирования, которые быстро выводятся из организма, обладают слабой фармакологической активностью и не влияют на его терапевтическое действие. При метаболизме пароксетина не нарушается обусловленный его действием селективный захват 5-НТ нейронами.

Выведение

Выделение неизмененного пароксетина с мочой обычно составляет менее 2 % от принятой дозы, в то время как экскреция метаболитов составляет около 64 % от дозы. С калом экскретируется около 36 %, вероятно попадая в него с желчью; экскреция с калом неизмененного пароксетина составляет менее 1 % от дозы. Таким образом, элиминация пароксетина происходит главным образом путем метаболизма.

Выведение из организма метаболитов пароксетина носит двухфазный характер: вначале является результатом метаболизма первого прохождения через печень, затем контролируется системной элиминацией.

Период полувыведения варьирует, 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 и 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 является эффективным средством лечения социальной фобии, в том числе и 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 и 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

– гиперчувствительность к любому из компонентов препарата (то есть к пароксетину или какому-либо из вспомогательных веществ – см. раздел «Состав»);

– одновременный прием с ингибиторами МАО (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). В исключительных случаях линезолид (антибиотик, являющийся обратимым неселективным ингибитором МАО) допускается комбинировать с пароксетином при условии, что приемлемые альтернативы лечения линезолидом недоступны и потенциальная польза применения линезолида превосходит риск развития серотонинового синдрома или злокачественного нейролептического синдрома как реакции у определенного пациента.

Должно быть доступно оснащение для тщательного наблюдения за симптомами серотонинового синдрома и мониторинга артериального давления.

Лечение пароксетином допускается:

- а) через 2 недели после прекращения лечения необратимыми ингибиторами МАО;
- б) не менее чем через 24 часа после прекращения лечения обратимыми ингибиторами МАО (моклубемид, линезолид, метиленовый синий);
- в) должно пройти не менее 1 недели между отменой пароксетина и началом терапии любым ингибитором МАО;

– одновременный прием тиоридазина. Пароксетин не следует применять в комбинации с тиоридазином, поскольку, как и другие препараты, угнетающие активность печеночного изофермента CYP2D6, пароксетин может повышать концентрации тиоридазина в плазме, что может привести к удлинению интервала QTc и связанной с этим желудочковой аритмии типа «пируэт» (torsades de pointes), потенциально угрожающей жизни, и внезапной смерти;

– одновременное применение с пимозидом. Пароксетин не следует применять в комбинации с пимозидом, так как пароксетин может повышать концентрацию пимозида в плазме, что может привести к удлинению интервала QT и тяжелым аритмиям, включая аритмии типа «пируэт»;

– беременность и период грудного вскармливания;

– применение у детей и подростков младше 18 лет. Контролируемые клинические исследования пароксетина при лечении депрессии у детей и подростков не доказали его эффективность, поэтому препарат не показан для лечения указанной возрастной группы. Безопасность и эффективность пароксетина не изучалась при применении у пациентов младшей возрастной категории (младше 7 лет).

С осторожностью

Печеночная недостаточность; почечная недостаточность; закрытоугольная глаукома; гиперплазия предстательной железы; мания; патология сердца (аритмии, острый инфаркт миокарда); эпилепсия; судорожные состояния; назначение электроимпульсной терапии; прием препаратов, повышающих риск кровотечения; наличие факторов риска повышенной кровоточивости и заболевания, повышающие риск кровоточивости; пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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, ССС (например, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок), связанных с приемом пароксетина. По имеющимся данным встречаемость дефектов ССС при применении пароксетина во время беременности приблизительно равна 1/50, тогда как ожидаемая встречаемость таких дефектов в общей популяции приблизительно равна 1/100 новорожденных.

При назначении пароксетина необходимо рассмотреть возможность альтернативного лечения беременных и планирующих беременность женщин. Пароксетин следует назначать только в случае, если потенциальная польза от его применения превышает потенциальный 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, наблюдаемые при прекращении лечения пароксетином у взрослых».

Есть сообщения о преждевременных родах у женщин, которые получали во время беременности пароксетин или другие СИОЗС, однако причинно-следственная связь между приемом этих препаратов и преждевременными родами не установлена.

Данные наблюдений свидетельствуют о повышенном риске (менее чем в два раза) послеродового кровотечения после применения препаратов групп 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 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 данные симптомы были описаны как неонатальные проявления синдрома «отмены». В большинстве случаев описанные осложнения возникали сразу после родов или вскоре после них (в течение 24 часов).

По данным эпидемиологических исследований прием 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 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.

Грудное вскармливание

В грудное молоко проникают незначительные количества пароксетина. В опубликованных исследованиях у детей, находящихся на грудном вскармливании, сывороточная 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 применять во время грудного вскармливания за исключением тех случаев, когда его польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

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 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.

Способ применения и дозы

Пароксетин рекомендуется принимать внутрь 1 раз в сутки утром во время еды. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, запивая водой. Нанесенная риска позволяет при необходимости делить таблетку с дозировкой 20 мг пополам для получения дозы 10 мг.

Депрессивные эпизоды средней и тяжелой степени и рекуррентное депрессивное расстройство

Рекомендуемая доза – 20 мг/сут. При необходимости, в зависимости от клинического ответа возможно постепенное увеличение дозы на 10 мг/сут (с интервалом не менее 1 недели) до максимальной дозы 50 мг/сут. Как и при лечении любыми антидепрессантами,

следует оценивать эффективность терапии и при необходимости корректировать дозу пароксетина через 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 – 40 мг/сут. Лечение начинают с дозы 20 мг/сут, которую можно повышать на 10 мг/сут (с интервалом не менее 1 недели). Максимальная суточная доза – 60 мг. Необходимо соблюдать адекватную длительность терапии (несколько месяцев и дольше).

Паническое расстройство

Рекомендуемая доза – 40 мг/сут. Начальная доза – 10 мг/сут (для снижения возможного риска развития обострения панической симптоматики, которая может возникать в начале лечения любыми антидепрессантами), с последующим еженедельным увеличением на 10 мг/сут в зависимости от клинического ответа. При необходимости доза может быть увеличена до максимальной 60 мг/сут. Необходимо соблюдать адекватную длительность терапии (до нескольких месяцев и дольше).

Социальная фобия

Рекомендуемая доза составляет 20 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена на 10 мг/сут (с интервалом не менее 1 недели) в зависимости от клинического ответа.

Максимальная суточная доза – 50 мг.

Генерализованное тревожное расстройство

Рекомендуемая доза – 20 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена на 10 мг/сут (с интервалом не менее 1 недели) в зависимости от клинического ответа.

Максимальная суточная доза – 50 мг.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Рекомендуемая доза – 20 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена на 10 мг/сут (с интервалом не менее 1 недели) в зависимости от клинического ответа.

Максимальная суточная доза – 50 мг.

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/сут 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация пароксетина в плазме крови может быть повышена, однако диапазон его концентраций в плазме совпадает с таковым у более молодых пациентов. У данной категории пациентов терапию следует начинать с дозы, рекомендуемой для взрослых, которая может быть повышена до 40 мг/сут.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Концентрация пароксетина в плазме крови увеличивается у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и у пациентов с нарушением функции печени. Таким пациентам следует назначать дозы препарата, находящиеся на нижней границе 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. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системами органов и частотой встречаемости.

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Встречаемость частых и нечастых нежелательных реакций была определена на основании обобщенных данных о безопасности препарата, полученных у более чем 8000 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, ее рассчитывали по разнице между частотой нежелательных реакций в группе пароксетина и в группе плацебо. Встречаемость редких и очень редких нежелательных реакций определяли на основании постмаркетинговых данных, и она касается скорее частоты сообщений о таких реакциях, чем истинной частоты самих реакций.

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 анафилактические реакции и ангионевротический отек).

Эндокринные нарушения: очень редко – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ).

Нарушения метаболизма и питания: часто – снижение аппетита, повышение концентрации холестерина; *редко* – гипонатриемия (преимущественно у пожилых пациентов; может быть обусловлена синдромом неадекватной секреции АДГ).

Психические нарушения: 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 (зарегистрированы во время лечения пароксетином или в ранние сроки после прекращения лечения; данные симптомы могут быть обусловлены основным 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 принимавших нейролептики иногда наблюдалось развитие экстрапирамидной симптоматики, включая орофациальную дистонию.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения; *нечасто* – мидриаз; *очень редко* – острая глаукома.

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

Нарушения со стороны сердца: нечасто – синусовая тахикардия; *редко* – брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – постуральная гипотония, временное повышение и снижение АД (временное повышение и снижение АД зарегистрировано после лечения пароксетином, как правило, у пациентов с предшествующей гипертензией или тревогой).

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

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота; *часто* – запор, диарея, рвота, сухость во рту; *очень редко* – желудочно-кишечное кровотечение.

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). Пострегистрационные 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани: редко – артралгия, миалгия.

Эпидемиологические исследования, проведенные в основном с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше, показали повышенный риск переломов костей у пациентов, получающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к этому риску, неизвестен.

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

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния: 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 репродуктивной системы и молочных желез: очень часто – сексуальная дисфункция; *редко* – гиперпролактинемия, галакторея, нарушение менструального цикла (в том числе меноррагия, метроррагия и аменорея); *очень редко* – приапизм.

Общие нарушения и реакции в месте введения: 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 многих психотропных лекарственных средств, 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), агитация 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 у детей

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

В клинических исследованиях постепенное уменьшение 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) вызывало симптомы «отмены» пароксетина (эмоциональная лабильность, нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе), которые регистрировались как минимум у 2 % пациентов на фоне снижения дозы пароксетина или после его полной отмены и встречались как минимум в 2 раза чаще, чем в группе плацебо.

Если любые, из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы

Имеющаяся информация о передозировке пароксетина свидетельствует о его широком диапазоне безопасности. При передозировке пароксетина помимо симптомов, описанных в разделе «Побочное действие», наблюдаются лихорадка, изменения АД, непроизвольные мышечные сокращения, 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

Специфического антидота пароксетина не существует. 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 (включая L-триптофан, триптаны, трамадол, препараты группы СИОЗС, фентанил, соли лития и растительные средства, содержащие зверобой продырявленный) может вызывать эффекты, связанные с 5-НТ рецепторами (серотониновый синдром), необходимо соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг.

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

Пимозид

В исследовании возможности совместного применения пароксетина и пимозида в однократной низкой дозе (2 мг) было зарегистрировано повышение концентрации 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 ингибиторами ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, следует оценить целесообразность использования дозы пароксетина, находящейся на нижней границе диапазона терапевтических доз. Начальную дозу пароксетина корректировать не нужно, если его применяют одновременно с препаратом, который является известным индуктором ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств (например, карбамазепин, рифампицин, фенobarбитал, фенитоин). Любая последующая корректировка дозы пароксетина должна определяться его клиническими эффектами (переносимость и эффективность).

Фосампренавир/ритонавир

Совместное 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 корректировка дозы пароксетина должна определяться его клиническими эффектами (переносимость и эффективность).

Проциклидин

Ежедневный прием пароксетина значительно 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 суksamетония.

Способность пароксетина угнетать изофермент CYP2D6

Как и другие антидепрессанты, включая препараты группы СИОЗС, пароксетин угнетает печеночный изофермент CYP2D6, относящийся к системе цитохрома P450. Угнетение изофермента CYP2D6 может приводить к повышению концентраций 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 класса 1 С (например, пропafenон 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.

Пароксетин не следует назначать в комбинации с *тиоридазином*, поскольку, как и другие препараты, угнетающие активность печеночного фермента CYP2D6, пароксетин может повышать концентрации тиоридазина в плазме, что может привести к удлинению интервала QT и связанной с этим аритмии «пируэт» и внезапной смерти.

Способность пароксетина угнетать фермент CYP2D6 может привести к снижению концентрации эноксифена в плазме крови и, как следствие, снизить эффективность тамоксифена.

Изофермент CYP3A4

Исследование *in vivo* при одновременном применении в условиях равновесия пароксетина и терфенадина, который является субстратом изофермента CYP3A4, показало, что пароксетин не влияет на фармакокинетику терфенадина. В сходном исследовании взаимодействия *in vivo* не обнаружено влияния пароксетина на фармакокинетику алпразолама, и наоборот. Не ожидается негативного влияния на пациента от одновременного применения пароксетина с терфенадином, алпразоламом и другими препаратами, которые служат субстратом изофермента CYP3A4.

Препараты, влияющие на pH желудка

Клинические исследования показали, что абсорбция и фармакокинетика пароксетина не зависит или практически не зависит (т.е. существующая зависимость не требует изменения дозы) от приема пищи, антацидов, дигоксина, пропранолола, алкоголя (хотя пароксетин не усиливает негативное влияние алкоголя на психомоторные функции, тем не менее, не рекомендуется одновременно принимать пароксетин и алкоголь).

Пероральные антикоагулянты

Возможно проявление фармакодинамического взаимодействия между пароксетином и пероральными антикоагулянтами. Одновременное применение пароксетина и

пероральных антикоагулянтов может вызывать 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 появление 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.

Особые указания

Дети и подростки (младше 18 лет)

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 суицидальностью (суицидальные попытки и суицидальные мысли), 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 проспективно определенном возрасте 18-24 лет) на фоне приема пароксетина по сравнению с группой плацебо: 17/776 (2,19 %) против 5/542 (0,92 %) соответственно, хотя эта разница не считается статистически значимой. У пациентов более 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 (частота суицидальных попыток: 11/3455 (0,32 %) против 1/1978 (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 с участием 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. Клинический опыт применения всех антидепрессантов показывает, что риск суицида может увеличиваться на ранних стадиях выздоровления.

Другие психические расстройства, для лечения которых используют пароксетин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Эти расстройства также могут сочетаться с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентным депрессивным расстройством.

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. Необходимо обеспечить наблюдение за всеми пациентами для своевременного выявления клинического ухудшения (включая новые симптомы) и суицидальности во время всего курса лечения, особенно в начале лечения, или во время изменения дозы препарата (увеличения или снижения).

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. В случае возникновения этих симптомов необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

Необходимо помнить, что такие симптомы как ажитация, акатизия или мания могут быть связаны как с основным заболеванием, так и являться последствием применяемой терапии. При возникновении симптомов клинического ухудшения (включая развитие новых симптомов) и/или суицидальных мыслей/суицидального 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

В редких случаях 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 представляют потенциальную угрозу жизни, и поэтому лечение пароксетином необходимо прекратить в случае их возникновения (состояния 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 серотонинового синдрома.

Мания и биполярное расстройство

Большой депрессивный эпизод может быть начальным проявлением биполярного расстройства. Принято считать (хотя это не доказано контролируруемыми клиническими исследованиями), что лечение такого эпизода одним только антидепрессантом может увеличить вероятность ускоренного развития смешанного/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 предназначен для лечения депрессивного эпизода в рамках биполярного расстройства. Пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе манию.

Тамоксифен

Некоторые исследования показали, что эффективность тамоксифена, оцененная по риску развития рецидива рака молочной железы и летальности, может уменьшаться при совместном применении с пароксетином в результате необратимого ингибирования изофермента CYP2D6. Риск может возрасть при совместном применении в течение длительного времени. При применении тамоксифена для лечения и профилактики рака молочной железы следует рассмотреть возможность использования альтернативных антидепрессантов, которые не оказывают ингибирующего воздействия на изофермент CYP2D6 или оказывают его в меньшей степени.

Переломы костей

По результатам эпидемиологических исследований риска переломов костей выявлена связь переломов костей с приемом 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.

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 МАО

Лечение пароксетином следует начинать осторожно, не ранее чем через 2 недели после прекращения терапии необратимыми ингибиторами МАО или через 24 часа после

прекращения лечения обратимыми ингибиторами МАО. 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 случаях развития кровотечений 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.

Препараты группы СИОЗС, СИОЗСН могут увеличивать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы «Применение при беременности и грудное вскармливание», «Побочное действие»).

Заболевания сердца

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

Симптомы, наблюдаемые при прекращении лечения пароксетином у взрослых

По данным 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, повышенное потоотделение, головные боли 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.

Сексуальная дисфункция

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

Симптомы, наблюдаемые 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 управлять транспортными средствами, 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

3 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

100, 200, 400 контурных ячейковых упаковок со 100, 200, 400 инструкциями по применению упаковывают в коробки из картона или в ящики из гофрированного картона (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Юридический адрес: 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25

Производство готовой лекарственной формы:

г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 2

Выпускающий контроль качества:

г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Владелец регистрационного удостоверения/наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителя:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25

Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10

<http://www.endopharm.ru>