МИНЗДРАВ РОССИИ
П N016238/01- 010917
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
# ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

# ПАКСИЛ® / PAXIL®

**Регистрационный номер:** П N016238/01.

**Торговое наименование препарата:** Паксил® / Paxil®.

**Международное непатентованное наименование:** пароксетин.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**СОСТАВ на 1 таблетку**

| Наименование компонентов | Количество, мг |
|---|---|
| *Действующее вещество* | |
| Пароксетина гидрохлорид гемигидрат<br>(в пересчете на пароксетин) | 22,8<br>20,0 |
| *Вспомогательные вещества* | |
| Кальция гидрофосфата дигидрат | 317,75 |
| Карбоксиметилкрахмал натрия, тип А | 5,95 |
| Магния стеарат | 3,5 |
| *Пленочная оболочка* | |
| Опадрай белый YS-1R-7003[1] | 7,0 |
| **Масса таблетки с оболочкой** | 357,0 |

[1] – при приготовлении раствора пленочной оболочки Опадрай белый используется вода очищенная, которая удаляется в процессе сушки.

Состав пленочной оболочки:

| Цвет | Наименование компонентов | Количество, мг |
|---|---|---|
| Белый | Гипромеллоза | 4,2 |
| | Титана диоксид | 2,2 |
| | Макрогол 400 | 0,6 |
| | Полисорбат 80 | 0,1 |

**ОПИСАНИЕ**

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «20» на одной стороне таблетки и риской на другой стороне.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

Антидепрессант.

**Код АТХ:** N06AB05.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### Фармакодинамика

*Механизм действия*

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

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

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

В соответствии с таким избирательным действием пароксетина в исследованиях *in vitro* показано, что он, в отличие от трициклических антидепрессантов, характеризуется незначительным аффинитетом к $\alpha_1$, $\alpha_2$ и $\beta$-адренорецепторам, а также к дофаминовым ($D_2$), 5-$HT_1$-подобным, 5-$HT_2$ и гистаминовым ($H_1$) рецепторам. Отсутствие взаимодействия с постсинаптическими рецепторами *in vitro* подтверждается результатами исследований *in vivo*, которые свидетельствуют о том, что пароксетин не угнетает центральную нервную систему (ЦНС) и не вызывает артериальную гипотензию.

*Фармакодинамические свойства*

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

Как и другие селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ, пароксетин вызывает симптомы чрезмерной стимуляции 5-НТ-рецепторов при введении животным, которые ранее получали ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) или триптофан.

В исследованиях по оценке поведения и ЭЭГ показано, что пароксетин вызывает слабые активирующие эффекты в дозах, превышающих дозы, которые требуются для ингибирования обратного захвата 5-НТ. По своей природе его активирующие свойства не являются «амфетаминоподобными».

В исследованиях на животных показана хорошая переносимость в отношении сердечно-сосудистой системы.

После применения у здоровых лиц пароксетин не вызывает клинически значимые изменения артериального давления, частоты сердечных сокращений и ЭКГ.

Исследования показали, что, в отличие от антидепрессантов, которые ингибируют обратный захват норадреналина, пароксетин обладает гораздо меньшей способностью ингибировать антигипертензивные свойства гуанетидина.

**Фармакокинетика**

*Всасывание*

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 приеме обычных доз происходит частичное насыщение метаболического пути первого прохождения и уменьшается клиренс пароксетина из плазмы крови. Это приводит к непропорциональному повышению концентрации пароксетина в плазме крови, поэтому его фармакокинетические параметры непостоянны, следствием чего является нелинейная кинетика. Однако нелинейность кинетики обычно выражена незначительно и наблюдается только у тех пациентов, у которых на фоне приема низких доз препарата в плазме крови достигаются низкие концентрации пароксетина.

Равновесная системная концентрация достигается через 7–14 дней после начала лечения пароксетином, его фармакокинетические параметры, как правило, не изменяются в ходе длительной терапии.

*Распределение*

Пароксетин значительно 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 выявлена корреляция между концентрацией пароксетина в плазме крови и его клиническим эффектом (с побочными реакциями и эффективностью).

*Метаболизм*

Основными метаболитами пароксетина являются полярные и конъюгированные продукты окисления и метилирования, которые легко элиминируются из организма. Ввиду

практического отсутствия у этих метаболитов фармакологической активности, их вклад в терапевтические свойства пароксетина маловероятен.

Метаболизм не ограничивает способность пароксетина избирательно действовать в отношении обратного захвата 5-НТ в нейронах.

*Выведение*

Менее 2 % принятой дозы пароксетина выводится с мочой в неизмененном виде, тогда как экскреция метаболитов достигает 64 % дозы. Около 36 % дозы выводится с калом, вероятно попадая в него с желчью; менее 1 % дозы выводится с калом в неизмененном виде. Таким образом, пароксетин элиминируется почти полностью в результате метаболизма.

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

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

**Особые группы пациентов**

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

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

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **Депрессивные эпизоды средней и тяжелой степени тяжести**
- **Рекуррентное депрессивное расстройство**

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

- **Обсессивно-компульсивное расстройство**

Пароксетин эффективен при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), в том числе в качестве средства поддерживающей и профилактической терапии.

Согласно данным плацебо-контролируемых исследований эффективность пароксетина при лечении ОКР поддерживалась по крайней мере в течение 1 года. Кроме того, пароксетин эффективно предотвращает рецидивы ОКР.

- **Паническое расстройство**

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

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

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

- **Социальная фобия**

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

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

- **Генерализованное тревожное расстройство**

Пароксетин эффективен при лечении генерализованного тревожного расстройства, в том числе в качестве длительной поддерживающей и профилактической терапии.

Постоянная эффективность пароксетина при длительном лечении генерализованного тревожного расстройства была продемонстрирована в исследовании по предотвращению рецидивов.

- **Посттравматическое стрессовое расстройство**

Пароксетин эффективен при лечении посттравматического стрессового расстройства.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к пароксетину и любому другому компоненту, входящему в состав препарата.
- Пароксетин противопоказан в комбинации с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО). В исключительных случаях линезолид (антибиотик, являющийся обратимым неселективным ИМАО) допускается комбинировать с пароксетином при условии, что приемлемые альтернативы лечения линезолидом недоступны, и потенциальная польза применения линезолида превосходит риски 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:

  - через 2 недели после прекращения лечения необратимыми ИМАО;
  - не менее чем через 24 ч после прекращения лечения обратимыми ИМАО

(например, моклобемид, линезолид, метилтиониния хлорид (метиленовый синий));

- должно пройти не менее 1 недели между отменой пароксетина и началом терапии любым ИМАО.

- Пароксетин противопоказан для применения в комбинации с тиоридазином, поскольку, как и другие препараты, угнетающие активность печеночного изофермента CYP450 2D6, пароксетин может повышать концентрацию тиоридазина в плазме крови. Применение тиоридазина может привести к удлинению интервала QTc и развитию связанной с этим явлением желудочковой тахикардии по типу torsades de pointes и внезапной смерти.
- Пароксетин противопоказан в комбинации с пимозидом.
- Дети и подростки младше 18 лет. Контролируемые клинические исследования пароксетина при лечении депрессивных эпизодов средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентного депрессивного расстройства у детей и подростков не доказали его эффективность, поэтому пароксетин не показан для лечения указанной возрастной группы. Безопасность и эффективность пароксетина не изучались при применении у пациентов младшей возрастной категории (младше 7 лет).

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

### Фертильность

По данным исследований на животных пароксетин может влиять на качественные характеристики спермы. Данные исследований человеческого материала *in vitro* могут указывать на некоторое влияние на качественные характеристики спермы, однако в сообщениях о случаях применения у человека некоторых препаратов группы СИОЗС (включая пароксетин) показано, что влияние на качественные характеристики спермы являлось обратимым.

До настоящего времени не наблюдалось влияние препарата на фертильность у человека.

### Беременность

В исследованиях на животных не выявлены тератогенная или избирательная эмбриотоксическая активность пароксетина.

Эпидемиологические исследования исходов беременности при приеме антидепрессантов в первом триместре свидетельствуют об увеличении риска врожденных аномалий, в частности, сердечно-сосудистой системы (например, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки), связанного с приемом пароксетина. По имеющимся данным частота развития дефектов сердечно-сосудистой системы у новорожденных при

применении пароксетина во время беременности приблизительно составляет 1/50 по сравнению с ожидаемой частотой таких дефектов в общей популяции, приблизительно составляющей 1/100 новорожденных.

При назначении пароксетина врачу необходимо рассмотреть возможность альтернативного лечения беременных и планирующих беременность женщин. Пароксетин следует назначать только в случае, если его потенциальная польза превышает возможный риск. Если будет принято решение о прекращении лечения пароксетином при беременности, врач должен следовать рекомендациям разделов «Способ применения и дозы» («Отмена пароксетина») и «Особые указания» («Симптомы, наблюдаемые при прекращении лечения пароксетином у взрослых»).

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

Необходимо наблюдать за состоянием здоровья новорожденных, матери которых принимали пароксетин на поздних сроках беременности, поскольку имеются сообщения об осложнениях у новорожденных, связанных с применением пароксетина или других препаратов группы СИОЗС в третьем триместре беременности. Однако причинно-следственная связь между упомянутыми осложнениями и этой лекарственной терапией не подтверждена. Описанные клинические осложнения включали: респираторный дистресс-синдром, цианоз, апноэ, судорожные припадки, нестабильность температуры, трудности с кормлением, рвоту, гипогликемию, артериальную гипертензию, артериальную гипотензию, гиперрефлексию, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, раздражительность, летаргию, постоянный плач и сонливость. В некоторых сообщениях симптомы были описаны как неонатальные проявления синдрома отмены. В большинстве случаев описанные осложнения возникали сразу после родов или вскоре после них (< 24 ч).

По данным эпидемиологических исследований прием препаратов группы СИОЗС (включая пароксетин) во время беременности, в частности на поздних сроках, сопряжен с увеличением риска развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Повышенный риск наблюдается у детей, рожденных от матерей, принимавших препараты группы СИОЗС на поздних сроках беременности, и в 4−5 раз превышает наблюдаемый в общей популяции (1−2 на 1000 случаев беременности).

Результаты исследований на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности препарата, но прямое неблагоприятное влияние в отношении беременности, развития эмбриона и плода, родов или постнатального развития не установлено.

**Период грудного вскармливания**

В грудное молоко проникает незначительное количество пароксетина. В опубликованных исследованиях с участием 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 принимать во время грудного вскармливания за исключением тех случаев, когда его польза для матери превышает потенциальные риски для ребенка.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Паксил® рекомендуется принимать 1 раз в сутки утром во время еды. Таблетки следует глотать, не разжевывая. Нанесенная риска позволяет при необходимости делить таблетку пополам для получения дозы 10 мг.

- **Депрессивные эпизоды средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентное депрессивное расстройство**

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена с шагом 10 мг в сутки до максимальной дозы 50 мг в сутки в зависимости от клинического ответа. Как и при лечении любыми антидепрессантами, следует оценивать эффективность терапии и при необходимости корректировать дозу Паксила® через 2–3 недели после начала лечения и в дальнейшем в зависимости от клинических показаний.

Пациенты с депрессией должны проходить лечение в течение достаточного периода времени для достижения бессимптомного состояния. Этот период может составлять несколько месяцев.

- **Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)**

Рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Лечение пациентов следует начинать с дозы 20 мг в сутки, которую можно еженедельно повышать на 10 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до максимальной дозы 60 мг в сутки.

Пациенты с ОКР должны проходить лечение в течение достаточного периода времени для достижения бессимптомного состояния. Этот период может составлять несколько месяцев.

- **Паническое расстройство**

Рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Лечение пациентов следует начинать с дозы 10 мг в сутки, которую можно еженедельно повышать на 10 мг в сутки в зависимости от клинического ответа. При необходимости доза может быть увеличена до максимальной дозы 60 мг в сутки.

Низкая начальная доза рекомендуется для минимизации возможного усиления симптоматики панического расстройства, которая может возникать в начале лечения данного расстройства.

Пациенты с паническим расстройством должны проходить лечение в течение достаточного периода времени для достижения бессимптомного состояния. Этот период может составлять несколько месяцев или более.

- **Социальная фобия**

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости пациентам, у которых не наблюдается ответ при использовании 20 мг в сутки, доза может быть увеличена с шагом 10 мг в сутки до максимальной дозы 50 мг в сутки в зависимости от клинического ответа.

- **Генерализованное тревожное расстройство**

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена с шагом 10 мг в сутки до максимальной дозы 50 мг в сутки в зависимости от клинического ответа.

- **Посттравматическое стрессовое расстройство**

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена с шагом 10 мг до максимальной дозы 50 мг в сутки в зависимости от клинического ответа.

**Общая информация**

*Отмена пароксетина*

Как и при лечении другими психотропными препаратами, следует избегать резкой отмены Паксила®. Схема постепенного уменьшения дозы, использованная в последних клинических исследованиях, заключалась в снижении суточной дозы на 10 мг в неделю. После достижения дозы 20 мг в сутки пациенты продолжали принимать эту дозу в течение 1 недели, и лишь после этого препарат отменяли 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 увеличиваться, однако диапазон его концентраций в плазме крови 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 в сутки.

*Пациенты с нарушением функции почек и печени*

Концентрация пароксетина в плазме крови увеличивается у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или у пациентов с нарушением функции печени. Поэтому 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 выраженность 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 поражением систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100, < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1000, < 1/100), *редко* (≥ 1/10000, < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000), включая отдельные случаи, и *частота неизвестна*. Встречаемость частых и нечастых нежелательных реакций определена на основании обобщенных данных по безопасности препарата, полученных у более 8000 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, показатель рассчитывали по разнице между частотой нежелательных реакций в группе пароксетина и в группе плацебо. Встречаемость редких и очень редких нежелательных реакций определяли на основании пострегистрационных данных, и данный показатель отражает в большей степени частоту сообщений о таких реакциях, чем истинную частоту реакций.

**Частота встречаемости нежелательных 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 анафилактоидные реакции и ангионевротический отек).

*Нарушения со стороны эндокринной системы*

Очень редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Часто: снижение аппетита, повышение концентрации холестерина.

Редко: гипонатриемия.

Гипонатриемия встречается преимущественно у пожилых пациентов и в ряде случаев обусловлена синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона.

*Нарушения психики*

Часто: сонливость, бессонница, ажитация, патологические сновидения (включая кошмарные сновидения).

Нечасто: спутанность сознания, галлюцинации.

Редко: маниакальные реакции, тревога, деперсонализация, панические атаки, акатизия.

Частота неизвестна: суицидальные мысли и суицидальное поведение.

Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения были 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 применявших 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 равновесия*

Частота шум в ушах.

неизвестна:

*Нарушения со стороны сердца*

Нечасто: синусовая тахикардия.

Редко: брадикардия.

*Нарушения со стороны сосудов*

Нечасто: постуральная гипотензия, временное повышение и снижение артериального давления.

Временное повышение и снижение артериального давления были зарегистрированы после лечения пароксетином, как правило, у пациентов с предшествующей гипертензией или тревогой.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения*

Часто: зевота.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Очень часто: тошнота.

Часто: запор, диарея, рвота, сухость во рту.

Очень редко: желудочно-кишечное кровотечение.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Редко: повышение активности печеночных ферментов.

Очень редко: нежелательные реакции со стороны печени (такие, как гепатит, иногда сопровождающиеся желтухой и/или печеночной недостаточностью).

Сообщалось о повышении активности печеночных ферментов. Пострегистрационные сообщения о нежелательных реакциях со стороны печени (таких как гепатит, иногда сопровождающихся желтухой и/или печеночной недостаточностью) наблюдались очень редко. Вопрос о целесообразности прекращения лечения пароксетином необходимо решать в тех случаях, когда наблюдается 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 Стивена-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), крапивница.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Нечасто: задержка мочеиспускания, недержание мочи.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*

Очень часто: сексуальная дисфункция.

Редко: гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла (в том числе меноррагия, метроррагия и аменорея).

Очень редко: приапизм.

*Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата*

Редко: артралгия, миалгия.

В эпидемиологических исследованиях, проведенных, в основном, с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше, показано увеличение риска развития переломов костей у пациентов, получающих препараты группы СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, лежащий в основе этого риска, неизвестен.

*Общие расстройства и нарушения 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.

Как и при отмене других психотропных лекарственных препаратов, прекращение лечения пароксетином (особенно резкое) может вызывать такие симптомы, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение разряда электрического тока и шум в ушах), нарушения сна (включая яркие сны), ажитация или тревога, тошнота, головная боль, тремор, спутанность сознания, диарея, повышенное потоотделение, ощущение сердцебиения, эмоциональная лабильность, раздражительность, зрительные нарушения. У большинства пациентов эти симптомы являются легкими или умеренно выраженными и проходят самопроизвольно. Неизвестна ни одна группа пациентов, которая подвергалась бы повышенному риску развития таких симптомов; поэтому, если в лечении пароксетином более нет необходимости, дозу препарата необходимо снижать медленно до полной отмены.

*Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях с участием детей*

Наблюдались следующие нежелательные реакции в клинических исследованиях с участием детей: эмоциональная лабильность (включая причинение вреда самому себе, суицидальные мысли, суицидальные попытки, плаксивость и колебания настроения), кровотечения,

враждебность, снижение аппетита, тремор, повышенное потоотделение, гиперкинезия и ажитация. Суицидальные мысли и суицидальные попытки в основном наблюдались в клинических исследованиях с участием подростков с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентным депрессивным расстройством. Враждебность отмечалась, в частности, у детей с обсессивно-компульсивным расстройством, в особенности у детей младше 12 лет.

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

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

### 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 артериального давления, непроизвольные сокращения мышц, тревога и тахикардия.

Состояние пациентов обычно нормализовалось без серьезных последствий даже при однократном приеме доз до 2000 мг. В ряде сообщений описаны такие симптомы, как кома и изменения ЭКГ; случаи летального исхода наблюдались очень редко, обычно сообщались в тех ситуациях, когда пациенты принимали пароксетин вместе с другими психотропными препаратами с алкоголем или без него.

### Лечение

Специфический антидот пароксетина неизвестен. Лечение должно включать общие меры, применяемые при передозировке любыми антидепрессантами. Показаны поддерживающая терапия и частый мониторинг основных физиологических показателей, а также тщательное наблюдение. Лечение пациента должно проводиться в соответствии с клинической картиной либо в соответствии с рекомендациями национального токсикологического центра, при их наличии.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

*Серотонинергические препараты*

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

Одновременное применение пароксетина с ингибиторами МАО, включая линезолид (антибиотик, являющийся обратимым неселективным ингибитором МАО) и метилтиониния хлорид (метиленовый синий), противопоказано.

*Пимозид*

В исследовании одновременного применения пароксетина и пимозида в однократной низкой дозе (2 мг) зарегистрировано повышение концентрации пимозида. Данный факт объясняется известным свойством пароксетина угнетать систему изофермента 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, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. При применении пароксетина одновременно с известным ингибитором ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, следует рекомендовать применение пароксетина в дозе, находящейся на нижней границе диапазона терапевтических доз. Начальную дозу пароксетина не корректируют, если его применяют одновременно с препаратом, который является известным индуктором ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов (например, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин). Любая последующая коррекция дозы пароксетина должна определяться его клиническим эффектом (переносимостью и эффективностью).

*Фосампренавир и ритонавир*

Одновременное применение фосампренавира/ритонавира с пароксетином приводило к значительному снижению концентрации пароксетина в плазме крови. Концентрации фосампренавира/ритонавира в плазме крови при одновременном применении с пароксетином были сопоставимы 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 коррекция дозы пароксетина должна определяться его клиническим эффектом (переносимостью и эффективностью).

*Проциклидин*

Ежедневный прием пароксетина значимо повышает концентрацию проциклидина в плазме крови. При развитии 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 селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут уменьшать активность холинэстеразы плазмы крови, что приводит к увеличению продолжительности нервно-мышечного блокирующего действия мивакурия и суксаметония.

*Способность пароксетина угнетать изофермент CYP2D6*

Как и другие антидепрессанты, включая другие препараты группы СИОЗС, пароксетин угнетает печеночный изофермент CYP2D6, относящийся к системе цитохрома Р450. Угнетение изофермента CYP2D6 может приводить к повышению концентрации в плазме крови одновременно используемых препаратов, которые метаболизируются этим ферментом. К таким препаратам относятся некоторые трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин, нортриптилин, имипрамин и дезипрамин), нейролептики фенотиазинового ряда (перфеназин и тиоридазин), рисперидон, атомоксетин, некоторые антиаритмические средства 1с класса (например, пропафенон и флекаинид) и метопролол. Не рекомендуется применять пароксетин в сочетании с метопрололом при сердечной недостаточности, вследствие узкого терапевтического индекса метопролола при данном показании к применению.

Необратимое ингибирование системы изофермента CYP2D6 пароксетином может приводить к снижению концентрации эндоксифена в плазме крови и снижению эффективности тамоксифена.

*CYP3A4*

Исследование *in vivo* по оценке взаимодействия при одновременном применении в условиях равновесного состояния пароксетина и терфенадина, который является субстратом

изофермента CYP3A4, показало, что пароксетин не влияет на фармакокинетику терфенадина. В сходном исследовании взаимодействия *in vivo* не обнаружено влияние пароксетина на фармакокинетику алпразолама и наоборот. Не ожидается, что одновременное применение пароксетина с терфенадином, алпразоламом и другими препаратами, которые являются субстратом изофермента CYP3A4, может сопровождаться негативным влиянием на пациента.

*Препараты, влияющие на pH желудка*

В клинических исследованиях показано, что абсорбция и фармакокинетика пароксетина не зависят или практически не зависят (т.е. существующая зависимость не требует изменения дозы) от:

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

*Пероральные антикоагулянты*

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

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

Возможно проявление фармакодинамического взаимодействия между пароксетином и НПВП/ацетилсалициловой кислотой. Совместное 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)*

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

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

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

*Клиническое ухудшение и суицидальный риск у взрослых*

Молодые пациенты, особенно с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентным депрессивным расстройством, могут быть подвержены повышенному риску развития суицидального поведения во время терапии пароксетином. Анализ проведенных плацебо-контролируемых исследований у взрослых с 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 наблюдаемое различие не являлось статистически значимым. У пациентов более старших возрастных групп (от 25 до 64 лет и старше 65 лет) увеличение 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 количества 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 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 с различными

психическими расстройствами.

У пациентов с депрессией обострение симптомов и/или появление суицидальных мыслей и суицидального поведения (суицидальность) могут наблюдаться независимо от получения антидепрессантов. Этот риск сохраняется до тех пор, пока не будет достигнута выраженная ремиссия. В целом, клинический опыт применения всех антидепрессантов показывает, что риск суицида может увеличиваться на ранних стадиях выздоровления. Другие психические расстройства, для лечения которых показан пароксетин, тоже 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. Кроме того, 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) важно предупредить о необходимости следить за ухудшением их состояния (включая развитие новых симптомов) и/или появлением суицидального поведения или мыслей о причинении себе вреда. В случае возникновения этих симптомов необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью. Необходимо помнить, что появление таких симптомов, как ажитация, акатизия или мания может быть связано как с основным заболеванием, так и являться последствием применяемой терапии.

При возникновении симптомов клинического ухудшения (включая развитие новых симптомов) и/или суицидальных мыслей и/или суицидального поведения, особенно при внезапном их появлении, нарастании тяжести проявлений, или в том случае, если симптомы 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 развитием 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 развития акатизии наиболее высока в первые несколько недель лечения.

*Серотониновый синдром, злокачественный нейролептический синдром*

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

*Мания и биполярное расстройство*

Большой депрессивный эпизод может являться начальным проявлением биполярного расстройства. Принято считать (хотя это и не доказано контролируемыми клиническими исследованиями), что лечение такого эпизода одним только антидепрессантом может увеличить вероятность ускоренного развития смешанного или маниакального эпизода у пациентов, подверженных риску возникновения биполярного расстройства. Перед началом лечения антидепрессантом необходимо провести тщательный скрининг для оценки риска возникновения у данного пациента биполярного расстройства; такой скрининг должен включать сбор детального психиатрического анамнеза, включая данные о наличии в семье случаев суицида, биполярного расстройства и депрессии. Следует отметить, что пароксетин не предназначен для лечения депрессивного эпизода в рамках биполярного расстройства. Как и другие антидепрессанты, пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе манию.

*Тамоксифен*

В некоторых исследованиях показано, что эффективность тамоксифена, которую оценивали по риску развития рецидива рака молочной железы и летальности, может уменьшаться при совместном применении с пароксетином в результате необратимого ингибирования пароксетином изофермента CYP2D6. Риск может возрастать при длительном совместном применении. При применении тамоксифена для лечения или профилактики рака молочной железы следует рассмотреть возможность использования альтернативных антидепрессантов, которые не оказывают ингибирующего воздействия на изофермент CYP2D6 или оказывают этот эффект в меньшей степени.

*Переломы костей*

В эпидемиологических исследованиях по оценке риска развития переломов костей выявлена связь переломов костей с приемом некоторых антидепрессантов, включая препараты группы СИОЗС. Риск наблюдался в течение курса лечения антидепрессантами и являлся максимальным в начале курса терапии. Вероятность 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.

*ИМАО*

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

*Нарушения функции почек или печени*

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении пароксетина у 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 развивается редко, наблюдается преимущественно у пожилых пациентов и нивелируется после отмены пароксетина.

*Кровотечения*

Сообщалось о случаях развития кровотечения 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 развития кровотечений, у пациентов с известной склонностью к кровотечениям и у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к кровотечениям.

*Заболевания сердца*

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

*Симптомы, наблюдаемые при прекращении лечения пароксетином у взрослых*

По данным результатов клинических исследований у взрослых встречаемость нежелательных реакций при прекращении лечения у пациентов, принимавших пароксетин, составляла 30 %, тогда как встречаемость нежелательных реакций в группе плацебо составляла 20 %. Возникновение симптомов отмены не означает, что препарат вызывает привыкание или зависимость, как это имеет место в случае с веществами, являющимися предметом злоупотребления.

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, головная боль и диарея, ощущение сердцебиения, эмоциональная лабильность, раздражительность и зрительные нарушения. Обычно эти симптомы выражены слабо или умеренно, но у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Обычно симптомы развиваются в первые несколько дней после отмены препарата, однако в очень редких случаях возникают у пациентов, которые случайно пропустили прием дозы. Как правило, эти симптомы проходят спонтанно и исчезают в течение 2 недель, но у некоторых пациентов симптомы могут сохраняться гораздо дольше (2–3 месяца и более). Рекомендуется снижать дозу пароксетина постепенно, на протяжении нескольких недель или месяцев перед его полной отменой в зависимости от потребностей конкретного пациента.

*Симптомы, 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.

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

## ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги или по 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги/бумаги.

По 1, 3 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

## УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

## СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

## ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

**Производитель (выпускающий контроль качества)**

«Эс.Си. Еврофарм Эс.А.» / S.C. Europharm S.A.

2 Панселелор стрит, Брашов, округ Брашов, код 500 419, Румыния / 2 Panselelor Str., Brasov, county of Brasov, 500 419, Romania

или

«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.» / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

Ул. Грюнвальдска, 189, 60-322, Познань, Польша / 189 Grunwaldzka Str., 60-322 Poznan, Poland.

**НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ (ВЛАДЕЛЬЦА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

119180, г. Москва, Якиманская наб., д. 2

**Организация, принимающая претензии от потребителя:**

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Гащенко М.В.