



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПАРОКСЕТИН, таблетки, покрытые оболочкой.

Международное непатентованное наименование

Paroxetine.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество пароксетин (в виде пароксетина гидрохлорида гемигидрата – 22,8 мг) – 20 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, круглой формы, с риской на одной стороне. На поверхности таблетки допускается шероховатость и неровность пленочного покрытия.

По риске таблетку можно разделить на две равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- большой депрессивный эпизод;
- обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР);
- паническое расстройство с агорафобией и без нее;
- социальное тревожное расстройство/социальная фобия;
- генерализованное тревожное расстройство;
- посттравматическое стрессовое расстройство.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Большой депрессивный эпизод

Рекомендуемая доза у взрослых составляет 20 мг в сутки. Как правило, улучшение у пациентов наступает спустя одну неделю после начала лечения, однако в некоторых случаях улучшение заметно только со второй недели терапии.

Как и при лечении любыми антидепрессантами, следует оценивать эффективность терапии и при необходимости корректировать дозу пароксетина в течение 3-4 недель после начала лечения и в дальнейшем в зависимости от клинической картины. У некоторых пациентов при недостаточном ответе на дозу 20 мг суточная доза может постепенно увеличиваться еженедельно на 10 мг в соответствии с ответом пациента, ориентируясь на клинический эффект, до максимальной дозы 50 мг в сутки.

Пациентов с депрессией следует лечить в течение достаточного периода, как минимум, 6 месяцев, чтобы убедиться, что они избавились от симптомов.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)

Рекомендуемая доза составляет 40 мг в день. Пациенты должны начинать лечение с 20 мг в день и увеличивать суточную дозу еженедельно на 10 мг каждый раз до

рекомендуемой. Если после нескольких недель лечения по рекомендованной дозе наблюдается недостаточная ответная реакция, проводят постепенное увеличение дозы до максимальной 60 мг в день. Пациенты с обсессивно-компульсивным расстройством должны проходить лечение в течение достаточного периода времени до исчезновения симптомов заболевания. Длительность терапии может составлять несколько месяцев и больше (см. раздел 5.1).

Паническое расстройство

Рекомендуемая доза составляет 40 мг в день. Пациентам начинают лечение с 10 мг в день и постепенно увеличивают суточную дозу на 10 мг еженедельно за один раз (в зависимости от реакции пациента) до рекомендуемой дозы. Рекомендуется минимальная начальная доза для снижения вероятности ухудшения симптоматики беспричинной тревоги, которая может возникнуть в начале лечения. Если после нескольких недель лечения по рекомендованной дозе наблюдается недостаточная ответная реакция, тогда проводят увеличение дозы до максимальной 60 мг в сутки. Пациенты с паническим расстройством должны проходить лечение в течение достаточного периода времени до исчезновения симптомов заболевания. Длительность лечения может составлять несколько месяцев и дольше (см. раздел 5.1).

Социальное тревожное расстройство/социальная фобия

Рекомендуемая доза составляет 20 мг ежедневно. Если после нескольких недель терапии по рекомендованной дозе наблюдается недостаточная ответная реакция, тогда проводят постепенное увеличение суточной дозы (на 10 мг еженедельно за один раз) до максимальной 50 мг в сутки. При длительном лечении необходимо постоянное наблюдение (см. раздел 5.1).

Генерализованное тревожное расстройство

Рекомендуемая доза составляет 20 мг ежедневно. Если после нескольких недель терапии по рекомендованной дозе наблюдается недостаточная ответная реакция, тогда проводят постепенное увеличение суточной дозы (на 10 мг еженедельно за один раз) до максимальной 50 мг в сутки. При длительном лечении необходимо постоянное наблюдение (см. раздел 5.1).

Посттравматическое стрессовое расстройство

Рекомендуемая доза составляет 20 мг ежедневно. Если после нескольких недель терапии по рекомендованной дозе наблюдается недостаточная ответная реакция, тогда проводят постепенное увеличение суточной дозы (на 10 мг еженедельно за один раз) до максимальной 50 мг в сутки. При длительном лечении необходимо постоянное наблюдение (см. раздел 5.1).

Общая информация

Отмена пароксетина

Следует избегать резкой отмены пароксетина (см. разделы 4.4 и 4.8).

В клинических исследованиях использовался режим постепенного уменьшения суточной дозы на 10 мг еженедельно.

Если во время снижения дозы или после отмены препарата развиваются непереносимые симптомы, можно рассмотреть возможность возобновления приема ранее назначенной дозы. В последующем врач может продолжить снижение дозы, но более медленными темпами.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов концентрация пароксетина в плазме 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 при необходимости, но не более чем до 40 мг

в сутки.

Дети и подростки (7-17 лет)

Пароксетин не следует применять для лечения детей и подростков, так как контролируемые клинические исследования выявили увеличение риска суицидального поведения и враждебности на фоне лечения пароксетином. Кроме того, в данных исследованиях эффективность не была продемонстрирована должным образом.

Дети в возрасте до 7 лет

Применение пароксетина у детей младше 7 лет не изучалось. В связи с тем, что безопасность и эффективность применения пароксетина у данной возрастной группы не установлена, лекарственный препарат применять не следует.

Пациенты с нарушениями функции почек или печени

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

Способ применения

Пароксетин рекомендовано принимать один раз в сутки утром во время еды.

Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая.

При необходимости таблетку можно разломать пополам по линии разлома для получения половинной дозы.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к пароксетину или вспомогательным веществам, указанным в разделе 6.1.

Сочетанное применение пароксетина с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО). В исключительных ситуациях линезолид (антибиотик, являющийся обратимым неселективным ИМАО) может применяться в комбинации с пароксетином при условии возможности тщательного наблюдения за симптомами серотонинового синдрома и мониторинга артериального давления (см. раздел 4.5).

Лечение пароксетином может быть начато через две недели после отмены необратимых ИМАО или спустя, по крайней мере, 24 часа после прекращения приема обратимых ИМАО (например, моклобемид, линезолид, метилтиониния хлорид (метиленовый синий, который является обратимым неселективным ингибитором для предоперационной визуализации)).

Как минимум, одна неделя должна пройти после прекращения приема пароксетина и началом терапии любым ИМАО.

Пароксетин не должен применяться в сочетании с тиоридазином, так как, подобно другим лекарственным препаратам, которые подавляют печеночные ферменты цитохрома P450 CYP2D6, пароксетин может повышать плазменную концентрацию тиоридазина (см. раздел 4.5). Применение только тиоридазина может привести к удлинению интервала QT с сопутствующей серьезной желудочковой аритмией, такой как трепетание-мерцание, и внезапной смерти.

Пароксетин не должен приниматься одновременно с пимозидом (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение пароксетином следует начинать осторожно, через две недели после прекращения приема необратимых ИМАО или через 24 часа после завершения приема обратимых ИМАО. Дозу пароксетина следует увеличивать постепенно до достижения оптимального ответа (см. разделы 4.3 и 4.5).

Применение у детей и подростков (младше 18 лет)

Пароксетин не следует применять у детей и подростков младше 18 лет.

В клинических исследованиях нежелательные явления, связанные с суицидальными попытками и суицидальными мыслями, враждебностью (преимущественно агрессия, девиантное поведение и гневливость), чаще наблюдались у детей и подростков, получавших антидепрессанты, чем у пациентов этой возрастной группы, которые получали плацебо. Если, исходя из клинической необходимости, решение о лечении все-таки принято, пациенты должны тщательно мониторироваться на предмет возникновения суицидальных симптомов. В настоящее время нет данных о долгосрочной безопасности пароксетина для детей и подростков, которые касались бы влияния этого препарата на рост, созревание, когнитивное и поведенческое развитие (см. раздел 4.8).

Клиническое ухудшение и суицидальный риск

Пациенты с депрессией подвержены повышенному риску суицидальных мыслей, суицидального поведения и нанесения вреда самому себе. 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 за пациентом необходимо внимательно наблюдать до улучшения состояния. 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 большому депрессивному расстройству. Поэтому при лечении пациентов, страдающих другими психическими нарушениями, следует соблюдать те же меры предосторожности, что и при лечении большого депрессивного расстройства.

Наибольшему риску суицидальных мыслей или суицидальных попыток подвергаются пациенты, имеющие в анамнезе суицидальное поведение или суицидальные наклонности, а также пациенты с выраженными суицидальными мыслями до начала лечения, и поэтому всем им необходимо уделять особое внимание во время лечения. Метаанализ проведенных плацебо-контролируемых исследований у взрослых, страдающих психическими заболеваниями, свидетельствует об увеличении частоты суицидального поведения у молодых пациентов в возрасте до 25 лет на фоне приема антидепрессантов в сравнении с плацебо (см. раздел 5.1).

Лечение пациентов, в особенности пациентов из группы повышенного риска, должно проходить под тщательным наблюдением прежде всего в начале лечения и во время изменения дозы препарата. Пациенты (и те, кто за ними ухаживает) должны быть предупреждены о необходимости следить за появлением признаков ухудшения клинического состояния, появлением суицидальных мыслей/суицидального поведения, необычных изменений в поведении. В случае возникновения этих симптомов необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

Акатизия/психомоторное возбуждение

Применение пароксетина может сопровождаться возникновением акатизии, которая проявляется чувством внутреннего беспокойства и психомоторного возбуждения, когда пациент не может спокойно сидеть или стоять, что обычно связано с субъективным дискомфортом. Вероятность возникновения акатизии наиболее высока в первые несколько недель лечения. При возникновении указанных симптомов увеличение дозы может привести к ухудшению состояния.

Серотониновый синдром/злокачественный нейролептический синдром

В редких случаях на фоне лечения пароксетином может возникнуть серотониновый синдром или симптоматика, подобная злокачественному нейролептическому синдрому, в особенности, если пароксетин используют в комбинации с другими

серотонинергическими препаратами или нейролептиками. Эти синдромы представляют потенциальную угрозу жизни, и поэтому лечение пароксетином необходимо прекратить в случае возникновения данных явлений (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) начать поддерживающую симптоматическую терапию. Пароксетин не должен назначаться в комбинации с предшественниками серотонина (такими как L-триптофан, окситриптан) в связи с риском развития серотонинергического синдрома (см. разделы 4.3 и 4.5).

Мания

Как и другие антидепрессанты, пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов с маниакальными состояниями в анамнезе. Пароксетин следует отменять у всех пациентов, переходящих в маниакальную фазу.

Нарушения функции почек или печени

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и пациентов с нарушениями функции печени (см. раздел 4.2).

Диабет

У больных с сахарным диабетом применение СИОЗС может привести к изменению контроля гликемии. Может потребоваться корректировка дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств. Кроме того, некоторые исследования дают основание предположить, что совместное применение пароксетина и правастатина может приводить к увеличению уровня глюкозы в крови (см. раздел 4.5).

Эпилепсия

Как и другие антидепрессанты, пароксетин следует принимать 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 ограниченный клинический опыт одновременного применения пароксетина и электросудорожной терапии.

Глаукома

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

Заболевания сердца

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

Гипонатриемия

В редких случаях применения пароксетина, в основном у пожилых пациентов, сообщалось о развитии гипонатриемии. Также следует соблюдать осторожность у пациентов с повышенным риском гипонатриемии вследствие применения сопутствующих препаратов и у пациентов с циррозом. После отмены пароксетина гипонатриемия обычно проходит.

Кровотечения

Имеются сообщения о кровоизлияниях в кожу и слизистые оболочки (таких как экхимозы и пурпура), а также желудочно-кишечных и гинекологических кровотечениях у пациентов, применяющих СИОЗС. Пожилые пациенты могут

подвергаться повышенному риску развития кровотечений неменструального характера. Поэтому пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, которые одновременно получают пероральные антикоагулянты, препараты, влияющие на функцию тромбоцитов, или другие препараты, повышающие риск кровотечений (атипичные нейролептики, такие как клозапин, фенотиазины, ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ЦОГ-2, большинство трициклических антидепрессантов), а также у пациентов с кровотечениями в анамнезе и у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к кровотечениям.

Взаимодействие с тамоксифеном

Пароксетин, мощный ингибитор CYP2D6, может привести к снижению концентрации эндаксифена, одного из самых важных активных метаболитов тамоксифена. Таким образом, следует по возможности избегать одновременного применения пароксетина и тамоксифена.

Симптомы, которые могут возникать при прекращении приема пароксетина

При прекращении терапии, особенно резко, часто возникают симптомы отмены (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях нежелательные явления при отмене препарата возникли у 30% пациентов по сравнению с 20% пациентов, получавшими плацебо.

Риск синдрома абстиненции может зависеть от нескольких факторов, включая длительность приема препарата, его дозу, скорость снижения дозы.

Описаны такие симптомы, как головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезию, ощущения поражения электрическим током и шум в ушах), нарушения сна (включая очень яркие сны), тревожное возбуждение или беспокойство, тошнота, тремор, спутанность сознания, потливость, головная боль, диарея, сердцебиение, эмоциональная неустойчивость, раздражительность и нарушение зрения. Обычно эти симптомы носят слабый или умеренный характер, но у некоторых пациентов наблюдается тяжелое течение. Симптомы обычно наблюдаются в течение первых нескольких дней после прекращения лечения, но также имели место очень редкие сообщения о таких симптомах после случайного пропуска одной дозы. Как правило, эти симптомы проходят в течение 2 недель, но у некоторых пациентов могут сохраняться в течение 2-3 месяцев и более. В связи с этим пароксетин рекомендуется отменять постепенно, снижая дозу в течение нескольких недель или месяцев, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента (см. раздел 4.2).

Сексуальная дисфункция

СИОЗС/ИОЗСН могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8). Сообщалось о случаях долгосрочной сексуальной дисфункции, когда симптомы сохранялись даже после прекращения приема СИОЗС/ИОЗСН.

Послеродовое кровотечение

Применение СИОЗС и ИОЗСН может повышать риск развития послеродового кровотечения (см. разделы 4.6 и 4.8).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Серотонинергические лекарственные средства:

Применение пароксетина, как и других СИОЗС, совместно с серотонинергическими лекарственными препаратами может повышать частоту возникновения нежелательных реакций, связанных с 5-ГТ (серотониновый синдром).

Следует соблюдать осторожность и проводить более тщательный клинический мониторинг при комбинированном приеме серотонинергических лекарственных препаратов (таких как L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, метилтиониния

хлорид (метиленовый синий), СИОЗС, литий, петидин и препараты на основе зверобоя продырявленного) с пароксетином. Также рекомендуется быть осторожным при применении фентанила в общей анестезии или при лечении хронической боли. Одновременное применение пароксетина и ИМАО противопоказано в связи с риском серотонинового синдрома (см. раздел 4.3).

Пимозид

В исследовании с однократным приемом низкой дозы пимозида (2 мг) при одновременном применении с 60 мг пароксетина концентрации пимозида были повышены в среднем в 2,5 раза, что можно объяснить известным свойством пароксетина подавлять активность изофермента CYP2D6. В связи с узким терапевтическим диапазоном пимозида и его известной способностью удлинять интервал QT одновременный прием пимозида и пароксетина противопоказан.

Ферменты, метаболизирующие лекарственные средства

На метаболизм и фармакокинетику пароксетина можно воздействовать путем возбуждения или ингибирования ферментов метаболизма препарата. При приеме пароксетина совместно с известным ингибитором фермента, метаболизирующим лекарственный препарат, нужно рассматривать вопрос об использовании пароксетина в дозах нижнего предела диапазона доз. Коррекция дозы не требуется, если препарат необходимо применять совместно с известными стимуляторами фермента, метаболизирующего лекарственный препарат (например, карбамазепин, рифампицин, фенobarбитал, фенитоин), или с фосампренавиром/ритонавиром. Любая коррекция дозы пароксетина (как после начала, так и после прекращения приема стимулятора фермента) должна проводиться с учетом клинического эффекта (переносимость и эффективность).

Фосампренавир/ритонавир

Совместное применение фосампренавира/ритонавира 700/100 мг два раза в сутки с пароксетином 20 мг/сут здоровыми добровольцами в течение 10 дней приводило к значительному снижению концентрации пароксетина в плазме крови приблизительно на 55%, в то время как плазменные уровни фосампренавира/ритонавира были схожи со значениями, наблюдаемыми в других исследованиях, что указывает на то, что пароксетин не оказывал значительного влияния на метаболизм фосампренавира/ритонавира. Данные о долгосрочном (более 10 дней) совместном применении пароксетина и фосампренавира/ритонавира отсутствуют.

Правастатин

Взаимодействие между пароксетином и правастатином наблюдалось в ходе исследований; предполагается, что совместное применение данных препаратов может приводить к повышению уровня глюкозы в крови. Пациентам с сахарным диабетом, получающим одновременно пароксетин и правастатин, может потребоваться коррекция дозы пероральных гипогликемических лекарственных препаратов и/или инсулина (см. раздел 4.4).

Проциклидин

Ежедневное применение пароксетина значительно увеличивает плазменный уровень проциклидина. При проявлении антихолинергических эффектов доза проциклидина должна быть уменьшена.

Противосудорожные лекарственные средства: карбамазепин, фенитоин, вальпроат натрия

Одновременное применение не оказывает никакого воздействия на фармакокинетический/динамический профиль у пациентов с эпилепсией.

CYP2D6 ингибирующая активность пароксетина

Как и другие антидепрессанты, в том числе и другие СИОЗС, пароксетин ингибирует активность изофермента CYP2D6 цитохрома P450 печени. Ингибирование CYP2D6 может привести к повышению концентрации в плазме совместно вводимого лекарственного препарата, метаболизируемого этим ферментом. К ним относятся некоторые

трициклические антидепрессанты (например, кломипрамин, **нортритиин и дезипрамин**), фенотиазиновые нейролептики (например, перфеназин и тиоридазин (см. раздел 4.3)), рисперидон, атомoksetин, некоторые антиаритмические препараты класса 1С (например, пропafenон и флекаинид) и метопролол. Не рекомендуется применять пароксетин в сочетании с метопрололом при сердечной недостаточности из-за узкого терапевтического индекса метопролола при применении по данному показанию.

Тамоксифен

В литературных источниках сообщалось о фармакокинетическом взаимодействии между ингибиторами CYP2D6 и тамоксифеном, которое приводило к снижению плазменных уровней одного из более активных форм тамоксифена, эندоксифена, на 65-75%. О снижении эффективности тамоксифена сообщалось при совместном применении с некоторыми антидепрессантами СИОЗС. Так как возможность снижения эффективности тамоксифена не может быть исключена, его совместное применение с мощными ингибиторами CYP2D6 (включая пароксетин), по возможности следует избегать (см. раздел 4.4).

Алкоголь

Как и при применении других психотропных лекарственных препаратов, пациентам рекомендуется избегать употребления алкоголя во время приема пароксетина.

Пероральные антикоагулянты

Существует вероятность фармакодинамического взаимодействия между пароксетином и пероральными антикоагулянтами. Одновременное применение пароксетина и пероральных антикоагулянтов может привести к повышению антикоагулянтной активности и риска кровотечений. Таким образом, пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, которые принимают пероральные антикоагулянты.

НПВС и ацетилсалициловая кислота и другие антитромбоцитарные средства

Существует вероятность фармакодинамического взаимодействия между пароксетином и НПВС/ацетилсалициловой кислоты. Одновременное применение пароксетина и НПВС/ацетилсалициловой кислоты может привести к увеличению геморрагического риска (см. раздел 4.4).

Рекомендуется соблюдать осторожность пациентам, принимающим СИОЗС одновременно с пероральными антикоагулянтами, лекарственными препаратами, которые, как известно, влияют на функцию тромбоцитов или увеличивают риск кровотечений (например, атипичные антипсихотические препараты, такие как клозапин, фенотиазины, большинство TCAs, ацетилсалициловая кислота, НПВС, ингибиторы ЦОГ-2), а также пациентам с нарушениями свертываемости крови в анамнезе или при прочих условиях, которые могут предрасполагать к кровотечению.

Миорелаксанты

СИОЗС снижают активность сывороточной холинэстеразы, что приводит к увеличению длительности действия таких миорелаксантов, как мивакурий и сукцинилхолин.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Некоторые эпидемиологические исследования указывают на возможное повышение риска врожденных аномалий, в частности сердечно-сосудистой системы (например, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок), при применении пароксетина в первый триместр беременности. Механизм этого явления неизвестен.

Данные показывают, что риск рождения ребенка с врожденным пороком развития сердечно-сосудистой системы после применения пароксетина во время беременности составляет менее 2/100 по сравнению с 1/100 в общей популяции.

Пароксетин следует использовать во время беременности только при наличии строгих показаний. Лечащему врачу необходимо рассматривать возможность альтернативного

лечения беременных или планирующих беременность — женщины. Во время беременности следует избегать резкой отмены пароксетина (см. раздел 4.2).

Необходимо особенно внимательно наблюдать за состоянием здоровья тех новорожденных, матери которых принимали пароксетин на поздних сроках беременности, особенно в третьем триместре.

У новорожденных, матери которых применяли пароксетин на поздних сроках беременности, могут возникнуть следующие симптомы: респираторный дистресс-синдром, цианоз, апноэ, судороги, нестабильность температуры, трудности с кормлением, рвота, гипогликемия, гипертония, гипотония, гиперрефлексия, тремор, нервная возбудимость, раздражимость, летаргия, постоянный плач, сонливость и затрудненное засыпание. Симптомы могут быть вызваны серотонинергическими эффектами или быть симптомами отмены. В большинстве случаев описанные осложнения возникали сразу после родов или вскоре после рождения (< 24 часа).

По данным эпидемиологических исследований прием препаратов группы СИОЗС во время беременности, в частности на поздних сроках беременности, был связан с увеличением риска развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Наблюдаемый риск составлял приблизительно 5 случаев на 1000 беременностей. В общей популяции на 1000 беременностей риск составляет 1-2 случая.

Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность пароксетина, однако не выявлено прямых эффектов на беременность, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие (см. раздел 5.3).

Данные обсервационных исследований показали повышенный риск (менее чем в два раза) развития послеродового кровотечения после воздействия СИОЗС и ИОЗСН в течение последнего месяца беременности (см. разделы 4.4 и 4.8).

Лактация

Незначительное количество пароксетина проникает в грудное молоко. По данным опубликованных исследований концентрации пароксетина в сыворотке крови младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не определялись (< 2 нг/мл) или были очень низкими (< 4 нг/мл), каких-либо нежелательных реакций не наблюдалось. Так как никаких эффектов не ожидается, возможно рассмотрение вопроса о грудном вскармливании на фоне применения пароксетина.

Фертильность

Исследования на животных показали, что пароксетин может влиять на качество семенной жидкости. Данные исследования *in vitro* с человеческим материалом свидетельствуют о возможном влиянии на качество спермы, однако сообщения, поступавшие после применения ряда СИОЗС (включая пароксетин) указывают, что влияние на качество спермы является обратимым.

Влияния на фертильность у человека к настоящему времени не наблюдалось.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 мышление и психомоторные функции, одновременное применение пароксетина и алкоголя не рекомендуется.

4.8 Нежелательные реакции

Частота и интенсивность некоторых перечисленных ниже нежелательных реакций пароксетина может уменьшаться на фоне продолжающейся терапии, так что они обычно не требуют отмены препарата. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: аномальное кровотечение, преимущественно кровоизлияние в кожу и слизистые оболочки (включая кровоподтеки и гинекологические кровотечения).

Очень редко: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: тяжелые и потенциально летальные аллергические реакции (включая анафилактикоидные реакции и ангионевротический отек).

Эндокринные нарушения

Очень редко: синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: повышение уровня холестерина, снижение аппетита.

Нечасто: о нарушении гликемического контроля сообщалось у пациентов с сахарным диабетом (см. раздел 4.4).

Редко: гипонатриемия.

Гипонатриемия встречается преимущественно у пожилых пациентов и может быть обусловлена синдромом нарушения секреции антидиуретического гормона.

Психические нарушения

Часто: сонливость, бессонница, ажитация, необычные сновидения (включая ночные кошмары).

Нечасто: спутанность сознания, галлюцинации.

Редко: маниакальные реакции, чувство тревоги, деперсонализация, приступы паники, акатизия (см. раздел 4.4).

Частота неизвестна: суицидальные мысли, суицидальное поведение, агрессия, бруксизм.

Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения регистрировались во время лечения пароксетином или сразу же после отмены препарата (см. раздел 4.4).

В ходе постмаркетингового наблюдения были отмечены случаи агрессии.

Эти симптомы могут быть также 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 (возможные симптомы: ажитация, спутанность сознания, усиленное потоотделение, галлюцинации, гиперрефлексия, миоклонус, озноб, тахикардия и тремор).

Сообщалось об экстрапирамидных расстройствах, включая орофациальную дистонию, у пациентов с нарушением двигательных функций или принимающих нейролептики.

Нарушения со стороны органов зрения

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: мидриаз (см. раздел 4.4).

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: временное увеличение или снижение артериального давления, постуральная гипотония.

Сообщалось о случаях преходящего повышения или снижения артериального давления на фоне лечения пароксетином, обычно у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией или чувством тревоги.

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.

Частота неизвестна: микроскопический колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: повышение уровня печеночных ферментов.

Очень редко: поражения печени (такие как гепатит, иногда сопровождающийся желтухой и/или печеночной недостаточностью).

Имеются сообщения о повышении уровня печеночных ферментов. В период постмаркетингового применения очень редко были сообщения о поражениях печени (таких как гепатит, иногда с желтухой и/или печеночной недостаточностью). При длительном повышении печеночных проб следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: потливость.

Нечасто: кожные высыпания, зуд.

Очень редко: тяжелые кожные реакции (включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), крапивница, реакции фоточувствительности.

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 (включая меноррагию, метроррагию, аменорею, задержку менструаций или нерегулярные менструации).

Очень редко: приапизм.

Частота неизвестна: послеродовое кровотечение.

Послеродовое кровотечение зарегистрировано для терапевтического класса СИОЗС и ИОЗСН (см. разделы 4.4 и 4.6).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Редко: артралгия, миалгия.

Эпидемиологические исследования, в которых преимущественно участвовали пациенты в возрасте 50 лет и старше, показали увеличение риска переломов костей у пациентов, получающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к повышению данного риска, неизвестен.

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, потливость, эмоциональная нестабильность, нарушение зрения, сердцебиение, диарея, раздражительность.

Прекращение лечения пароксетином (особенно резкое), как правило, ведет к появлению симптомов отмены. Сообщалось о таких симптомах, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение удара электрического тока и шум в ушах), нарушения сна (включая яркие сновидения), ажитация или тревога, тошнота, тремор, спутанность сознания, потливость, головная боль, диарея, учащенное сердцебиение, эмоциональная лабильность, раздражительность и зрительные расстройства.

У большинства пациентов эти симптомы являются легкими или умеренно выраженными и проходят самопроизвольно, однако у некоторых пациентов могут протекать тяжело и/или длительное время. Поэтому, если в лечении пароксетином более нет необходимости, его дозу нужно снижать постепенно до полной отмены препарата (см. разделы 4.2 и 4.4).

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в клинических испытаниях у детей

Наблюдались следующие нежелательные явления: суицидальное поведение (включая суицидальные попытки и суицидальные мысли), причинение вреда самому себе и повышенная враждебность. Суицидальные мысли и суицидальные попытки в основном наблюдались в клинических испытаниях у подростков с большим депрессивным расстройством. Повышенная враждебность отмечалась у детей с обсессивно-компульсивным расстройством, в особенности у детей младше 12 лет.

Также отмечалось снижение аппетита, тремор, потливость, гиперкинезия, ажитация, эмоциональная лабильность (включая плаксивость и колебания настроения), явления, связанные с повышенной кровоточивостью, преимущественно в кожу и слизистые оболочки.

Симптомы, наблюдаемые после отмены/постепенного снижения дозы пароксетина: эмоциональная лабильность (включая плаксивость, колебания настроения, причинение вреда самому себе, суицидальные мысли и суицидальные попытки, нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by).

4.9 Передозировка

Симптомы и признаки

Имеющаяся информация о передозировке пароксетина свидетельствует о его широком диапазоне безопасности.

При передозировке пароксетина, помимо симптомов, описанных в разделе 4.8, наблюдаются лихорадка и непроизвольные сокращения мышц.

Состояние пациентов обычно нормализовалось без серьезных последствий даже при разовом приеме до 2000 мг пароксетина. Изредка описывались такие явления, как кома и изменения ЭКГ, в очень редких случаях с летальным исходом, обычно в тех ситуациях, когда пациенты принимали пароксетин вместе с другими психотропными препаратами или с алкоголем.

Лечение

Специфического антидота пароксетина нет. Лечение должно быть основано на общих мерах, применяемых при передозировке любых антидепрессантов. Для снижения всасывания пароксетина в течение нескольких часов после передозировки можно принять 20-30 г активированного угля. Показана поддерживающая терапия и тщательный мониторинг основных физиологических показателей.

Лечение пациента должно проводиться в соответствии с клинической картиной.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB05.

Механизм действия

Пароксетин мощный и селективный ингибитор обратного захвата 5-гидрокситриптамина (5-НТ, серотонин). Принято считать, что его антидепрессивная активность, а также эффективность при лечении обсессивно-компульсивного расстройства, социальной фобии, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства и панического расстройства обусловлены 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 (D2), 5-НТ1-подобным, 5-НТ2 и гистаминовым (H1) рецепторам. Это отсутствие взаимодействия с постсинаптическими рецепторами *in vitro* подтверждается результатами исследований *in vivo*, которые продемонстрировали отсутствие у пароксетина способности угнетать 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 (СИОЗС), пароксетин вызывает симптомы чрезмерной стимуляции 5-НТ-рецепторов при введении животным, которые ранее получали ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) или триптофан.

Исследования, основанные на изучении поведенческих реакций и изменений ЭЭГ, продемонстрировали слабое активирующее действие 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.

В отличие от антидепрессантов, которые угнетают обратный захват норадреналина, пароксетин обладает гораздо меньшей способностью ингибировать

антигипертензивные эффекты гуанетидина.

При лечении депрессивных расстройств эффективность пароксетина по сравнению с эффективностью стандартных антидепрессантов.

Имеются данные о том, что пароксетин может показывать хорошие результаты у пациентов, у которых стандартная терапия антидепрессантами оказалась неэффективной.

Прием пароксетина по утрам не оказывает неблагоприятного влияния на качество и продолжительность сна. Кроме того, по мере проявления эффекта лечения пароксетином сон может улучшаться.

Анализ суицидальности у взрослых

Анализ плацебо-контролируемых исследований у взрослых, страдающих психическими заболеваниями, свидетельствуют о более высокой частоте суицидального поведения у молодых пациентов (в возрасте 18-24 лет) на фоне приема пароксетина по сравнению с группой плацебо (2,19% и 0,92% соответственно). У пациентов старших возрастных групп увеличение частоты суицидального поведения не наблюдалось. У взрослых всех возрастных групп, страдающих большим депрессивным расстройством, наблюдалось увеличение частоты случаев суицидального поведения на фоне лечения пароксетином, по сравнению с группой плацебо (0,32% и 0,05% соответственно); во всех случаях наблюдались суицидальные попытки. Однако большинство из этих случаев на фоне приема пароксетина (8 из 11) наблюдалось у более молодых пациентов (см. раздел 4.4).

Дозозависимый эффект

В исследованиях фиксированных доз пароксетина кривая доза-эффект была пологой, что свидетельствует об отсутствии преимуществ в отношении эффективности при использовании доз, превышающих рекомендуемые. Однако имеющиеся клинические данные позволяют полагать, что для некоторых пациентов титрование дозы в сторону увеличения может быть полезным.

Долгосрочная эффективность

Долгосрочная эффективность пароксетина при лечении депрессии была продемонстрирована в 52-недельном исследовании с применением поддерживающей дозы с целью профилактики рецидива. Последний имел место у 12% пациентов, получавших пароксетин (20-40 мг в сутки) по сравнению с 28% пациентов, получавшими плацебо.

Долгосрочная эффективность пароксетина в лечении обсессивно-компульсивного расстройства изучалась в трех 24-недельных исследованиях с использованием поддерживающей дозы с целью профилактики рецидива. В одном из этих исследований были получены достоверные различия в доле пациентов, у которых произошел рецидив, при приеме пароксетина (38%) и плацебо (59%).

Долгосрочная эффективность пароксетина в лечении панического расстройства была продемонстрирована в 24-недельном исследовании с применением поддерживающей дозы с целью профилактики рецидива. Последний произошел у 5% пациентов, принимавших пароксетин (10-40 мг в сутки) и у 30% пациентов, принимавших плацебо. Данные результаты были подтверждены в 36-недельном исследовании с применением поддерживающей дозы.

Долгосрочная эффективность пароксетина при лечении социального тревожного расстройства, генерализованного тревожного расстройства и посттравматического стрессового расстройства не была в достаточной мере продемонстрирована.

Нежелательные явления в педиатрических клинических исследованиях

В краткосрочных (продолжительностью до 10-12 недель) исследованиях применения пароксетина у детей и подростков наблюдались следующие нежелательные явления у не менее чем 2% пациентов и с частотой, не менее чем в два раза превышающей частоту появления данных нежелательных явлений при применении плацебо: увеличение

выраженности суицидального поведения (включая суицидальные мысли), нанесение вреда самому себе и повышенная враждебность. Суицидальные мысли и суицидальные попытки в основном наблюдались в клинических испытаниях у подростков с большим депрессивным расстройством. Повышенная враждебность, в частности, отмечалась у детей с обсессивно-компульсивным расстройством, в особенности у детей младше 12 лет. Дополнительные нежелательные явления, которые чаще наблюдались в группе пароксетина, чем в группе плацебо, включали снижение аппетита, тремор, потливость, гиперкинезию, ажитацию, эмоциональную лабильность (включая плаксивость и колебания настроения).

В исследованиях с постепенной отменой препарата, симптомы, наблюдаемые во время снижения дозы или после отмены у не менее чем 2% пациентов и с частотой, не менее чем в два раза превышающей частоту при получении плацебо, включали: эмоциональную лабильность (включая плаксивость, колебания настроения, нанесение вреда самому себе, суицидальные мысли и суицидальные попытки), нервозность, головокружение, тошноту и боль в животе (см. раздел 4.4).

В 5 исследованиях на параллельных группах продолжительностью лечения от 8 недель до 8 месяцев кровотечения, преимущественно со стороны кожи и слизистых оболочек, наблюдались в группе пароксетина с частотой 1,74% по сравнению с 0,74% в группе плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1 Абсорбция

После приема внутрь пароксетин хорошо всасывается 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 дозировании происходит частичное насыщение метаболического пути первого прохождения и уменьшается клиренс пароксетина из плазмы. Это приводит к непропорциональному повышению концентраций пароксетина в плазме и нестабильности фармакокинетических параметров, 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.

Равновесные концентрации в плазме достигаются через 7-14 дней после начала лечения пароксетином, его фармакокинетические параметры не изменяются во время длительной терапии.

5.2.2 Распределение

Пароксетин широко распределяется в тканях, 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 (с нежелательными явлениями и терапевтической эффективностью).

5.2.3 Метаболизм

Главными метаболитами пароксетина являются полярные и конъюгированные продукты окисления и метилирования, которые легко удаляются из организма. Учитывая относительное отсутствие у этих метаболитов фармакологической

активности, очень маловероятно, что они влияют на терапевтические эффекты пароксетина.

Метаболизм не ухудшает способность пароксетина избирательно ингибировать обратный захват серотонина.

5.2.4 Выведение

С мочой в неизмененном виде выводится менее 2% от принятой дозы пароксетина, а в виде метаболитов приблизительно 64%. Около 36% дозы выводится через кишечник, вероятно с желчью; экскреция пароксетина в неизменном виде составляет менее 1% дозы. Таким образом, пароксетин выводится из организма практически полностью за счет метаболизма.

Выведение метаболитов носит двухфазный характер, сначала в результате метаболизма первого прохождения, а затем из системного кровотока.

Период полувыведения пароксетина вариабелен, но обычно составляет около 1 суток.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты и пациенты с нарушениями функции почек/печени

У пожилых пациентов, пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени, а также у пациентов с нарушениями функции печени концентрации пароксетина в плазме могут быть повышены, однако диапазон его концентраций в плазме совпадает с таковым у здоровых пациентов.

5.3 Данные доклинической безопасности

Токсикологические исследования были проведены на макаках-резус и на крысах-альбиносах; так как эти виды животных и человек имеют сходный метаболизм. Как и предполагалось при приеме липофильных аминов, включая трициклические антидепрессанты, регистрировался фосфолипидоз у крыс. Фосфолипидоз не наблюдался при исследованиях приматов на протяжении 1 года в дозах, которые в 6 раз превышали рекомендуемый диапазон клинических доз.

Генотоксичность

Генотоксичность в исследованиях *in vivo* и *in vitro* не выявлена.

Исследование репродуктивной токсичности на крысах показали, что пароксетин влияет на мужскую и женскую фертильность, снижая показатель фертильности и число беременностей. У крыс отмечалась повышенная смертность потомства и задержка оссификации. Задержка оссификации, вероятнее всего, связана с токсическим воздействием на самку и не является результатом прямого воздействия на плод/новорожденного.

Канцерогенность

В исследованиях, проводившихся на протяжении двух лет, на мышах и крысах онкогенное действие не обнаружено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, повидон К-25, крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500), магния стеарат, Опадрай белый ОУ-S-28917, макрогол 6000.

Состав Опадрай белого ОУ-S-28917: гипромеллоза 2910, титана диоксид, полиэтиленгликоль/макрогол 6000.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну, две или три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Произведено:	«Си. Ти. Эс. Кемикал Индастриз Лтд.», Израиль
Расфасовано и упаковано:	РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первичной регистрации: 24 сентября 2013 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА