

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПАРОКСЕТИН
(PAROXETINE)

Склад:

діюча речовина: paroxetine;

1 таблетка містить пароксетину гідрохлориду 22,22 мг еквівалентно пароксетину 20 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат дигідрат, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: плоскі таблетки майже білого кольору, зі скошеними краями, розподільною рисою з одного боку та маркуванням «20» – з іншого. Діаметром 9,0 – 9,2 мм, висотою 3,1 – 3,4 мм.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A B05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Пароксетин – це потужний селективний інгібітор зворотного захоплення 5-гідрокситриптаміну (5-НТ, серотонін). Його антидепресивна дія та ефективність при лікуванні обсесивно-компульсивних і панічних розладів зумовлена специфічним гальмуванням захоплення 5-гідрокситриптаміну нейронами мозку. За своєю хімічною структурою пароксетин відрізняється від трициклічних, тетрациклічних та інших відомих антидепресантів.

Препарат має низьку спорідненість із мускариновими холінергічними рецепторами. Пароксетин, на відміну від трициклічних антидепресантів, має незначну спорідненість з альфа₁, альфа₂- і бета-адренорецепторами, допаміновими (D₂), 5-НТ₁-подібними, 5-НТ₂- та гістаміновими (H₁-) рецепторами; не впливає на психомоторну функцію і не посилює депресивну дію етанолу.

Пароксетин не впливає на діяльність серцево-судинної системи; не спричиняє клінічно значущих змін артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і параметрів ЕКГ.

Пароксетин, на відміну від антидепресантів, які гальмують захоплення норадреналіну, значно меншою мірою впливає на гіпотензивний ефект гуанетидину.

Фармакокінетика.

Пароксетин після перорального прийому швидко всмоктується і зазнає перетворення у печінці.

Основними метаболітами пароксетину є полярні і кон'юговані продукти окиснення та метилювання, які швидко виводяться з організму.

Приблизно 64 % від введеної дози пароксетину виводиться разом із сечею, при цьому кількість екскретованого пароксетину у незміненому вигляді становить менше 2 %. Приблизно 36 % від прийнятої дози пароксетину виводиться разом з калом у вигляді метаболітів.

Метаболіти пароксетину виводяться за два етапи: спочатку шляхом метаболізму першого проходження через печінку, а потім – шляхом системного виведення пароксетину.

Період напіввиведення у середньому становить приблизно 1 добу.

Постійна концентрація в крові досягається через 7–14 днів після початку лікування, і протягом подальшого тривалого лікування фармакокінетика препарату майже не змінюється.

Між концентрацією пароксетину у плазмі крові і клінічним ефектом (ефективність і несприятливі реакції) не було виявлено кореляції.

Завдяки розпаду препарату у печінці кількість пароксетину, що циркулює в крові, менша за кількість, яка всмокталась у шлунково-кишковому тракті. При збільшенні одноразової дози або при багаторазовому застосуванні виникає ефект часткового насичення метаболічного шляху першого проходження через печінку і спостерігається зниження плазматичного кліренсу. Це призводить до непропорційного збільшення концентрації пароксетину у плазмі крові і зміни фармакокінетичних параметрів з появою нелінійної залежності. Проте така нелінійність здебільшого незначна і спостерігається тільки у пацієнтів, у яких при застосуванні низьких доз досягається невелика концентрація препарату у плазмі крові.

Пароксетин широко розподіляється у тканинах організму. Значення розрахованих фармакокінетичних параметрів вказують на те, що у плазмі крові залишається лише 1 % від застосованої дози.

При застосуванні у терапевтичних концентраціях приблизно 95 % пароксетину зв'язується з білками плазми крові.

У пацієнтів літнього віку та хворих із нирковою або печінковою недостатністю спостерігається збільшення концентрації пароксетину у плазмі крові, але воно не виходить за межі коливань концентрації у здорових дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великого депресивного розладу.

Лікування симптомів та профілактика рецидивів обсесивно-компульсивного розладу.

Лікування симптомів та профілактика рецидивів панічного розладу із супутньою агорафобією або без неї.

Лікування соціальних фобій/соціально-тривожних станів.

Лікування симптомів та профілактика рецидивів генералізованого тривожного розладу.

Лікування посттравматичного стресового розладу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до пароксетину або будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Пароксетин не слід призначати одночасно з інгібіторами моноаміноксидази (МАО), включаючи лінезолід – антибіотик, що є оборотним неселективним інгібітором моноаміноксидази та метилтіоніну хлориду (метиленового синього), та раніше ніж через 2 тижні після припинення лікування інгібіторами МАО (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Не слід застосовувати інгібітори МАО раніше ніж через 2 тижні після припинення лікування Пароксетином.

Препарат не можна застосовувати у поєднанні з тіоридазином, оскільки, як і інші препарати, що пригнічують печінковий фермент CYP450 2D6, Пароксетин може підвищувати рівні тіоридазину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування тіоридазину може спричинити подовження інтервалу QT із асоційованою тяжкою шлуночковою аритмією (наприклад, *torsades de pointes*) та раптовим летальним наслідком.

Пароксетин не можна призначати у комбінації з пімозидом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Серотонінергічні препарати

Як і при застосуванні інших селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, сумісне застосування із серотонінергічними препаратами може призводити до 5-НТ-асоційованого ефекту (серотонінового синдрому).

Застосовувати Пароксетин з такими серотонінергічними препаратами, як L-триптофан, триптан, трамадол, інші інгібітори зворотного захоплення серотоніну, літій, фентаніл та трава звіробою *Hypericum perforatum*, слід з обережністю, обов'язково ретельно контролюючи клінічний стан пацієнта.

Сумісне застосування пароксетину та інгібіторів MAO (включаючи лінезолід – антибіотик, що є оборотним неселективним інгібітором MAO, та метилтіоніну хлорид (метиленовий синій)) протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Пімозид

У дослідженні щодо сумісного застосування разової низької дози пімозиду (2 мг) і пароксетину було зафіксовано збільшення рівня пімозиду. Це було пояснено відомими інгібіторними властивостями пароксетину щодо CYP2D6. У зв'язку з вузьким терапевтичним індексом пімозиду та його здатністю подовжувати інтервал QT сумісне застосування пімозиду та пароксетину протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів

Метаболізм і фармакокінетичні параметри пароксетину можуть змінюватися під впливом індукції або інгібіції ферментів, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів.

При одночасному застосуванні пароксетину з препаратами, що інгібують ферменти, рекомендується призначати щонайменші ефективні дози. При сумісному застосуванні з препаратами, що індукують ферменти (карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн), потреби у зміні початкової дози пароксетину немає. Змінювати дозу протягом подальшого лікування необхідно відповідно до клінічного ефекту (переносимість та ефективність).

Міорелаксанти

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну можуть знижувати активність холінергастери плазми крові, що призводить до подовження нейром'язової блокадної дії мівакуріуму та суксаметоніуму.

Фосампренавір/ритонавір

Сумісне застосування фосампренавіру/ритонавіру з пароксетином істотно зменшує плазмовий рівень пароксетину. Змінювати дозу протягом подальшого лікування необхідно залежно від клінічного ефекту (переносимість та ефективність).

Проциклідин

При щоденному застосуванні пароксетину значно підвищується рівень проциклідину у сироватці крові. У разі появи антихолінергічних ефектів доза проциклідину має бути зменшена.

Антиконвульсанти

Карбамазепін, фенітоїн, вальпроат натрію. При сумісному застосуванні з цими препаратами не спостерігається жодного впливу на фармакокінетику /фармакодинаміку препарату у хворих на епілепсію.

Здатність пароксетину пригнічувати фермент CYP2D6

Пароксетин, як і інші антидепресанти, що являють собою інгібітори зворотного захоплення серотоніну, уповільнює активність ферменту CYP2D6 системи цитохрому P450. Пригнічення CYP2D6 може призводити до збільшення у плазмі крові концентрації одночасно введених препаратів, що метаболізуються цим ферментом. До таких препаратів належать деякі трициклічні антидепресанти (наприклад, амітриптилін, нортриптилін, іміпрамін і дезипрамін), фенотіазинові нейролептики (наприклад, перфеназин і тіоридазин), рисперидон, атомоксетин, деякі протиаритмічні засоби типу 1c (наприклад, пропафенон і флекаїнід) і метопролол.

Тамоксифен

Тамоксифен має важливий активний метаболіт ендоксифен, що продукується CYP2D6, і є важливою складовою частиною ефективності тамоксифену. Необоротна інгібіція CYP2D6 пароксетином спричиняє зниження концентрації ендоксифену у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

CYP3A4

В експериментах *in vivo* сумісне застосування пароксетину і терфенадину – субстрату для ферменту CYP3A4 – при досягненні постійної концентрації в крові не супроводжувалося впливом пароксетину на фармакокінетику терфенадину. Аналогічне вивчення взаємодії *in vivo* не виявило ніякого впливу препарату на фармакокінетику альпразоламу і навпаки. Одночасне введення пароксетину і терфенадину, альпразоламу та інших препаратів, які є субстратами для CYP3A4, не може бути небезпечним.

При проведенні клінічних досліджень було виявлено, що на всмоктування або фармакокінетику пароксетину не впливають або майже не впливають (тобто не вимагають зміни дозування) такі фактори: їжа, антациди, дигоксин, пропранолол, алкоголь.

Пароксетин не посилює порушення розумових і моторних реакцій, спричинених дією алкоголю, проте вживати алкогольні напої під час лікування пароксетином не рекомендується.

Пероральні антикоагулянти.

При сумісному застосуванні пероральних антикоагулянтів та пароксетину може виникнути фармакодинамічна взаємодія, що може спричинити підвищення антикоагулянтної активності та ризику кровотеч. Тому пацієнтам, які приймають пероральні антикоагулянти, пароксетин слід призначати з обережністю.

Нестероїдні протизапальні засоби, ацетилсаліцилова кислота та антитромбоцитарні засоби.

При сумісному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів/ацетилсаліцилової кислоти та пароксетину може виникнути фармакодинамічна взаємодія, що може спричинити підвищення ризику кровотеч.

Рекомендована обережність при одночасному застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та пероральних антикоагулянтів, препаратів, що впливають на функцію тромбоцитів або збільшують ризик кровотеч (наприклад атипіві нейролептики, такі як клозапін, фенотіазин, більшість трициклічних антидепресантів, ацетилсаліцилова кислота, нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори циклооксигенази-2), а також при застосуванні пацієнтам з кровотечами в анамнезі або порушеннями згортання крові, що може спричинити кровотечу.

Правастатин.

Взаємодія між пароксетином і правастатином, яка спостерігається в дослідженнях, свідчить про те, що одночасне застосування пароксетину та правастатину може призвести до збільшення рівня глюкози в крові. Хворим на цукровий діабет, які отримують як пароксетин, так і правастатин, може потребуватися корекція дозування пероральних гіпоглікемічних засобів та/або інсуліну (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Діти та підлітки.

Лікування антидепресантами пов'язане з підвищеним ризиком виникнення суїцидальної поведінки і думок у дітей та підлітків з тяжкими депресивними та іншими психічними розладами. За даними клінічних досліджень, побічні ефекти, пов'язані з суїцидальністю (спроби самогубства та суїцидальні думки) та ворожістю (переважно агресивність, протидійна поведінка та роздратованість), спостерігалися при лікуванні дітей та підлітків Пароксетином частіше порівняно з плацебо-групою. Дані щодо впливу безпеки препарату на ріст, розвиток, когнітивні і поведінкові характеристики у дітей та підлітків відсутні.

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїцидальних думок, заподіяння шкоди самому собі і суїциду. Ризик зберігається до настання значної ремісії. Оскільки поліпшення може не настати у перші тижні лікування або навіть довше, необхідно продовжувати ретельне спостереження, поки стан не покращиться. Судячи з наявного клінічного досвіду, у початковій фазі відновлення ризик суїциду може зрости.

Інші психічні захворювання, при яких призначається пароксетин, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальних явищ. Крім того, ці стани можуть супроводжувати великий депресивний розлад. Тому при лікуванні цих захворювань необхідно дотримуватися тих же заходів обережності, як і при лікуванні великого депресивного розладу.

Відомо, що ризик суїцидальних думок або суїцидальних спроб підвищений у пацієнтів з такими проявами в анамнезі або суїцидальними ідеями до початку лікування, так що під час лікування вони повинні знаходитися під ретельним наглядом. Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень застосування антидепресантів дорослим пацієнтам з психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки на тлі лікування антидепресантами порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років (також див. розділ «Фармакодинаміка»).

Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами на початку лікування та при зміні дози препарату, особливо за пацієнтами з підвищеним ризиком. Пацієнтів (та осіб, які доглядають за ними) слід попередити про необхідність стежити за динамікою симптомів, щоб своєчасно виявити клінічне погіршення, суїцидальну поведінку або суїцидальні думки, незвичайні зміни в поведінці і негайно звернутися до лікаря при наявності таких симптомів.

Акатизія.

Рідко застосування Пароксетину або інших селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну може асоціюватися з розвитком акатизії – станом, що характеризується відчуттям внутрішнього неспокою та психомоторним збудженням, таким як неможливість спокійно сидіти або стояти у поєднанні з суб'єктивним відчуттям дискомфорту. Імовірність виникнення цього стану найбільша протягом перших тижнів лікування.

Серотоніновий синдром/нейролептичний злякисний синдром.

У поодиноких випадках лікування Пароксетином може асоціюватися з розвитком серотонінового або нейролептичного злякисного синдрому, особливо при сумісному застосуванні з іншими серотонінергічними та/або нейролептичними препаратами. Оскільки ці синдроми можуть спричиняти життєво небезпечні стани, лікування Пароксетином слід припинити у разі появи таких явищ (що характеризуються сукупністю таких симптомів, як гіпертермія, ригідність, міоклонус, вегетативна нестабільність із можливими швидкими змінами основних показників функціонального стану організму, зміни психічного статусу, включаючи сплутаність свідомості, дратівливість, граничну ажитацію з прогресуванням до делірію та коми) та призначити підтримуючу симптоматичну терапію. Пароксетин не слід застосовувати у комбінації з серотоніновими прекурсорами (такими як L-триптофан, окситриптан) через ризик розвитку серотонінергічного синдрому (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Манія та біполярні розлади.

Великий депресивний епізод може бути початковим проявом біполярного розладу. Вважається (хоча не підтверджено даними контрольованих клінічних досліджень), що лікування таких епізодів одним лише антидепресантом збільшує імовірність прискорення появи змішаних/маніакальних епізодів у хворих із підвищеним ризиком розвитку біполярного розладу. Перед початком лікування антидепресантами хворих слід ретельно обстежити з метою виявлення у них будь-якого ризику виникнення біполярного розладу. Таке обстеження повинно включати у себе детальне вивчення історії хвороби пацієнта, у тому числі наявність суїцидальних спроб, біполярних розладів і депресії у членів сім'ї. Слід враховувати, що Пароксетин не затверджений для лікування депресії при біполярному розладі. Як і інші антидепресанти, Пароксетин слід застосовувати з обережністю для лікування хворих, які мають в анамнезі манію.

Сексуальна дисфункція.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI)/ інгібітори зворотного захоплення серотоніну норепінефрину (SNRI) можуть викликати симптоми сексуальної дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомляли про довготривалу статеву дисфункцію, коли симптоми тривали, незважаючи на припинення прийому SSRI/SNRI.

Тамоксифен.

За даними деяких досліджень ефективність тамоксифену, вимірювана ризиком появи рецидиву раку молочних залоз/летальних випадків, може бути зменшена при сумісному застосуванні з Пароксетином, оскільки пароксетин є необоротним інгібітором CYP2D6 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Цей ризик збільшується зі збільшенням тривалості сумісного застосування. При лікуванні раку молочної залози тамоксифеном пацієнту слід призначати альтернативний антидепресант з незначною або повною відсутністю інгібіції CYP2D6.

Препарати з впливом на рН шлункового соку.

У пацієнтів, котрі застосовують суспензію для перорального застосування, рН шлункового соку може впливати на концентрацію пароксетину у плазмі крові. Дані *in vitro* демонструють, що кисле середовище необхідне для вивільнення активної субстанції з суспензії, тому абсорбція може бути зменшена у пацієнтів з високим рН шлункового соку або ахлоргідрією, а також після застосування певних препаратів (антацидні препарати, антагоністи H₂-рецепторів гістаміну, інгібітори протонної помпи), при супутніх захворюваннях (наприклад атрофічні гастрити, злоякісна анемія, хронічна інфекція *Helicobacter pylori*), після хірургічних втручань (ваготомія, гастроектомія). Залежність від рН необхідно брати до уваги при зміні лікарської форми пароксетину (наприклад, концентрація пароксетину у плазмі може зменшуватися після переходу від застосування таблеток до застосування суспензії для перорального застосування у пацієнтів з високим рівнем рН шлункового соку). Тому рекомендована обережність на початку та в кінці лікування препаратами, які підвищують рН шлункового соку, також може потребуватися зміна дозування.

Переломи кісток.

За даними епідеміологічних досліджень щодо вивчення ризику виникнення переломів кісток при застосуванні деяких антидепресантів, включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, ризик виникає під час лікування і є найбільшим на початкових стадіях терапії. При лікуванні хворих пароксетином слід зважати на можливість виникнення переломів кісток.

Інгібітори моноаміноксидази.

Лікування Пароксетином слід розпочинати з обережністю, не раніше ніж через 2 тижні після припинення застосування інгібіторів МАО; дозу потрібно збільшувати поступово – до досягнення оптимальної реакції.

Ниркова/печінкова недостатність.

Рекомендується застосовувати з обережністю для лікування пацієнтів з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю.

Цукровий діабет.

У хворих на цукровий діабет лікування інгібіторами зворотного захоплення серотоніну може змінювати глікемічний профіль, тому дозу інсуліну та/або пероральних гіпоглікемічних препаратів слід корегувати. Крім того, клінічні дослідження вказують на те, що підвищення рівнів глюкози крові може спостерігатися при сумісному лікуванні пароксетином та правастатином.

Епілепсія.

Пароксетин, як і інші антидепресанти, слід застосовувати з обережністю при лікуванні хворих на епілепсію.

Напади.

У хворих, яких лікують Пароксетином, загальна частота нападів становить менше 0,1 %. У разі виникнення у хворого нападів застосування Пароксетину слід припинити.

Електроконвульсивна терапія.

Накопичено лише незначний клінічний досвід застосування Пароксетину у поєднанні з електроконвульсивною терапією.

Глаукома.

Пароксетин, як і інші інгібітори зворотного захоплення серотоніну, може спричиняти мідріаз, тому його слід застосовувати з обережністю для лікування хворих із закритокутовою глаукомою.

Гіпонатріємія.

Іноді відзначалися випадки розвитку гіпонатріємії, здебільшого у хворих літнього віку. Також необхідно дотримуватися обережності хворим з ризиком гіпонатріємії, наприклад при одночасному застосуванні лікарських засобів та цирозі. Після припинення застосування Пароксетину ознаки гіпонатріємії здебільшого минали.

Геморагії.

Спостерігали крововиливи у шкіру і слизові оболонки, такі як екхімози і пурпура при застосуванні СИЗС (включаючи шлунково-кишкові кровотечі та гінекологічні кровотечі). Пацієнти літнього віку можуть мати підвищений ризик виникнення кровотеч, що пов'язані не з менструацією. Тому Пароксетин

слід застосовувати з обережністю при лікуванні хворих, які приймають одночасно пероральні антикоагулянти, лікарські засоби, які впливають на функцію тромбоцитів або інші лікарські засоби, які можуть підвищити ризик появи кровотечі (наприклад атипові антипсихотичні засоби, такі як клозапін, фенотіазин, інгібітори ЦОГ-2), а також у хворих із частими кровотечами або зі схильністю до них.

СИЗС/СИЗСН можуть збільшити ризик післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Побічні реакції»).

Захворювання серця.

При лікуванні пацієнтів із супутніми захворюваннями серця слід вживати звичайних застережних заходів.

Симптоми, що спостерігаються у дорослих при відміні Пароксетину.

За даними клінічних досліджень, у дорослих побічні реакції при відміні лікування Пароксетином виникали у 30 % хворих порівняно з 20 % хворих, які застосовували плацебо. Прояви симптомів при відміні препарату відрізняються від тих, які виникають при звиканні або залежності від препарату при зловживанні ним. Ризик виникнення симптомів відміни може залежати від декількох факторів, включаючи тривалість лікування, дозування та, швидкість зниження дози.

Повідомлялося про такі симптоми, як сплутаність свідомості, серцебиття, емоційна нестабільність, дратівливість, порушення зору, запаморочення, розлади чутливості (включаючи парестезії, відчуття електрошоку та шум у вухах), порушення сну (включаючи інтенсивні сновидіння), ажитація або тривожність, нудота, тремор, судоми, підвищена пітливість, головний біль, діарея. Загалом ці симптоми є легкими або мають помірний характер, хоча у деяких пацієнтів вони можуть бути інтенсивнішими. Вони виникають зазвичай протягом перших декількох днів після відміни препарату, але були поодинокі випадки виникнення цих симптомів у пацієнтів, які випадково пропускали прийом однієї дози. Зазвичай ці симптоми минають самі по собі протягом 2 тижнів, хоча у деяких пацієнтів цей процес може бути тривалішим (2–3 місяці і довше). Тому рекомендується при відміні Пароксетину дозу зменшувати поступово, протягом кількох тижнів або місяців, залежно від індивідуальних особливостей хворого (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Симптоми, що спостерігаються у дітей та підлітків при відміні Пароксетину.

За даними клінічних досліджень, у дітей та підлітків побічні реакції при відміні лікування пароксетином виникали у 32 % хворих порівняно з 24 % хворих, які застосовували плацебо. Після відміни пароксетину виникали такі побічні ефекти (не менш ніж у 2 % пацієнтів, що було у два рази більше порівняно з плацебо-групою): емоційна лабільність (включаючи суїцидальні наміри, спроби самогубства, зміни настрою та плаксивість), знервованість, запаморочення, нудота та біль у животі (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність.

За даними деяких клінічних досліджень селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, включаючи Пароксетин, можуть мати вплив на якість сперми. Вважається, що ці явища минають після припинення лікування. Зміна якісних характеристик сперми може впливати на фертильність деяких чоловіків.

Вагітність.

За даними досліджень на тваринах, тератогенного або ембріотоксичного ефекту виявлено не було.

У нещодавніх епідеміологічних дослідженнях щодо спостереження за результатами вагітності у жінок, які лікувались антидепресантами у I триместрі вагітності, повідомлялося про збільшення ризику уроджених порушень розвитку, головним чином серцево-судинних (наприклад, дефекту передсердної або міжшлуночкової перегородки), пов'язаних із прийомом пароксетину. Відповідно до даних цих досліджень, ризик народження немовляти із серцево-судинним дефектом у жінки, яка лікувалася пароксетином у період вагітності, становить приблизно 1 на 50, порівняно з очікуваним ризиком виникнення такого дефекту у загальній популяції приблизно 1 на 100.

Лікар повинен зважати на можливість застосування альтернативного лікування вагітної або жінки, яка планує завагітніти, і призначати пароксетин лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. У разі прийняття рішення про припинення лікування вагітної слід звернутися за додатковою інформацією до відповідних розділів інструкції для застосування лікарського засобу, де описано дози та симптоми, що виникають при припиненні лікування пароксетином (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Є повідомлення про передчасне народження дітей у жінок, які лікувалися пароксетином або іншими селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, хоча причинного зв'язку з прийомом препарату встановлено не було.

Слід обстежувати новонароджених, якщо вагітна продовжувала приймати пароксетин у III триместрі вагітності, оскільки є повідомлення про розвиток ускладнень у новонароджених у разі лікування матері пароксетином або іншими селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну у цей період, хоча причинний зв'язок з прийомом препарату не встановлений. Повідомлялося про такі ефекти: респіраторний дистрес, ціаноз, апное, судоми, коливання температури, труднощі при годуванні, блювання, гіпоглікемія, гіпертонія, гіпотонія, гіперрефлексія, тремор, тремтіння, збудливість, летаргія, постійний плач і сонливість. У деяких повідомленнях симптоми були описані як неонатальні прояви синдрому відміни. У більшості випадків вони виникають одразу або невдовзі (< 24 годин) після пологів.

За даними епідеміологічних досліджень, застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (включаючи пароксетин) вагітним, особливо на пізніх термінах вагітності, асоціювалося зі збільшеним ризиком розвитком персистуючої легеневої гіпертензії новонароджених. У жінок, які застосовували інгібітори зворотного захоплення серотоніну на пізніх термінах вагітності, такий ризик збільшувався у 4–5 разів порівняно з загальною групою пацієнтів (1–2 випадки на 1000 вагітних у загальній групі пацієнтів).

Дані спостережень вказують на підвищений ризик (менш ніж у 2 рази) післяпологової кровотечі після впливу C133C/C133CN протягом місяця до народження (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Годування груддю.

Невелика кількість пароксетину екскретується у грудне молоко. Ніяких ознак впливу препарату на новонароджених виявлено не було, однак пароксетин не слід застосовувати у період годування, крім випадків, коли очікувана користь для матері переважає можливий ризик для дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досвід застосування Пароксетину у клінічній практиці свідчить, що цей лікарський засіб не впливає на когнітивні функції або психомоторні реакції. Проте, як і при застосуванні інших психоактивних препаратів, пацієнтів слід попередити про можливе порушення здатності керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами під час лікування. Пароксетин не підсилює порушення розумових та моторних реакцій, які спричинені алкоголем, проте сумісне застосування пароксетину та алкоголю не рекомендується.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування, рекомендується приймати 1 раз на добу – вранці під час їди. Таблетку слід ковтати, не розжовуючи.

Як і при застосуванні інших засобів для лікування психічних розладів, слід уникати раптової відміни препарату.

Великий депресивний розлад. Рекомендована добова доза – 20 мг. Зазвичай стан починає поліпшуватися через тиждень, але іноді поліпшення проявляється тільки на другому тижні лікування.

Як і для всіх інших антидепресивних засобів, дозу необхідно ретельно добирати індивідуально протягом перших 3–4 тижнів лікування, а потім коригувати її залежно від клінічних проявів.

Для лікування деяких хворих, з недостатньою відповіддю на дозування 20 мг, може знадобитися збільшення дози. Це слід робити поступово, збільшуючи дозу на 10 мг (максимально до 50 мг на добу) залежно від клінічної ефективності лікування. Курс лікування пацієнтів з депресією має бути досить

тривалим, щонайменше 6 місяців для того, щоб забезпечити усунення симптомів.

Обсесивно-компульсивний розлад. Рекомендована добова доза становить 40 мг. Лікування необхідно розпочинати з дози 20 мг на добу, а потім поступово збільшувати її на 10 мг на добу до рекомендованої. У деяких хворих поліпшення стану спостерігається тільки при застосуванні максимальної дози 60 мг на добу. Курс лікування при обсесивно-компульсивному розладі має бути досить тривалим, достатнім для того, щоб забезпечити усунення симптомів. Цей період може тривати кілька місяців чи ще довше.

Панічний розлад. Рекомендованою дозою є 40 мг на добу. Лікування необхідно розпочинати з дози 10 мг на добу, потім – щотижня збільшувати її на 10 мг, залежно від клінічного ефекту. У деяких хворих поліпшення стану спостерігається тільки при застосуванні максимальної дози 60 мг на добу.

Для зменшення ризику посилення симптоматики панічного розладу, що часто спостерігається на початку лікування цього захворювання, рекомендується розпочинати лікування з невисокої дози препарату.

Соціальні тривожні розлади/соціальні фобії. Рекомендованою дозою є 20 мг на добу. Для деяких хворих дозу можна поступово збільшувати на 10 мг на добу – залежно від клінічного ефекту лікування, аж до 50 мг на добу. Інтервал між збільшенням доз має бути не менше 1 тижня. Довготривале застосування препарату необхідно періодично переглядати.

Генералізований тривожний розлад. Рекомендованою дозою є 20 мг на добу. У разі недостатньої ефективності при застосуванні 20 мг дозу можна поступово збільшувати на 10 мг на добу, залежно від клінічного ефекту, аж до 50 мг на добу. Довготривале застосування препарату необхідно періодично переглядати.

Посттравматичний стресовий розлад. Рекомендованою дозою є 20 мг на добу. У разі недостатньої ефективності при застосуванні 20 мг дозу можна поступово збільшувати на 10 мг на добу, залежно від клінічного ефекту, аж до 50 мг на добу. Довготривале застосування препарату необхідно періодично переглядати.

Відміна Пароксетину.

Як і при застосуванні інших препаратів для лікування психічних захворювань, слід уникати раптової відміни препарату. Під час клінічних досліджень використовували режим поступового зменшення дози препарату, що включав зменшення добової дози на 10 мг на добу з інтервалом у 1 тиждень. Після досягнення режиму дозування у 20 мг на добу хворі ще тиждень приймали препарат у такій дозі перед повною його відміною. У разі появи сильно виражених симптомів під час зменшення дози або після відміни лікування необхідно вирішувати питання щодо відновлення лікування у попередній дозі. Пізніше можна продовжувати зменшувати дозу, але у повільнішому темпі.

Пацієнти літнього віку. Лікування розпочинати із застосування звичайної початкової дози для дорослих, яку потім можна поступово збільшити до 40 мг на добу. Зафіксовано випадки підвищення концентрації пароксетину в плазмі крові пацієнтів літнього віку, але діапазон концентрацій у цієї групи пацієнтів збігається з відповідним діапазоном у пацієнтів молодшого віку.

Діти. Пароксетин не показаний для лікування дітей.

Ниркова та печінкова недостатність. У хворих із вираженою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) або печінковою недостатністю спостерігається підвищення концентрації пароксетину у плазмі крові. Тому для таких хворих дозу необхідно зменшувати до нижньої межі діапазону дозування.

Діти. Пароксетин не показаний для лікування дітей.

Передозування.

У разі передозування Пароксетину, крім симптомів, зазначених у розділі «Побічні реакції», спостерігалися підвищення температури тіла, зміни артеріального тиску, мимовільні скорочення м'язів, тривожність і тахікардія.

Усі ці ефекти у пацієнтів здебільшого минали без тяжких наслідків навіть після застосування дози 2000 мг. Іноді спостерігалися кома або зміни

параметрів ЕКГ, дуже рідко відзначали летальні випадки, але в основному у таких випадках Пароксетин приймали разом з іншими психотропними засобами, іноді – з алкоголем.

Специфічний антидот невідомий.

Лікування передозування має включати загальні терапевтичні заходи, такі ж, як і при передозуванні інших антидепресантів. Показане проведення підтримуючого лікування при контролі життєво важливих показників і ретельному спостереженні за станом хворого.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, наведені нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою виникнення. Частота визначається таким чином: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$, включаючи поодинокі випадки).

Кров і лімфатична система.

Непоширені: підвищена кровоточивість, переважно шкіри та слизових оболонок (включаючи екхімози та гінекологічні кровотечі). Дуже рідко поширені: тромбоцитопенія.

Імунна система.

Дуже рідко поширені: тяжкі та потенційно летальні алергічні реакції (включаючи анафілактоїдні реакції та ангіоневротичний набряк).

Ендокринна система.

Дуже рідко поширені: синдром, зумовлений недостатньою секрецією антидіуретичного гормону.

Метаболізм і розлади травлення.

Поширені: збільшення рівня холестерину, зниження апетиту. Непоширені: є повідомлення щодо зміненого глікемічного профілю у пацієнтів з цукровим діабетом (див. розділ «Особливості застосування»). Рідко поширені: гіпонатріємія. Гіпонатріємія головним чином спостерігається у хворих літнього віку та інколи пов'язана із синдромом, зумовленим недостатньою секрецією антидіуретичного гормону.

Психічні розлади.

Поширені: сонливість, безсоння, ажитація, аномальні сни (включаючи кошмарні сновидіння). Непоширені: сплутаність свідомості, галюцинації. Рідко поширені: маніакальні реакції, неспокій, деперсоналізація, панічні атаки, акатизія. Частота невідома: суїцидальні ідеї, суїцидальна поведінка та агресія.

Ці симптоми можуть бути також зумовлені основною хворобою.

Нервова система.

Поширені: запаморочення, тремор, головний біль. Непоширені: екстрапірамідні розлади. Рідко поширені: судоми, акатизія, синдром неспокійних ніг.

Дуже рідко поширені: серотоніновий синдром (може включати у себе ажитацію, сплутаність свідомості, діафорез, галюцинації, гіперрефлексію, міоклонус, тахікардію і тремор), порушення концентрації, тремтіння.

Екстрапірамідні розлади, включаючи орофациальну дистонію, спостерігаються у пацієнтів із руховими порушеннями або у тих хворих, які лікуються нейролептиками.

Органи зору.

Поширені: нечіткість зору. Непоширені: мідріаз (див. розділ «Особливості застосування»). Дуже рідко поширені: гостра глаукома.

Органи слуху.

Частота невідома: дзвін у вухах.

Серцево-судинна система.

Непоширені: синусова тахікардія, постуральна гіпотензія, транзиторне підвищення або зниження артеріального тиску. Рідко поширені: брадикардія.

Після лікування пароксетином повідомлялося про перехідне підвищення або зниження артеріального тиску, як правило, у пацієнтів з раніше існуючою

гіпертонією або тривожністю.

Дихальна система.

Поширені: позіхання.

Шлунково-кишковий тракт.

Дуже поширені: нудота. Поширені: запори, діарея, сухість у роті. Дуже рідко поширені: шлунково-кишкові кровотечі. Невідомо: мікроскопічний коліт.

Гепатобілярна система.

Рідко поширені: підвищення рівня печінкових ферментів. Дуже рідко поширені: розлади з боку печінки (такі як гепатити, інколи з жовтяницею та/або печінковою недостатністю).

Є повідомлення про підвищення рівня печінкових ферментів. Також дуже рідко повідомлялося про побічні реакції з боку печінки (такі як гепатити, іноді пов'язані з жовтяницею та/або печінковою недостатністю). Необхідно розглянути можливість припинення прийому пароксетину, якщо підвищення печінкових проб зберігається.

Шкіра та підшкірні тканини.

Поширені: підвищене потовиділення. Непоширені: шкірні висипи, свербіж. Дуже рідко поширені: тяжкі шкірні побічні реакції (включаючи поліморфну еритему, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз), кропив'янка, реакції фоточутливості.

Сечовидільна система.

Непоширені: затримка сечовиділення, нетримання сечі.

Репродуктивна система.

Дуже поширені: статева дисфункція. Рідко поширені: гіперпролактинемія/галакторея, менструальні порушення (включаючи менорагії, метрорагії, аменореї, відстрочені та нерегулярні менструації). Дуже рідко поширені: пріапізм. Частота невідома – післяпологова кровотеча (стосується терапевтичної групи СИЗС/СИЗСН (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування в період вагітності або годування груддю»)).

Скелетно-м'язова система.

Рідко поширені: артралгія, міалгія.

Епідеміологічні дослідження, проведені переважно серед пацієнтів віком від 50 років, свідчать про підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, які отримують СИЗС (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) та ТКА (трициклічні антидепресанти). Механізм, що призводить до цього ризику, невідомий.

Загальні розлади.

Поширені: астения, збільшення маси тіла. Дуже рідко поширені: периферичні набряки.

Симптоми, зумовлені відміною препарату.

Поширені: запаморочення, розлади чутливості, розлади сну, тривожність, головний біль. Непоширені: ажитація, нудота, тремор, сплутаність свідомості, пітливість, діарея, емоційна нестабільність, розлади зору, посилене серцебиття, збудженість.

Як і при застосуванні інших препаратів для лікування психічних розладів, відміна Пароксетину (особливо раптова) може призвести до виникнення таких симптомів, як запаморочення, розлади чутливості (включаючи парестезії, відчуття електрошоку та дзвін у вухах), порушення сну (включаючи інтенсивні сновидіння), ажитація або тривожність, нудота, головний біль, тремор, сплутаність свідомості, діарея, пітливість, посилення серцебиття, збудженість, емоційна лабільність, розлади зору. У більшості пацієнтів ці симптоми є легкого або помірного ступеня та минають без лікування. Особливої групи ризику цих симптомів не існує, тому у разі необхідності відміни лікування Пароксетином дозу слід зменшувати поступово (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користі і

ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу.

У разі виникнення побічних реакцій та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися через форму зворотного зв'язку веб-сайту: www.ukraine.medochemie.com

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медокемі ЛТД (Завод AZ)/Medochemie LTD (Factory AZ).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

2 Міхаел Ераклеос Стріт, Ажиос Атанасіос Індустріальна зона, Ажиос Атанасіос, Лімассол, 4101, Кіпр/2 Michael Erakleous Street, Agios Athanassios Industrial Area, Agios Athanassios, Limassol, 4101, Cyprus.