

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рексетин, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пароксетин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20,0 мг пароксетина (в виде 22,76 мг пароксетина гидрохлорида гемигидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые

пленочной оболочкой. С риской на одной стороне, и с гравировкой \times 20 - на другой.

По риске таблетку можно разделить на две равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Большое депрессивное расстройство
- Обсессивно-компульсивное расстройство
- Паническое расстройство с агорафобией и без
- Социальное тревожное расстройство/социофобия
- Генерализованное тревожное расстройство
- Посттравматическое стрессовое расстройство

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Большие депрессивные эпизоды

Рекомендованная суточная доза 20 мг. Обычно состояние начинает улучшаться через неделю, но иногда улучшение проявляется только на второй неделе лечения.

Как и при лечении другими антидепрессантами, дозу препарата следует пересмотреть через 3-4 недели после начала лечения и далее в зависимости от клинического состояния.

При недостаточном ответе на дозе 20 мг у некоторых пациентов дозу можно постепенно увеличить до 50 мг/сутки, добавляя по 10 мг еженедельно.

Лечение пациентов с депрессией необходимо продолжать не менее 6 месяцев для обеспечения полной редукции симптомов.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Рекомендованная суточная доза составляет 40 мг. Лечение следует начинать с дозы 20 мг/сутки и затем постепенно (по 10 мг еженедельно) увеличивать до рекомендованной. Если после нескольких недель лечения ответ недостаточен, некоторым пациентам может потребоваться постепенное увеличение дозы до максимальной (60 мг).

Пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) следует лечить достаточно долго для обеспечения полной редукции симптомов. Этот период может длиться несколько месяцев или даже дольше (см. раздел 5.1).

Паническое расстройство

Рекомендованная суточная доза составляет 40 мг. Лечение следует начинать с дозы 10 мг/сутки и затем постепенно (по 10 мг еженедельно) увеличивать до рекомендованной дозы. Рекомендуется начинать с низкой дозы, чтобы минимизировать возможное в начале лечения ухудшение состояния. Если после нескольких недель приема препарата не получен достаточный ответ на лечение, для некоторых пациентов может оказаться эффективным постепенное увеличение дозы до максимальной (60 мг).

OGYI/26026/2015

OGYI/26028/2015

Пациентов с паническим расстройством следует лечить достаточно долго до полной редукции симптомов. Этот период может длиться несколько месяцев или даже дольше (см. раздел 5.1).

Социальное тревожное расстройство/социофобия

Рекомендованная суточная доза составляет 20 мг. При недостаточном ответе после нескольких недель лечения рекомендованной дозой для некоторых пациентов может быть эффективно постепенное (по 10 мг еженедельно) увеличение дозы до максимальной (50 мг/сутки). При длительном применении необходимо периодически оценивать эффективность лечения (см. раздел 5.1).

Генерализованное тревожное расстройство

Рекомендованная суточная доза составляет 20 мг. При недостаточном ответе после нескольких недель лечения рекомендованной дозой для некоторых пациентов может быть эффективно постепенное (по 10 мг еженедельно) увеличение дозы до максимальной (50 мг/сутки). При длительном применении необходимо периодически оценивать эффективность лечения (см. раздел 5.1).

Посттравматическое стрессовое расстройство

Рекомендованная суточная доза составляет 20 мг. При недостаточном ответе после нескольких недель приема рекомендованной дозы для некоторых пациентов может быть эффективно постепенное (по 10 мг еженедельно) увеличение дозы до максимальной (50 мг/сутки). Необходимо периодически оценивать эффективность лечения при длительном применении (см. раздел 5.1).

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Симптомы отмены пароксетина

Следует избегать резкой отмены препарата (см. разделы 4.4 и 4.8). В клинических исследованиях дозу снижали на 10 мг еженедельно. При возникновении непереносимых симптомов после снижения дозы или отмены препарата, можно рассмотреть вариант возобновления лечения в ранее назначенной дозе. В дальнейшем врач может продолжить снижение дозы, но в более медленном темпе.

Особые категории пациентов:

- *Пожилые пациенты*

У пожилых пациентов повышены концентрации пароксетина в плазме крови, но диапазоны концентраций у пожилых и более молодых пациентов перекрываются. Лечение следует начинать со стартовой дозы для взрослых пациентов. Для некоторых пациентов может быть полезно повышение дозы, но суточная доза не должна превышать 40 мг.

- *Педиатрическая популяция*

- *Дети и подростки (7-17 лет)*

Пароксетин не следует применять для лечения детей и подростков, так как в контролируемых клинических исследованиях показана связь пароксетина с повышенным риском суицидального поведения и враждебности. Кроме того, в этих исследованиях не получено адекватных подтверждений эффективности (см. разделы 4.4 и 4.8).

- *Дети младше 7 лет*

Применение пароксетина не исследовали у детей младше 7 лет. Пароксетин не следует применять, так как безопасность и эффективность для этой возрастной группы не установлена.

- *Нарушение функции почек или печени*

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или печени повышена концентрация пароксетина в плазме крови. Поэтому доза должна быть выбрана из нижней части дозового диапазона.

Способ применения

Рекомендовано принимать пароксетин один раз в сутки утром с пищей.

Таблетку следует глотать, не разжевывая.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к пароксетину или любому вспомогательному веществу из перечня в разделе 6.1.

Пароксетин противопоказан в комбинации с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО). В исключительных случаях линезолид (антибиотик, являющийся обратимым неселективным ингибитором МАО) можно применять в комбинации с пароксетином при возможности тщательного наблюдения за пациентом на предмет развития серотонинового синдрома и при мониторинге артериального давления (см. раздел 4.5).

Лечение пароксетином можно начинать:

- через две недели после окончания применения необратимого ИМАО, или
- как минимум, через 24 часа после отмены обратимого ИМАО, напр., моклобемида, линезолида, метилтиониния хлорида (метиленовый синий, который является обратимым неселективным ИМАО).

Как минимум, неделя должна пройти между отменой пароксетина и началом приема любого ИМАО.

Пароксетин не следует применять в комбинации с тиоридазином, так как, подобно другим лекарственным средствам, которые подавляют печеночный изофермент CYP450 2D6, пароксетин может повышать концентрации тиоридазина в плазме крови (см. раздел 4.5). При приеме только тиоридазина возможно удлинение интервала QTc и связанная с этим серьезная желудочковая аритмия, напр., пируэтного типа, и внезапная смерть.

Пароксетин не следует применять в комбинации с пимозидом (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение пароксетином следует начинать с осторожностью через две недели после окончания приема необратимого ИМАО или через 24 часа после окончания лечения обратимым ингибитором МАО. Дозу пароксетина следует увеличивать постепенно до достижения оптимального ответа (см. разделы 4.3 и 4.5).

Дети и подростки

Пароксетин не следует применять для лечения детей и подростков младше 18 лет. В клинических исследованиях суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно в форме агрессии, оппозиционного поведения и гнева) чаще наблюдались среди детей и подростков, принимавших антидепрессанты, по сравнению с плацебо. Если, исходя из клинической необходимости, все-таки решено назначить препарат, необходимо тщательное наблюдение на предмет появления суицидальной симптоматики. Кроме того, отсутствуют данные по долгосрочной безопасности у детей и подростков, касающиеся роста, созревания и развития когнитивных и поведенческих функций.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, причинение вреда самому себе и суицида (суицид-ассоциированные события). Риск сохраняется до наступления значительной ремиссии. Так как улучшение может не наступить в первые недели лечения или даже дольше, необходимо продолжать тщательное наблюдение, пока состояние не улучшится. Судя по имеющемуся клиническому опыту, в начальной фазе восстановления риск суицида может возрасти.

Другие психические заболевания, при которых назначается пароксетин, также могут быть связаны с повышенным риском суицид-ассоциированных событий. Кроме того, эти состояния могут сопутствовать большому депрессивному расстройству. Поэтому при лечении этих заболеваний необходимо соблюдать те же меры предосторожности, как и при лечении большого депрессивного расстройства.

Известно, что риск суицидальных мыслей или суицидальных попыток повышен у пациентов с суицид-ассоциированными событиями в анамнезе или суицидальными идеями до начала лечения, так что во время лечения они должны находиться под тщательным наблюдением. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышенный риск суицидального поведения на фоне лечения антидепрессантами по сравнению с плацебо у пациентов моложе 25

лет (также см. раздел 5.1).

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами в начале лечения и при изменении дозы препарата, это особенно важно для пациентов повышенного риска. Пациенты (и ухаживающие за ними лица) должны быть предупреждены о необходимости следить за динамикой симптомов, чтобы своевременно выявить клиническое ухудшение, суицидальное поведение или суицидальные мысли и необычные перемены в поведении и немедленно обратиться к врачу при наличии таких симптомов.

Акатизия/психомоторное беспокойство

Применение пароксетина связано с развитием акатизии, которая характеризуется внутренним ощущением беспокойства и психомоторным возбуждением, напр., неспособностью спокойно сидеть или стоять, которая обычно связана с субъективным ощущением дискомфорта. Риск развития акатизии наиболее высок в первые несколько недель лечения. У пациентов с такими симптомами состояние может ухудшиться при повышении дозы.

Серотониновый синдром/злокачественный нейролептический синдром

В редких случаях при приеме пароксетина, особенно в комбинации с другими серотонинергическими препаратами и/или нейролептиками, может развиваться серотониновый синдром или симптомы, напоминающие злокачественный нейролептический синдром. Так как эти синдромы могут приводить к угрожающим жизни состояниям, лечение пароксетином необходимо прекратить при возникновении таких симптомов, как гипертермия, желудочно-кишечные расстройства, нейромышечные нарушения, мышечная ригидность, миоклонус, вегетативная нестабильность с возможными быстрыми изменениями витальных признаков, изменения психического статуса, в т.ч. спутанность сознания, раздражительность, крайняя агитация, переходящая в делирий и кому, и начать поддерживающую симптоматическую терапию.

Пароксетин не следует применять в комбинации с предшественниками серотонина (напр., L-триптофан, окситриптан) в связи с риском развития серотонинергического синдрома (см. разделы 4.3 и 4.5).

Если по клиническим показаниям необходим одновременный прием других серотонинергических препаратов (таких как бупренорфин), рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациента, особенно во время начала лечения и при увеличении дозы.

Мания

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

Нарушение функции почек/печени

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

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом может измениться гликемический контроль на фоне лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов. Кроме того, получены данные, указывающие на возможность повышения концентрации глюкозы при совместном применении пароксетина и правастатина (см. раздел 4.5).

Эпилепсия

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

Судорожные припадки

Среди пациентов, принимающих пароксетин, судорожные припадки возникают с частотой менее 0,1%. При возникновении судорог лечение пароксетином необходимо прекратить.

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Опыт одновременного применения пароксетина и электросудорожной терапии ограничен.

Глаукома

Пароксетин, подобно другим СИОЗС, может вызывать мидриаз, что требует соблюдать осторожность при лечении пациентов с закрытоугольной глаукомой.

Кардиологические заболевания

При лечении пациентов с кардиологическими заболеваниями требуются обычные меры предосторожности.

Гипонатриемия

Гипонатриемия редко возникает на фоне лечения пароксетином, в основном у пожилых пациентов. Также следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с повышенным риском гипонатриемии из-за сопутствующей терапии или цирроза печени. После отмены пароксетина гипонатриемия обычно проходит.

Кровотечения

При приеме СИОЗС сообщалось о кожных проявлениях повышенной кровоточивости (экхимозы и пурпура), а также о желудочно-кишечных и маточных кровотечениях. Прием СИОЗС/СИОЗСН может увеличить риск кровотечения в послеродовом периоде (см. разделы 4.6, 4.8). Пожилые пациенты подвержены выраженному риску возникновения маточных кровотечений.

Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих СИОЗС одновременно с пероральными антикоагулянтами и другими лекарственными препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов и повышающими риск кровотечений (напр., атипичные антипсихотические препараты, такие как клозапин, фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов (ТЦА), ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2), а также у пациентов с нарушениями свертываемости крови или состояниями, при которых может быть повышена кровоточивость (см. раздел 4.8).

Взаимодействие с тамоксифеном

В результате мощного подавления пароксетином изофермента CYP2D6 может возникнуть снижение концентрации активного метаболита тамоксифена – эндоксифена. По этой причине следует, по возможности, избегать назначения пароксетина во время терапии с применением тамоксифена (см. раздел 4.5).

Симптомы отмены при прекращении приема пароксетина

При прекращении терапии, особенно резко, часто возникают симптомы отмены (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях нежелательные явления при отмене препарата возникли у 30% пациентов по сравнению с 20% в группе плацебо. Симптомы отмены препарата отличаются от состояний лекарственной зависимости.

Риск возникновения симптомов отмены может зависеть от нескольких факторов, включая продолжительность терапии, дозу и скорость снижения дозы.

Описаны такие симптомы отмены, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение удара электрическим током и шум в ушах), нарушения сна (в т.ч. яркие сновидения), агитация или беспокойство, тошнота, тремор, спутанность сознания, потливость, головные боли, диарея, сердцебиение, эмоциональная нестабильность, раздражительность и нарушения зрения. Некоторые пациенты тяжело переносят эти симптомы, но обычно они классифицируются как легкие или умеренные. Симптомы обычно возникают в первые несколько дней после отмены препарата, но в очень редких случаях возможны после случайного пропуска одной дозы. Как правило, эти симптомы проходят спонтанно и исчезают в течение 2 недель, но у некоторых пациентов могут сохраняться более длительное время (2-3 месяца и более). Поэтому рекомендуется отменять препарат постепенно, снижая дозу в течение

нескольких недель или месяцев в зависимости от потребностей конкретного пациента (см. “Симптомы отмены пароксетина” в разделе 4.2).

Нарушение половой функции

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) / селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) могут вызвать симптомы нарушения половой функции (см. раздел 4.8). В ряде случаев отмечалось длительное нарушение половой функции, симптомы которого сохранялись несмотря на отмену СИОЗС/СИОЗСН.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в каждой таблетке, покрытой пленочной оболочкой, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Серотонинергические препараты

Применение пароксетина, как и других СИОЗС, вместе с серотонинергическими лекарственными препаратами может повышать частоту эффектов, связанных с 5-НТ (серотониновый синдром, см. раздел 4.4).

Следует соблюдать осторожность и проводить клинический мониторинг при совместном применении пароксетина и серотонинергических препаратов, напр., L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, метилтиониния хлорид (метиленовый синий), СИОЗС, литий, петидин, бупренорфин (или его комбинацию с налоксоном) и препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Также необходимо соблюдать осторожность при применении фентанила для общего наркоза или для лечения хронической боли.

Одновременное применение пароксетина и ИМАО противопоказано из-за риска развития серотонинового синдрома (см. раздел 4.3).

Пимозид

В исследовании с однократным приемом низкой дозы пимозида (2 мг) вместе с 60 мг пароксетина концентрации пимозида были повышены в среднем в 2,5 раза, что можно объяснить известным свойством пароксетина подавлять активность изофермента CYP2D6. Из-за узкого терапевтического индекса пимозида и его известной способности увеличивать длительность интервала QT, одновременное применение пимозида и пароксетина противопоказано (см. раздел 4.3).

Ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных веществ

Метаболизм и фармакокинетика пароксетина могут меняться при индукции или подавлении активности ферментов, участвующих в лекарственном метаболизме.

Если предполагается прием пароксетина вместе с известным ингибитором соответствующих ферментов, следует рассмотреть возможность назначения более низких доз пароксетина.

Коррекция дозы не считается необходимой, если препарат планируется применять одновременно с известными индукторами ферментов, участвующих в лекарственном метаболизме (напр., карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин) или с фосампренавиром/ритонавиром. Любая коррекция дозы пароксетина (после начала применения или после отмены индуктора) должна проводиться с учетом клинического эффекта (переносимость и эффективность).

Миорелаксанты

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

Фосампренавир/ритонавир

При совместном применении фосампренавира/ритонавира 700/100 мг два раза в сутки с пароксетином 20 мг/сутки у здоровых добровольцев в течение 10 дней значительно снижались концентрации пароксетина в плазме крови приблизительно на 55%. Концентрации в плазме фосампренавира/ритонавира при совместном применении с пароксетином не отличались от

контрольных значений в других исследованиях, что указывает на отсутствие значительного влияния пароксетина на метаболизм фосампренавира/ритонавира. Относительно эффектов длительного (более 10 дней) совместного применения пароксетина и фосампренавира/ритонавира данные отсутствуют.

Проциклидин

При ежедневном приеме пароксетина значительно повышаются плазменные концентрации проциклидина. При появлении антихолинергических эффектов дозу проциклидина следует уменьшить.

Противосудорожные препараты

Карбамазепин, фенитоин, вальпроат натрия: совместное применение, по-видимому, не влияет на фармакокинетический/фармакодинамический профиль у пациентов с эпилепсией.

Подавление пароксетином изофермента CYP2D6

Как и другие антидепрессанты, в том числе другие СИОЗС, пароксетин подавляет активность изофермента CYP2D6 цитохрома P450 печени. Подавление изофермента CYP2D6 может приводить к повышению концентраций в плазме крови совместно применяемых лекарственных препаратов, метаболизируемых этим ферментом, т.е. определенных трициклических антидепрессантов (напр., кломипрамин, нортриптилин и дезипрамин), фенотиазиновых нейролептиков (напр., перфеназин и тиоридазин, см. раздел 4.3 Противопоказания), рисперидон, атомоксетин, некоторые антиаритмические препараты типа 1с (напр., пропafenон и флекаинид) и метопролол. Не рекомендуется применять пароксетин в комбинации с метопрололом при сердечной недостаточности из-за узкого терапевтического индекса метопролола при применении по этому показанию.

В литературе описано фармакокинетическое взаимодействие между ингибиторами изофермента CYP2D6 и тамоксифеном, приводящее к снижению концентрации в плазме крови одного из активных метаболитов тамоксифена, эноксифена, на 65–75%. В некоторых исследованиях наблюдалось снижение эффективности тамоксифена при одновременном приеме с некоторыми антидепрессантами класса СИОЗС. Поскольку снижение эффективности тамоксифена исключить нельзя, следует по возможности избегать его одновременного приема с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6 (включая пароксетин) (см. раздел 4.4).

Алкоголь

Как и при применении других психотропных препаратов, пациенты должны быть предупреждены, что следует воздерживаться от употребления алкоголя при терапии пароксетином.

Пероральные антикоагулянты

Возможно фармакодинамическое взаимодействие между пароксетином и пероральными антикоагулянтами. Одновременное применение пароксетина и пероральных антикоагулянтов может приводить к повышению антикоагулянтной активности и риска кровотечений. Поэтому пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (см. раздел 4.4).

НПВП, ацетилсалициловая кислота и другие антитромбоцитарные агенты

Возможно фармакодинамическое взаимодействие между пароксетином и НПВП/ацетилсалициловой кислотой. Одновременное применение пароксетина и НПВП/ацетилсалициловой кислоты может приводить к повышению риска кровотечений. (см. раздел 4.4).

Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих СИОЗС одновременно с пероральными антикоагулянтами, лекарственными препаратами с известным действием на функцию тромбоцитов или повышающими риск кровотечений (напр., атипичные антипсихотические препараты, такие как клозапин, фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота, НПВП, ингибиторы ЦОГ-2), а также у пациентов с нарушением свертываемости крови или заболеваниями, характеризующимися повышенной кровоточивостью.

Правастатин

Наблюдаемое в исследованиях взаимодействие между пароксетином и правастатином указывает на то, что совместное применение пароксетина и правастатина может приводить к повышению концентрации глюкозы в плазме крови. Пациентам с сахарным диабетом, получающим пароксетин и правастатин, может потребоваться коррекция дозы пероральных гипогликемических агентов и/или инсулина (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Некоторые эпидемиологические исследования указывают на возможное повышение риска врожденных аномалий развития, в частности сердечно-сосудистой системы (напр., дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки), при применении пароксетина в первом триместре беременности. Механизм этого явления неизвестен. Данные показывают, что риск рождения ребенка с врожденным пороком развития сердечно-сосудистой системы после применения матерью пароксетина составляет менее 2/100 по сравнению с 1/100 в общей популяции.

Пароксетин можно применять при беременности только при наличии строгих показаний. Врач, назначающий лечение, должен рассмотреть альтернативные варианты для беременных женщин или женщин, планирующих беременность. Следует избегать резкого прекращения терапии во время беременности (см. “Симптомы отмены пароксетина” в разделе 4.2 Способ применения и дозы).

Необходимо внимательное наблюдение за новорожденными, матери которых применяли пароксетин на более поздних сроках беременности, особенно в третьем триместре.

У новорожденных, матери которых применяли пароксетин на более поздних сроках беременности, могут возникнуть следующие симптомы: респираторный дистресс-синдром, цианоз, апное, судороги, нестабильность температуры, трудности с кормлением, рвота, гипогликемия, гипертонус, гипотонус, гиперрефлексия, тремор, подергивания, повышенная раздражимость, летаргия, постоянный плач, сонливость и затрудненное засыпание. Эти симптомы могут быть обусловлены серотонинергическими эффектами или быть симптомами отмены. В большинстве случаев осложнения наступают немедленно или вскоре после рождения (<24 часов).

В эпидемиологических исследованиях прием СИОЗС при беременности, особенно на поздних сроках, был связан с повышением риска персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). Наблюдаемый риск составляет приблизительно 5 случаев на 1000 беременностей. В общей популяции на 1000 беременностей приходится 1-2 случая ПЛГН.

Исследования на животных показывают, что пароксетин обладает репродуктивной токсичностью, однако не выявлено прямых эффектов на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие (см. раздел 5.3).

Данные наблюдательных исследований указывают на повышенный риск (менее чем в 2 раза) кровотечений в послеродовом периоде после приема СИОЗС/СИОЗСН в течение последнего месяца перед родами (см. разделы 4.4, 4.8).

Грудное вскармливание

Небольшое количество пароксетина проникает в грудное молоко. В опубликованных исследованиях концентрации пароксетина в сыворотке крови младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не обнаруживались (менее 2 нанограммов/миллилитр) или были очень низкими (менее 4 нанограммов/миллилитр). У этих младенцев не обнаружено признаков действия лекарственного препарата. Поскольку эффектов не ожидается, можно рассматривать вариант грудного вскармливания.

Фертильность

Полученные на животных данные показывают, что пароксетин может влиять на качество спермы (см. раздел 5.3). Полученные *in vitro* с человеческим материалом данные могут указывать на некоторое влияние на качество спермы; однако описаны отдельные случаи, в которых эффекты СИОЗС (в т.ч. пароксетина) на качество спермы были обратимы.

Влияние на фертильность человека пока не исследовано.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Судя по клиническому опыту, при применении пароксетина когнитивные и психомоторные функции не нарушаются. Однако, как и при лечении любыми другими психотропными препаратами, пациенты должны быть особенно осторожными при вождении автомобиля и работе с механизмами.

Не рекомендовано одновременно принимать пароксетин и алкоголь, хотя пароксетин не усиливает негативное влияние алкоголя на психомоторные функции.

4.8 Нежелательные реакции

Частота возникновения и выраженность некоторых побочных реакций на пароксетин может уменьшаться на фоне продолжающейся терапии, так что они обычно не требуют отмены препарата. Побочные реакции перечислены по системно-органным классам и частоте, определяемой следующим образом: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, но $<1/10$) нечасто ($>1/1000$, но $<1/100$), редко ($>1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), включая единичные случаи и частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: аномальное кровотечение, преимущественно кровоизлияние в кожу и слизистые оболочки (такие, как кровоподтеки, а также маточные кровотечения).

Очень редко: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: тяжелые и потенциально фатальные аллергические реакции (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек).

Эндокринные нарушения

Очень редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ).

Нарушения метаболизма и питания

Часто: повышение концентрации холестерина, снижение аппетита.

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

Редко: гипонатриемия.

О гипонатриемии сообщалось в основном у пожилых пациентов, иногда она обусловлена синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ).

Психические нарушения

Часто: сонливость, бессонница, агитация, ненормальные сновидения (в т.ч. ночные кошмары).

Нечасто: спутанность сознания, галлюцинации.

Редко: маниакальные реакции, беспокойство, деперсонализация, панические атаки, акатизия (см. раздел 4.4).

Частота неизвестна: суицидальная идеация и суицидальное поведение, агрессия*, бруксизм.

Сообщалось о случаях суицидальной идеации и суицидального поведения во время терапии пароксетином или вскоре после ее отмены (см. раздел 4.4). Эти симптомы также могут быть обусловлены основным заболеванием.

*случаи агрессии наблюдались в постмаркетинговом периоде.

Нарушения со стороны нервной системы

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

Нечасто: экстрапирамидные расстройства.

Редко: судороги, синдром беспокойных ног (СБН).

Очень редко: серотониновый синдром (возможные симптомы: агитация, спутанность сознания, потоотделение, галлюцинации, гиперрефлексия, миоклонус, озноб, тахикардия и тремор).

Сообщалось об экстрапирамидных расстройствах, включая орофациальную дистонию, у

пациентов с двигательными расстройствами или принимающих нейролептики.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: мидриаз (см. раздел 4.4).

Очень редко: острая глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Частота неизвестна: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: синусовая тахикардия.

Редко: брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: транзиторное повышение или снижение артериального давления, постуральная гипотензия.

Сообщалось о случаях транзиторного повышения или снижения артериального давления после приема пароксетина, обычно у пациентов с уже имеющейся артериальной гипертензией или тревожностью.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: зевота.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: тошнота.

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

Очень редко: желудочно-кишечное кровотечение.

Частота неизвестна: микроскопический колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: повышение активности «печеночных» ферментов.

Очень редко: поражение печени (гепатит, иногда сопровождающийся желтухой и/или печеночной недостаточностью). Повышение активности «печеночных» ферментов. В период постмаркетингового применения были очень редко сообщения о поражении печени (напр., гепатит, иногда сопровождающийся желтухой и/или печеночной недостаточностью). При длительном повышении печеночных тестов следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: потливость.

Нечасто: кожные высыпания, зуд.

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: задержка мочи, недержание мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень часто: сексуальная дисфункция.

Редко: гиперпролактинемия/галакторея, нарушения менструального цикла (такие, как меноррагии, метроррагии, аменорея, задержка менструаций, нерегулярные менструации).

Очень редко: приапизм.

Частота неизвестна: кровотечение в послеродовом периоде.*

*Это явление отмечалось при приеме препаратов терапевтических классов СИОЗС/СИОЗСН (см. разделы 4.4, 4.6).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Редко: артралгия, миалгия.

Эпидемиологические исследования, в основном проведенные на пациентах в возрасте 50 лет и старше, показывают повышенный риск костных переломов у пациентов, получающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, за счет которого повышается риск переломов, неизвестен.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения, увеличение массы тела.

Очень редко: периферические отеки.

Симптомы отмены при прекращении приема пароксетина

Часто: головокружение, сенсорные нарушения, нарушения сна, тревожность, головная боль.

Нечасто: агитация, тошнота, тремор, спутанность сознания, потливость, эмоциональная нестабильность, нарушения зрения, сердцебиения, диарея, раздражительность.

Отмена пароксетина (особенно резкая) часто приводит к возникновению таких симптомов отмены, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение удара электрическим током и шум в ушах), нарушения сна (в т.ч. яркие сновидения), агитация или беспокойство, тошнота, тремор, спутанность сознания, потливость, головные боли, диарея, сердцебиения, эмоциональная нестабильность, раздражительность и нарушения зрения.

Эти нежелательные явления обычно классифицируются как легкие или умеренные, но у некоторых пациентов могут протекать тяжело и/или длительное время. Поэтому, если в лечении больше нет необходимости, рекомендуется начать постепенную отмену препарата (см. разделы 4.2 и 4.4).

Дети и подростки

Нежелательные явления в педиатрических клинических исследованиях

Наблюдались следующие нежелательные явления: суицидальное поведение (включая суицидальные попытки и суицидальные мысли), причинение вреда себе и усиление враждебности. 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, особенно у детей младше 12 лет. Также наблюдались следующие нежелательные явления: снижение аппетита, тремор, потливость, гиперкинезия, агитация и эмоциональная лабильность (включая плаксивость и колебания настроения), явления, связанные с повышенной кровоточивостью, в основном кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки.

После прекращения приема / постепенного снижения дозы пароксетина сообщалось о следующих нежелательных явлениях: эмоциональная лабильность (включая плаксивость, колебания настроения, причинение вреда себе, суицидальные мысли и суицидальные попытки), нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Более подробно о педиатрических клинических исследованиях см. в разделе 5.1.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Армения: «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

0051 г. Ереван, пр. Комитаса 49/4

Отдел мониторинга безопасности лекарств

+374-10-20-05-05, +374-96-22-05-05

vigilance@pharm.am

<http://www.pharm.am>

4.9 Передозировка

Объективные и субъективные симптомы

Судя по тому, что известно о передозировке пароксетина, он имеет широкий диапазон безопасности. Имеющийся опыт лечения случаев передозировки пароксетина указывает на то, что, помимо симптомов, описанных в разделе 4.8, наблюдаются лихорадка и произвольные сокращения мышц. Даже при однократном приеме до 2000 мг пароксетина состояние пациентов обычно нормализуется без серьезных последствий. Поступали единичные сообщения о развитии комы и изменениях на ЭКГ, которые очень редко приводили к летальному исходу. В этих случаях пациенты чаще всего принимали пароксетин вместе с другими психотропными препаратами в сочетании с алкоголем или без него.

Лечение

Специфического антидота для пароксетина нет. Лечение должно быть основано на общих мерах, применяемых при передозировке любых антидепрессантов. Для снижения всасывания пароксетина в течение нескольких часов после передозировки можно принять 20-30 г активированного угля. Показана поддерживающая терапия с частым контролем витальных признаков и тщательным наблюдением. Лечение пациента зависит от клинических показаний.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антидепрессанты. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06A B05

Механизм действия

Пароксетин является мощным и селективным ингибитором обратного захвата серотонина (5-НТ, 5-гидрокситриптами́н). Специфическое подавление захвата 5-НТ в нейронах головного мозга считается основой его антидепрессивного действия и терапевтической эффективности при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), социального тревожного расстройства/социофобии, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства и панического расстройства.

Пароксетин не имеет химического сходства с трициклическими, тетрациклическими и прочими антидепрессантами. Пароксетин обладает низким сродством к мускариновым холинергическим рецепторам, у животных вызывает лишь слабые антихолинергические эффекты.

Исследования *in vitro* показали, что пароксетин, являющийся, в отличие от трициклических антидепрессантов, селективным агентом, обладает слабым сродством к альфа-1-, альфа-2- и бета-адренорецепторам, а также к дофаминовым (D2), 5-НТ1-подобным, 5НТ2 и гистаминовым (H1) рецепторам. Отсутствие взаимодействия с постсинаптическими рецепторами *in vitro* подтверждается результатами исследований *in vivo*, которые продемонстрировали отсутствие у пароксетина подавляющего действия на ЦНС и гипотензивного эффекта.

Фармакодинамические эффекты

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

При введении животным, ранее получавшим ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) или триптофан, пароксетин, как и другие селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ, вызывает симптомы гиперстимуляции рецепторов 5-НТ.

Исследования, основанные на изучении поведенческих реакций и изменений на ЭЭГ, продемонстрировали слабое активирующее действие пароксетина в дозах, которые превышают дозы, подавляющие обратный захват серотонина. Механизм активации не имеет отношения к «амфетаминоподобным» эффектам.

Исследования на животных показали, что пароксетин не влияет на сердечно-сосудистую систему. У здоровых лиц пароксетин не вызывает клинически значимых изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений и ЭКГ.

В отличие от антидепрессантов, которые угнетают захват норадреналина, пароксетин обладает гораздо меньшей способностью ингибировать антигипертензивные эффекты гуанетидина.

По эффективности лечения депрессивных расстройств, пароксетин сопоставим со

стандартными антидепрессантами.

Некоторые данные также указывают на терапевтическую ценность пароксетина для пациентов, не отвечающих на стандартную терапию.

Прием пароксетина в утреннее время не влияет на качество и продолжительность ночного сна. Более того, у пациентов, отвечающих на лечение пароксетином, сон улучшается.

Анализ суицидальности среди взрослых

Анализ данных по пароксетину из плацебо-контролируемых исследований, проведенных на взрослых пациентах с психическими расстройствами, показал, что среди молодых взрослых (в возрасте 18-24 лет) частота суицидального поведения в группе пароксетина была выше, чем в группе плацебо (2,19% и 0,92% соответственно). В более старших возрастных группах такая разница не обнаружена. У взрослых с большим депрессивным расстройством (все возрастные группы) частота суицидального поведения в группе пароксетина была выше, чем на плацебо (0,32% и 0,05% соответственно); все зарегистрированные события – суицидальные попытки. Однако большинство попыток в группе пароксетина (8 из 11) были совершены более молодыми пациентами (см. раздел 4.4).

Зависимость эффекта от дозы

По данным исследований с фиксированной дозой построена плоская кривая зависимости от дозы, т.е. с точки зрения эффективности применение доз выше рекомендованных не дает дополнительных преимуществ. Однако, судя по некоторым клиническим данным, у некоторых пациентов повышение дозы может быть эффективно.

Долгосрочная эффективность

Долгосрочная эффективность пароксетина при депрессии показана в 52-недельном исследовании поддерживающей терапии с целью предотвращения рецидивов: рецидив наступил у 12% пациентов в группе пароксетина (20-40 мг/сутки) по сравнению с 28% пациентов на плацебо.

Долгосрочную эффективность пароксетина при обсессивно-компульсивных расстройствах оценивали в трех 24-недельных исследованиях поддерживающей терапии с целью предотвращения рецидивов. В одном из трех исследований получена значительная разница в количестве пациентов с рецидивом между группами пароксетина и плацебо (38% и 59% соответственно).

Долгосрочная эффективность пароксетина при панических расстройствах показана в 24-недельном исследовании поддерживающей терапии с целью предотвращения рецидивов: рецидив наступил у 5% пациентов, принимавших пароксетин (10-40 мг/сутки), и 30% пациентов на плацебо. Данные подтверждены 36-недельным исследованием поддерживающей терапии.

Данных в подтверждение долгосрочной эффективности пароксетина при социальных тревожных расстройствах, генерализованных тревожных расстройствах и посттравматическом стресс-синдроме недостаточно.

Дети и подростки

Нежелательные явления в педиатрических клинических исследованиях

В краткосрочных клинических исследованиях (до 10-12 недель) перечисленные ниже нежелательные явления возникли, как минимум, у 2 % детей и подростков и встречались в группе пароксетина в два раза чаще, чем в группе плацебо: более выраженное суицидальное поведение (в т.ч. суицидальные мысли и суицидальные попытки), причинение вреда себе и повышенная враждебность. 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, особенно у детей младше 12 лет. Также в группе пароксетина чаще, чем в группе плацебо, регистрировались следующие нежелательные явления: снижение аппетита, тремор, потливость, гиперкинезия, ажитация и эмоциональная лабильность (включая плаксивость и колебания настроения).

В период снижения принимаемой дозы или после прекращения приема препарата сообщалось о

следующих нежелательных явлениях, которые возникали, как минимум, у 2 % пациентов и встречались в группе пароксетина, как минимум, в два раза чаще, чем в группе плацебо: эмоциональная лабильность (включая плаксивость, колебания настроения, причинение вреда себе, суицидальные мысли и суицидальные попытки), нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе (см. раздел 4.4 «Особые предупреждения и меры предосторожности при применении»).

В исследовании с пятью параллельными группами при продолжительности лечения от 8 недель до 8 месяцев нежелательные явления, связанные с повышенной кровоточивостью (в основном кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки), наблюдались в группе пароксетина с частотой 1,74% по сравнению с 0,74% в группе плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь пароксетин хорошо всасывается и подвергается метаболизму первого прохождения через печень, за счет которого в системный кровоток поступает меньше пароксетина, чем всасывается из желудочно-кишечного тракта. Метаболический эффект первого прохождения частично насыщается и плазменный клиренс пароксетина снижается с увеличением концентрации пароксетина в организме при однократном приеме более высокой дозы или при многократном приеме стандартных доз. При этом концентрации пароксетина в плазме крови непропорционально повышаются, соответственно, фармакокинетические параметры непостоянны, а кинетика носит нелинейный характер. Однако нелинейность кинетики незначительна и наблюдается только у тех пациентов, у которых определяются низкие концентрации пароксетина в плазме крови при приеме низких доз. Равновесные концентрации в плазме крови достигаются через 7-14 дней после начала лечения препаратами пароксетина с немедленным или контролируемым высвобождением, а фармакокинетические параметры, по-видимому, при длительной терапии не меняются.

Распределение

Пароксетин широко распределяется в тканях, фармакокинетические расчеты показывают, что в плазме крови остается лишь 1 % всего пароксетина, присутствующего в организме. При терапевтических концентрациях в плазме крови приблизительно 95% пароксетина связано с белками. Не обнаружено корреляции между концентрациями пароксетина в плазме крови и клиническим эффектом (с нежелательными явлениями и терапевтической эффективностью).

Биотрансформация

Главными метаболитами пароксетина являются полярные и конъюгированные продукты окисления и метилирования, которые легко элиминируются из организма. Учитывая, что эти метаболиты практически не обладают фармакологической активностью, вряд ли они могут оказывать влияние на терапевтические эффекты пароксетина. Метаболизм не влияет на селективное ингибирующее действие пароксетина на обратный захват 5-НТ.

Элиминация

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

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

Период полувыведения пароксетина не является постоянной величиной, но обычно составляет около 24 часов.

Особые категории пациентов

Пожилые пациенты и пациенты с нарушением функции почек/печени

Концентрации пароксетина в плазме крови повышены у пожилых пациентов и пациентов с тяжелым нарушением функции почек или печени, но диапазоны концентраций в плазме крови при этих состояниях и у здоровых взрослых перекрываются.

5.3 Данные доклинической безопасности

Токсикологические исследования проведены на макаках-резус и на крысах-альбиносах, так как эти виды животных и человек имеют сходный метаболизм. У крыс был выявлен фосфолипидоз, что вполне ожидаемо при приеме липофильных аминов, в т.ч. трициклических антидепрессантов. В исследованиях на приматах продолжительностью до 1 года фосфолипидоз не наблюдался при дозах, в шесть раз превышающих рекомендованный дозовый интервал для клинического применения.

Канцерогенность: В 2-летних исследованиях на мышах и крысах пароксетин не вызывал образования опухолей.

Генотоксичность: в серии тестов *in vitro* и *in vivo* не выявлена.

Исследования репродуктивной токсичности на крысах показали, что пароксетин влияет на фертильность самцов и самок, снижая индекс фертильности и частоту беременности. У крыс отмечалась повышенная смертность потомства и задержка оссификации, что скорее было связано с материнской токсичностью, чем с прямым воздействием на плод/новорожденных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

магния стеарат,
натрия карбоксиметилкрахмал (тип А),
гипромеллоза,
кальция гидрофосфат дигидрат.

Пленочная оболочка:

полисорбат 80,
макрогол 400,
макрогол 6000,
титана диоксид (Е171),
гипромеллоза.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от +15 °С до +30 °С

.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачном блистере из ПВХ и алюминиевой фольги.

3 блистера в картонной коробке с приложенной инструкцией по применению.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ОАО«Гедеон Рихтер»
1103, г. Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия
Телефон: +36-1-431-4000

Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

0010 г. Ереван, ул. Закяна, д.2

Телефон: +374-10-53-00-71

Электронный адрес: drugsafety@gedeonrichter.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА