МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Плизил Н



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Плизил Н

Международное непатентованное наименование: пароксетин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит: *действующее вещество* пароксетина гидрохлорида гемигидрат *22,76 мг* (эквивалентно пароксетину *20,00 мг*); *вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфат (безводный) *160,24 мг*, повидон-К30 *8,00 мг*, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) *6,00 мг*, магния стеарат *3,00 мг*; *оболочка:* опадрай YS-1-R-7003H белый/почти белый (титана диоксид (Е171) *1,88 мг*, гипромеллоза (Е464) (Метоцел Е3 Премиум) *1,79 мг*, гипромеллоза (Е464) (Метоцел Е5 Премиум) *1,79 мг*, макрогол-400 *0,48 мг*, полисорбат-80 (Е433) *0,06 мг)*.

Описание

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на обеих сторонах. На одной стороне - гравировка «2» и «0» по обеим сторонам от риски, на другой - гравировка «Р» и «Х» по обеим сторонам от риски.

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 (ОКР) и панического расстройства обусловлена специфическим угнетением обратного захвата серотонина в нейронах головного мозга.

По своему химическому строению пароксетин отличается от трициклических, тетрациклических и других известных антидепрессантов. Пароксетин имеет слабый аффинитет к мускариновым холинергическим рецепторам, и исследования на животных показали, что он обладает лишь слабыми антихолинергическими свойствами.

В соответствии с избирательным действием пароксетина исследования *in vitro* показали, что он, в отличие от трициклических антидепрессантов, обладает слабым аффинитетом к α-1, α-2 и β-адренорецепторам, а также к дофаминовым (D_2), 5-HT_1-подобным, $5HT_2$ и гистаминовым (H_1) рецепторам. Это отсутствие взаимодействия с постсинаптическими рецепторами *in vitro* подтверждается результатами исследований *in vivo*, которые продемонстрировали отсутствие у пароксетина способности угнетать ЦНС и вызывать артериальную гипотензию.

Фармакодинамические свойства

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

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

Исследования поведения и изменений ЭЭГ продемонстрировали, что пароксетин вызывает слабые активирующие эффекты в дозах, превышающих те, которые требуются для ингибирования обратного захвата серотонина. По своей природе его активирующие свойства не являются «амфетаминоподобными».

Исследования на животных показали, что пароксетин не влияет на сердечно-сосудистую систему.

У здоровых лиц пароксетин не вызывает клинически значимых изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений и ЭКГ.

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

Фармакокинетика

Всасывание. После приема внутрь пароксетин хорошо абсорбируется и подвергается метаболизму первого прохождения.

Вследствие метаболизма первого прохождения в системный кровоток поступает меньшее количество пароксетина, чем то, которое абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. По мере увеличения количества пароксетина в организме при однократном приеме больших доз или при многократном приеме обычных доз происходит частичное насыщение метаболического пути первого прохождения и уменьшается клиренс пароксетина из плазмы. Поэтому его фармакокинетические параметры нестабильны, следствием чего является нелинейная кинетика. Следует отметить, однако, что нелинейность обычно выражена слабо и наблюдается только у тех пациентов, у которых

на фоне приема низких доз препарата в плазме достигаются низкие уровни пароксетина. Стабильные концентрации в плазме достигаются через 7-14 дней после начала лечения пароксетином, его фармакокинетические параметры, скорее всего, не изменяются во время длительной терапии.

Распределение. Пароксетин широко распределяется в тканях, и фармакокинетические расчеты показывают, что в плазме остается лишь 1% всего количества пароксетина, присутствующего в организме. В терапевтических концентрациях примерно 95%, находящегося в плазме пароксетина, связано с белками.

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

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

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

Метаболизм не ухудшает способность пароксетина избирательно ингибировать обратный захват серотонина.

Выведение. С мочой в виде неизмененного пароксетина, экскретируется менее 2% от принятой дозы, тогда как экскреция метаболитов достигает 64% от дозы. Около 36% дозы экскретируется с калом, вероятно попадая в него с желчью; экскреция с калом неизмененного пароксетина составляет менее 1% от дозы. Таким образом, пароксетин элиминируется почти целиком посредством метаболизма.

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

Период полувыведения пароксетина варьируется, но обычно составляет около суток (16-24 часа).

Показания к применению

- ***Депрессия***

Депрессия всех типов, включая реактивную и тяжелую депрессию, а также депрессию, сопровождающуюся тревогой.

При лечении депрессивных расстройств пароксетин обладает примерно такой же эффективностью, как и трициклические антидепрессанты. Имеются данные о том, что

пароксетин может давать 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.

При использовании снотворных средств короткого действия в комбинации с антидепрессантами дополнительные побочные эффекты не возникали. В первые несколько недель терапии пароксетин эффективно уменьшает симптомы депрессии и суицидальные мысли.

Результаты исследований, в которых пациенты принимали пароксетин на протяжении до года, показали, что препарат эффективно предотвращает рецидивы депрессии.

- ***Обсессивно-компульсивное расстройство***

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

Кроме того, пароксетин эффективно предотвращал 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.

Кроме того, пароксетин эффективно предотвращал рецидивы панического расстройства.

- ***Социальная фобия***

Пароксетин является эффективным средством лечения социальной фобии, в том числе и в качестве длительной поддерживающей и профилактической терапии.

- ***Генерализованное тревожное расстройство***

Пароксетин эффективен при генерализованном тревожном расстройстве, в том числе и в качестве поддерживающей и профилактической терапии. Пароксетин также эффективно предотвращает рецидивы при данном расстройстве.

- ***Посттравматическое стрессовое расстройство***

Пароксетин эффективен при лечении посттравматического стрессового расстройства.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к пароксетину и любому другому компоненту, входящему в состав препарата.
- Пароксетин противопоказан в комбинации с ингибиторами моноаминооксидазы

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

Лечение пароксетином допускается:

- через 2 недели после прекращения лечения необратимыми ИМАО, или
- через 24 часа (как минимум) после прекращения лечения обратимыми ИМАО (например, моклобемида, линезолида, метилтиониния хлорида (метиленового синего));

Рекомендуется соблюдать интервал продолжительностью одна неделя (как минимум) между отменой пароксетина и началом терапии любым ИМАО.

- Сочетанное применение с тиоридазином. Пароксетин не следует применять в комбинации с тиоридазином, поскольку, как и другие препараты, угнетающие активность печеночного изофермента CYP4502D6, пароксетин может повышать концентрации тиоридазина в плазме, что может привести к удлинению интервала QTc и связанной с этим желудочковой аритмии типа «пируэт», потенциально угрожающей жизни, и внезапной смерти;
- сочетанное применение с пимозидом;
- применение у детей и подростков младше 18 лет. Контролируемые клинические исследования пароксетина при лечении депрессии у детей и подростков не доказали его эффективность, поэтому препарат 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) было показано, что влияние на качественные характеристики

спермы оказалось обратимым.

До настоящего времени не наблюдалось влияния на фертильность человека.

Беременность

Исследования на животных не выявили у пароксетина тератогенной или избирательной эмбриотоксической активности.

Эпидемиологические исследования исходов беременности при приеме антидепрессантов в первом триместре выявили увеличение риска врожденных аномалий, в частности, сердечно-сосудистой системы (например, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок), связанных с приемом пароксетина. По имеющимся данным встречаемость дефектов сердечно-сосудистой системы при применении пароксетина во время беременности приблизительно равна 1/50, по сравнению с ожидаемой встречаемостью таких дефектов в общей популяции, приблизительно равной 1/100 новорожденных.

При назначении пароксетина врачу необходимо рассмотреть возможность альтернативного лечения беременных и планирующих беременность женщин, и пароксетин следует назначать только в том 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», подраздел «Отмена пароксетина» и раздел «Особые указания», подраздел «Симптомы, которые могут возникать при прекращении лечения пароксетином у взрослых».

Есть сообщения о преждевременных родах у женщин, которые получали во время беременности пароксетин или другие препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), хотя причинно-следственная связь между приемом этих препаратов и преждевременными родами не установлена.

Необходимо наблюдать за состоянием здоровья тех новорожденных, матери которых принимали пароксетин на поздних сроках беременности, поскольку имеются сообщения об осложнениях у новорожденных, подвергавшихся воздействию пароксетина или других препаратов группы СИОЗС в третьем триместре беременности. Однако причинно-следственная связь между упомянутыми осложнениями и этой медикаментозной терапией не подтверждена.

Описанные клинические осложнения включали: респираторный дистресс-синдром, цианоз, апноэ, судорожные припадки, нестабильность температуры, трудности с кормлением, рвоту, гипогликемию, артериальную гипертензию, артериальную гипотензию, гиперрефлексию, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, раздражительность, летаргию, постоянный плач и сонливость. В

некоторых сообщениях симптомы были описаны как неонатальные проявления синдрома отмены. В большинстве случаев описанные осложнения возникали сразу после родов или вскоре после них (<24 часов).

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

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

Период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

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

- *Депрессия*

Рекомендуемая доза у взрослых составляет 20 мг в сутки. При необходимости, в зависимости от терапевтического эффекта, суточная доза может увеличиваться еженедельно на 10 мг в сутки до максимальной дозы 50 мг в сутки. Как и при лечении любыми антидепрессантами, следует оценивать эффективность терапии и при необходимости корректировать дозу пароксетина спустя 2-3 недели после начала лечения и в дальнейшем в зависимости от клинических показаний.

Для купирования депрессивных симптомов и предотвращения рецидивов необходимо соблюдать адекватную длительность купирующей и поддерживающей терапии. Этот период может составлять несколько месяцев.

- *Обсессивно-компульсивное расстройство*

Рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Лечение начинают с дозы 20 мг в сутки,

которую можно еженедельно повышать на 10 мг в сутки. При необходимости доза может быть повышена до 60 мг в сутки. Необходимо соблюдать адекватную длительность терапии (несколько месяцев и дольше).

- *Паническое расстройство*

Рекомендуемая доза равна 40 мг в сутки. Лечение пациентов следует начинать с дозы 10 мг в сутки и еженедельно повышать дозу на 10 мг в сутки, ориентируясь на клинический эффект. При необходимости доза может быть увеличена до 60 мг в сутки.

Низкая начальная доза рекомендуется для минимизации возможного усиления симптоматики панического расстройства, которая может возникать в начале лечения любыми антидепрессантами. Необходимо соблюдать адекватные сроки терапии (несколько месяцев и дольше).

- *Социальная фобия*

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

- *Генерализованное тревожное расстройство*

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

- *Посттравматическое стрессовое расстройство*

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

<u>Общая информация</u>

Отмена пароксетина

Как и при лечении другими психотропными препаратами, следует избегать резкой отмены пароксетина.

Может быть рекомендована следующая схема отмены: снижение суточной дозы на 10 мг в неделю; после достижения дозы 20 мг в сутки пациенты продолжают принимать эту дозу в течение недели, и лишь после этого препарат отменяют полностью.

Если симптомы отмены развиваются во время снижения дозы или после отмены препарата, целесообразно возобновить прием ранее назначенной дозы. В последующем врач может продолжить снижение дозы, но более медленное.

Особые группы пациентов

- *Пожилые пациенты*

У пожилых пациентов концентрации пароксетина в плазме могут быть повышены, однако диапазон его концентраций в плазме совпадает с таковыми у более молодых пациентов.

У данной категории пациентов терапию следует начинать с дозы, рекомендуемой для взрослых, которая может быть повышена до 40 мг в сутки.

- *Пациенты с нарушением 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 нарушенной функцией печени. Таким пациентам следует назначать дозы препарата, находящиеся в нижней части диапазона терапевтических доз.

- *Дети и подростки (младше 18 лет)*

Применение пароксетина у данной категории пациентов противопоказано.

Побочное действие

Частота и интенсивность некоторых перечисленных ниже нежелательных реакций пароксетина могут уменьшаться по мере продолжения лечения, и такие реакции обычно не требуют отмены препарата. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и 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 была определена на основании обобщенных данных по безопасности препарата, полученных у более, чем 8000 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, ее рассчитывали по разнице между частотой нежелательных реакций в группе пароксетина и в группе плацебо. Встречаемость редких и очень редких нежелательных реакций определяли на основании пострегистрационных данных, и она касается скорее частоты сообщений о таких реакциях, чем истинной частоты самих 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 иногда обусловлена синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения психики

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

Нечасто: спутанность сознания, галлюцинации.

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

Частота неизвестна: суицидальные мысли и суицидальное поведение, скрежет зубами.

Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения были зарегистрированы во время лечения пароксетином или в ранние сроки после прекращения лечения.

Эти симптомы могут быть также обусловлены собственно заболеванием.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, тремор, головная боль, нарушение концентрации внимания.

Нечасто: экстрапирамидные расстройства.

Редко: судороги, синдром беспокойных ног.

Очень редко: серотониновый синдром (симптомы могут включать ажитацию, спутанность сознания, усиленное потоотделение, галлюцинации, гиперрефлексию, миоклонус, тахикардию с дрожью и тремор).

У пациентов с нарушением двигательных функций или применявших нейролептики иногда сообщалось о развитии экстрапирамидной симптоматики, включая орофациальную дистонию.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: мидриаз.

Очень редко: острая глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия

Частота неизвестна: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: синусовая тахикардия.

Редко: брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов

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

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

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 сопровождающийся желтухой и/или печеночной недостаточностью).

Сообщалось о повышении активности печеночных ферментов. Пострегистрационные сообщения о нежелательных реакциях со стороны печени (такие как гепатит, иногда сопровождающийся желтухой и/или печеночной недостаточностью) были получены очень редко. Вопрос о целесообразности прекращения лечения пароксетином необходимо решать в тех случаях, когда имеет место длительное повышение показателей функциональных печеночных проб.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: повышенное потоотделение.

Нечасто: кожные высыпания, зуд.

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: задержка мочеиспускания, недержание мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень часто: сексуальная дисфункция.

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

Очень редко: приапизм.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата

Редко: артралгия, миалгия.

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

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.

Резкое прекращение приема препарата вызывает синдром отмены. Как и при отмене других психотропных лекарственных препаратов, прекращение лечения пароксетином (особенно резкое) может вызывать такие симптомы, как: головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение разряда электрического тока и шум в ушах), нарушения сна (включая яркие сны), ажитация или тревога, тошнота, головная боль, тремор, спутанность сознания, диарея, повышенное потоотделение, ощущение сердцебиения, эмоциональная лабильность, раздражительность, зрительные нарушения.

У большинства пациентов эти симптомы являются легкими или умеренно выраженными и проходят самопроизвольно.

Не известно ни одной группы пациентов, которая подвергалась бы повышенному риску возникновения таких симптомов; поэтому, если в лечении пароксетином более нет необходимости, его дозу нужно снижать медленно до полной отмены препарата.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях у детей

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

В клинических исследованиях постепенное уменьшение суточной дозы (суточную дозу

уменьшали на 10 мг в день с интервалом в одну неделю до дозы 10 мг в день в течение одной недели) вызывало симптомы отмены пароксетина (эмоциональная лабильность, нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе), которые регистрировались как минимум у 2% пациентов на фоне снижения дозы пароксетина или после полной его отмены 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 разовом приеме доз до 2000 мг. В ряде сообщений описаны такие симптомы, как кома и изменения ЭКГ, случаи смерти были очень редки, обычно в тех ситуациях, когда пациенты принимали пароксетин вместе с другими психотропными препаратами или с алкоголем.

Лечение

Специфический антидот пароксетина неизвестен. Лечение должно состоять из общих мер, применяемых при передозировке любых антидепрессантов. Показана поддерживающая терапия и частый мониторинг основных физиологических показателей. Лечение пациента должно проводиться в соответствии с клинической картиной либо в соответствии с рекомендациями национального токсикологического центра.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Серотонинергические препараты

Применение пароксетина, как и других препаратов группы СИОЗС, одновременно с серотонинергическими препаратами может вызвать 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 зверобой продырявленный) с пароксетином необходимо соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг.

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

Пимозид

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

Ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов

Метаболизм и фармакокинетика пароксетина могут изменяться под влиянием индукции или ингибирования ферментов, которые участвуют в метаболизме лекарственных препаратов.

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

Фосампренавир и ритонавир

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

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

Проциклидин

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

Противосудорожные препараты

Одновременное применение пароксетина и противосудорожных препаратов (карбамазепин, фенитоин, вальпроат натрия) не влияет на их фармакокинетический и

фармакодинамический профили у пациентов с эпилепсией.

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

Способность пароксетина угнетать изофермент CYP2D

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

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

CYP3A4

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

Препараты, влияющие на pH желудка

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

- пищи;
- антацидов;
- дигоксина;
- пропранолола;

- алкоголя: пароксетин не усиливает негативное влияние алкоголя на двигательные навыки и психические функции; тем не менее, не рекомендуется одновременно принимать пароксетин и алкоголь.

Пероральные антикоагулянты

Возможно появление 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 появление 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 из 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 ЦОГ-2), а также при лечении пациентов, имеющих в анамнезе нарушения свертываемости крови или состояния, которые могут вызывать предрасположенность к кровотечениям.

Особые указания

Дети и подростки (младше 18 лет)

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

Лечение антидепрессантами детей и подростков, страдающих большим депрессивным расстройством и другими психическими заболеваниями, ассоциировано с 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 нет данных 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 страдающие большим депрессивным расстройством, могут быть подвержены повышенному риску возникновения суицидального поведения во время терапии пароксетином. Анализ приведенных плацебо-контролируемых исследований у взрослых, страдающих психическими заболеваниями, свидетельствует об увеличении частоты суицидального поведения у молодых пациентов (в возрасте 18-24 лет) на фоне приема пароксетина по сравнению с группой плацебо: 17/776 (2,19%) против 5/542 (0,92%), соответственно, хотя эта разница не считается статистически значимой. У пациентов более старших возрастных групп (от 25 до 64 лет и старше 65 лет) увеличения частоты суицидального поведения не наблюдалось. У взрослых всех возрастных групп, страдающих большим депрессивным расстройством, наблюдалось статистически значимое увеличение случаев суицидального поведения на фоне лечения пароксетином по сравнению с группой плацебо (встречаемость 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 пациентов с большим депрессивным расстройством, могут свидетельствовать об увеличении частоты случаев суицидального поведения у пациентов молодого возраста, которое может сохраняться и у пациентов старше 24 лет, страдающих различными психическими расстройствами.

У пациентов с депрессией обострение симптомов этого расстройства и/или появление суицидальных мыслей и суицидального поведения (суицидальность) могут наблюдаться независимо от того, получают ли они антидепрессанты. Этот риск сохраняется до тех пор, пока не будет достигнута выраженная ремиссия. Улучшение состояния пациента может отсутствовать в первые недели лечения и более, поэтому следует наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления клинического обострения и суицидальности, особенно в начале курса лечения, а также в периоды изменения доз, независимо от их увеличения или уменьшения. 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 мысли, пациенты молодого возраста, а также пациенты с выраженными суицидальными мыслями до начала лечения, и поэтому всем им необходимо уделять особое внимание во время лечения. Пациентов (и тех, кто за ними ухаживает) нужно предупредить о необходимости следить за ухудшением их состояния (включая развитие новых симптомов) и/или появлением суицидального поведения или мыслей о причинении себе вреда во время всего курса лечения, особенно в начале лечения, либо во время изменения дозы препарата (увеличение или снижение). В случае возникновения этих симптомов необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

Необходимо помнить, что появление таких симптомов, как ажитация, акатизия или мания может быть связано как с основным заболеванием, так и являться последствием применяемой терапии. При возникновении симптомов клинического ухудшения (включая развитие новых симптомов) и/или суицидальных мыслей и/или суицидального поведения, особенно при внезапном их появлении, нарастании тяжести проявлений, или в том случае, если они не являлись частью предшествующего симптомокомплекса у данного пациента, необходимо пересмотреть режим терапии вплоть до отмены препарата.

Акатизия

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

Серотониновый синдром, злокачественный нейролептический синдром

На фоне лечения пароксетином в редких случаях может возникнуть серотониновый синдром или симптоматика, подобная злокачественному нейролептическому синдрому, особенно если пароксетин используют в комбинации с другими серотонинергическими препаратами и/или нейролептиками. Эти синдромы могут представлять потенциальную угрозу жизни, поэтому лечение пароксетином необходимо прекратить в случае их возникновения (они характеризуются группами таких симптомов, как: гипертермия, мышечная ригидность, миоклонус, вегетативные расстройства с возможными быстрыми изменениями показателей жизненно важных функций, изменения психического статуса, включающие спутанность сознания, раздражительность, крайне тяжелую ажитацию, прогрессирующую до делирия и комы) и начать поддерживающую симптоматическую

терапию. Пароксетин не должен применяться в комбинации с предшественниками серотонина (такими как L-триптофан, окситриптан) в связи с риском развития серотонинергического синдрома.

Мания и биполярное расстройство

Большой депрессивный эпизод может быть начальным проявлением биполярного расстройства. Принято считать (хотя это и не доказано контролируемыми клиническими исследованиями), что лечение такого эпизода одним только антидепрессантом может увеличить вероятность ускоренного развития смешанного или маниакального эпизода у пациентов, подверженных риску возникновения биполярного расстройства.

Перед началом лечения антидепрессантом необходимо провести тщательный скрининг для оценки риска возникновения у данного пациента биполярного расстройства; такой скрининг должен включать сбор детального психиатрического анамнеза, включая данные о наличии в семье случаев суицида, биполярного расстройства и депрессии.

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

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 осторожно через 2 недели после прекращения лечения необратимыми ИМАО или через 24 часа после прекращения лечения обратимыми ИМАО. Дозу пароксетина нужно повышать постепенно до достижения оптимального терапевтического эффекта.

Нарушения функции почек или печени

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

Эпилепсия

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

Судорожные припадки

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

Электросудорожная терапия

Имеется лишь ограниченный опыт одновременного применения пароксетина и электросудорожной терапии.

Глаукома

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

Гипонатриемия

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

Кровотечения

Сообщалось о кровоизлияниях в кожу и слизистые оболочки (включая желудочно-кишечные и гинекологические кровотечения) у пациентов на фоне приема пароксетина. Поэтому пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, которые одновременно получают препараты, повышающие риск кровотечений, у пациентов с известной склонностью к кровотечениям и у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к кровотечениям.

Заболевания сердца

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

Симптомы, которые могут возникать 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 является предметом злоупотребления или вызывает зависимость, как это имеет место в случае с наркотиками и психотропными веществами.

Описаны такие симптомы отмены, как: головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение удара электрическим током и шум в ушах), нарушения сна (включая яркие сны), ажитация или тревога, тошнота, тремор, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головная боль и диарея, ощущение сердцебиения, эмоциональная лабильность, раздражительность и зрительные нарушения. Обычно эти симптомы выражены слабо или умеренно, но у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Обычно они возникают в первые несколько дней после отмены препарата, однако в очень редких случаях возникают у пациентов, которые случайно пропустили

прием дозы. Как правило, эти симптомы проходят спонтанно и исчезают в течение 2 недель, но у некоторых пациентов они могут длиться гораздо дольше (2-3 месяца и более). Рекомендуется снижать дозу пароксетина постепенно, на протяжении нескольких недель или месяцев перед его полной отменой, в зависимости от потребностей конкретного пациента.

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

В результате 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, а также нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе.

Переломы костей

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

Тамоксифен

Некоторые исследования показали, что эффективность тамоксифена, измеряемая в риске рецидива рака груди и летальности, может уменьшаться при совместном применении с пароксетином в результате необратимого ингибирования изофермента CYP2D6. Риск может возрастать при совместном применении в течение долгого времени. При применении тамоксифена для лечения или профилактики рака груди следует рассмотреть возможность использования альтернативных антидепрессантов, которые не оказывают ингибирующего воздействия на изофермент CYP2D6 или оказывают его в меньшей степени.

Сексуальная дисфункция

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)/ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел «Побочное действие»). Были сообщения о длительной

сексуальной дисфункции, когда симптомы продолжались, несмотря на прекращение приема СИОЗС/ СИОЗСиН.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 3 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

18 Эли Гурвитц Стрит, Индастриал Зоун, Кфар-Саба, Израиль

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Менеджер по регистрации Сорокина И.Ю.