

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕКСЕТИН®
(REXETIN®)

Склад:

діюча речовина: пароксетин;

1 таблетка містить 20 мг пароксетину (у вигляді 22,76 мг пароксетину гідрохлориду гемігідрату);

допоміжні речовини:

склад ядра таблетки: магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), гіпромелоза, кальцію гідрофосфат дигідрат;

склад оболонки: полісорбат 80, макрогол 400, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), гіпромелоза.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі круглі двоопуклі таблетки, діаметром $\times$ приблизно 9 мм, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з одного боку і з гравіруванням 20 – з іншого. Таблетку можна розділити на рівні дози.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. 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-НТ нейронами мозку. За своєю хімічною структурою пароксетин відрізняється від трициклічних, тетрациклічних та інших відомих антидепресантів.

Препарат має низьку спорідненість із мускариновими холінергічними рецепторами. Він, 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.

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

Рексетин®, на відміну від антидепресантів, які гальмують захоплення норадреналіну, значно менше впливає на гіпотензивний ефект гуанетидину.

Фармакокінетика.

Після перорального прийому швидко всмоктується і зазнає перетворення у печінці.

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

Приблизно 64 % від застосованої дози пароксетину виводиться разом зі сечею, при цьому кількість екскретованого пароксетину у незміненому вигляді становить менше 2 %. Приблизно 36 % від прийнятої дози пароксетину виводиться разом із фекаліями 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 у 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 у крові, менша за кількість, яка всмокталась у шлунково-кишковому тракті. При збільшенні одноразової дози або при багаторазовому дозуванні 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 добровольців.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

Великий депресивний розлад. Лікування великого депресивного розладу.

Обсесивно-компульсивний розлад. Лікування симптомів та профілактика рецидивів обсесивно-компульсивного розладу.

Панічний розлад. Лікування симптомів та профілактика рецидивів панічного розладу зі супутньою агорафобією або без неї.

Соціальні фобії/соціально тривожні розлади. Лікування соціальних фобій/соціально тривожних станів.

Генералізований тривожний розлад. Лікування симптомів та профілактика рецидивів генералізованого тривожного розладу.

Посттравматичний стресовий розлад. Лікування посттравматичного стресового розладу.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

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

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

Застосування пароксетину, як і інших селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), разом зі серотонінергічними лікарськими засобами може підвищувати

частоту ефектів, пов'язаних із 5-HT (серотоніновий синдром, див. розділ «Особливості застосування»).

Застосовувати пароксетин з такими серотонінергічними препаратами як L-триптофан, триптани, трамадол, лінезолід, метилтіонінію хлорид (метиленовий синій), інші СІЗЗС, літій, фентаніл, петидин та препарати трави звіробою *Hypericum perforatum* слід з обережністю та з обов'язковим ретельним контролем клінічного стану пацієнта. Сумісне застосування пароксетину та інгібіторів МАО протипоказано у зв'язку з ризиком розвитку серотонінового синдрому (див. розділ «Протипоказання»).

Рекомендовано з обережністю застосовувати фентаніл при загальній анестезії або для лікування хронічного болю.

Пімозид

За даними дослідження щодо сумісного застосування одноразової низької дози пімозиду (2 мг) і 60 мг пароксетину було зафіксовано збільшення рівня пімозиду. Це може бути пояснено відомими CYP2D6 інгібіторними властивостями пароксетину; 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 найменші ефективні дози.

При сумісному застосуванні з препаратами, що індукують ферменти (карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн), або із фосампренавіром/ритонавіром потреби у зміні початкової дози пароксетину немає. Змінювати дозу пароксетину (як після початку терапії інгібітором ферментів, так і після її закінчення) необхідно відповідно до клінічного ефекту (переносимість та ефективність).

Міорелаксанти

СІЗЗС можуть знижувати активність холінергастери плазми крові, що призводить до подовження нейром'язової блокадної дії мівакуріуму та суксаметоніуму.

Фосампренавір/ритонавір

Сумісне застосування фосампренавіру/ритонавіру 700/100 мг 2 рази на добу з пароксетином 20 мг на добу протягом 10 днів істотно зменшувало плазмовий рівень пароксетину. Змінювати дозу необхідно залежно від клінічного ефекту приблизно на 55 %. Рівень фосампренавіру/ритонавіру в плазмі крові при одночасному застосуванні пароксетину був подібний до контрольних значень, що свідчить про те, що пароксетин не мав значного впливу на метаболізм фосампренавіру/ритонавіру. Немає даних щодо наслідків тривалого одночасного застосування пароксетину та фосампренавіру/ритонавіру понад 10 днів.

Проциклідин

При щоденному прийомі пароксетину значно підвищуються плазмові концентрації проциклідину. При появі антихолінергічних ефектів дозу проциклідину слід зменшити.

Протисудомні препарати

Карбамазепін, фенітоїн, вальпроат натрію: сумісне застосування не впливає на фармакокінетичний/фармакодинамічний профіль пароксетину у пацієнтів з епілепсією.

Пригнічення пароксетином ізоферменту CYP2D6

Пароксетин, як і інші антидепресанти, включно з іншими СІЗЗС, 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, кломіпрамін, амітиприлін, нортриптилін, іміпрамін і дезипрамін), фенотіазинові нейролептики (наприклад, перфеназин і тіорідазин), рисперидон, атомоксетин, деякі протиаритмічні засоби типу Ic (наприклад, пропafenон і флекаїнід) і метопролол. Не рекомендовано застосовувати пароксетин у поєднанні з метопрололом при застосуванні при серцевій недостатності через вузький терапевтичний індекс метопрололу за цим показанням. 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»). У літературі повідомляли про фармакокінетичну взаємодію між інгібіторами ферменту CYP2D6 та тамоксифеном, що проявлялась у зниженні на 65-75 % вмісту в плазмі крові одного з активних метаболітів тамоксифену – ендоксифену. Зафіксовано зниження ефективності тамоксифену при одночасному застосуванні деяких антидепресантів групи СИЗС. Оскільки неможливо виключити зменшення ефекту тамоксифену, слід уникати сумісного застосування з потужними інгібіторами CYP2D6 (включаючи пароксетин), коли це можливо (див. розділ «Особливості застосування»).

CYP3A4

В експериментах *in vivo* сумісне застосування Рексетину і терфенадину – субстрату для ферменту CYP3A4 – при досягненні постійної концентрації в крові не супроводжувалося впливом пароксетину на фармакокінетику терфенадину. Аналогічне *in vivo* вивчення взаємодії не виявило будь-якого впливу препарату на фармакокінетику альпрозоламу і навпаки. Одночасне введення Рексетину і терфенадину, альпрозоламу 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 препаратом не рекомендується.

Алкоголь

Як і при застосуванні інших психотропних лікарських засобів, пацієнтам варто порадити не вживати алкогольні напої під час лікування пароксетином.

Пероральні антикоагулянти

При сумісному застосуванні пероральних антикоагулянтів та пароксетину може виникнути фармакодинамічна взаємодія, що може спричинити підвищення антикоагулянтної активності та ризик кровотеч, тому слід з обережністю призначати пароксетин хворим, які лікуються пероральними антикоагулянтами.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), ацетилсаліцилова кислота та інші антитромбоцитарні агенти

При сумісному застосуванні НПЗП/ацетилсаліцилової кислоти та пароксетину може виникнути фармакодинамічна взаємодія, що може спричинити підвищення ризику кровотеч. Тому пароксетин необхідно з обережністю призначати пацієнтам, які лікуються препаратами, що впливають на функцію тромбоцитів, або мають підвищений ризик кровотеч.

З обережністю слід призначати СИЗС разом із пероральними антикоагулянтами, препаратами, що впливають на функцію тромбоцитів або збільшують ризик кровотеч (наприклад, атипіві антипсихотики, такі як клозапін, фенотіазини, більшість трициклічних антидепресантів, ацетилсаліцилова кислота, НПЗП, інгібітори ЦОГ-2), а також пацієнтам із коагулопатією в анамнезі або захворюваннями, що можуть призводити до кровотеч.

Правастатин

Взаємодія між пароксетином і правастатином, яка спостерігалась у дослідженнях, свідчить про те, що одночасне застосування пароксетину та правастатину може призвести до збільшення рівня глюкози у крові. Хворим на цукровий діабет, які отримують як пароксетин, так і правастатин, може знадобитися корекція дозування пероральних гіпоглікемічних засобів та/або інсуліну.

Особливості застосування.

Лікування пароксетином рекомендовано розпочинати з обережністю через два тижні після припинення лікування незворотним інгібітором MAO або через 24 години після припинення лікування зворотним інгібітором MAO. Дозування пароксетину слід збільшувати поступово до досягнення оптимальної відповіді (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти та підлітки

Пароксетин не рекомендовано застосовувати для лікування дітей та підлітків.

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, суїцидальна поведінка (спроби самогубства та суїцидальні думки) та ворожість (переважно агресивність, грубість, протидійна поведінка, роздратованість та гнів) спостерігалися при лікуванні дітей та підлітків антидепресантами частіше порівняно з плацебо-групою (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо, виходячи з клінічної потреби, все-таки прийнято рішення про лікування, слід ретельно стежити за пацієнтом щодо появи суїцидальних симптомів. Крім того, відсутні дані тривалих досліджень з безпеки у дітей та підлітків щодо росту, статевого дозрівання, когнітивного та поведінкового розвитку.

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїцидальних думок, заподіяння шкоди самому собі і суїциду (суїцид-асоційовані події). Ризик зберігається до настання значної ремісії. Оскільки поліпшення може не настати у перші декілька тижнів лікування або навіть пізніше, необхідно продовжувати ретельне спостереження, поки стан пацієнта 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 суїцид-асоційованих подій. Крім того, ці стани можуть супроводжувати великий депресивний розлад. Тому при лікуванні великого депресивного розладу необхідно дотримуватися тих же заходів обережності, що і при лікуванні інших психічних розладів.

Відомо, що ризик суїцидальних думок або суїцидальних спроб підвищений у пацієнтів зі суїцид-асоційованими подіями в анамнезі або значною вираженістю суїцидальних ідей до початку лікування, тому під час лікування пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом. Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів у дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки на тлі лікування антидепресантами порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

Необхідне ретельне спостереження за пацієнтами, особливо на початку лікування та при зміні дози препарату, це особливо важливо для пацієнтів підвищеного ризику. Пацієнти (та особи, що доглядають за ними) повинні бути попереджені про необхідність стежити за будь-якими ознаками, що свідчать про клінічне погіршення, суїцидальну поведінку або суїцидальні думки і незвичайні зміни в поведінці та негайно звернутися до лікаря при наявності таких симптомів. Дорослі молодого віку, особливо хворі з тяжкими депресивними розладами, можуть мати підвищений ризик виникнення суїцидальної поведінки під час лікування Рексетином. За даними аналізу плацебо-контрольованих клінічних досліджень з участю дорослих хворих із психічними розладами було показано, що дорослі молодого віку (приблизно 18-24 років) мали більший ризик розвитку суїцидальної поведінки, ніж пацієнти з плацебо-групи, хоча ця різниця не є статистично достовірною. У групі хворих старшого віку (25-64 роки і віком від 65 років) такого збільшення ризику виявлено не було. У хворих із вираженими депресивними розладами (будь-якого віку), які застосовували пароксетин, було відзначено статистично достовірне збільшення частоти виникнення суїцидальної поведінки порівняно з групою плацебо. Однак більшість таких спроб самогубства при лікуванні пароксетином траплялись у дорослих молодих хворих віком 18-30 років. Ці дані щодо лікування великих депресивних розладів дають можливість припустити, що вищий ризик виникнення цих ускладнень, що спостерігався у групі молодих хворих із психічними розладами, може поширюватися на хворих віком від 24 років.

У пацієнтів із депресивними розладами можуть загострюватися симптоми депресії та/або формуватися суїцидальне мислення та поведінка (суїцидальність) незалежно від того, приймають вони антидепресанти чи ні. Цей ризик зберігається, поки не настане суттєва ремісія. Загальним клінічним досвідом лікування при всіх курсах антидепресантів є те, що ризик суїцидів може зростати на ранніх стадіях одужання.

Інші психічні розлади, для лікування яких призначають Рексетин®, можуть асоціюватися зі

збільшенням ризику суїцидальної поведінки, і такі розлади можуть також поєднуватися з великими депресивними порушеннями. Додатково пацієнти зі суїцидальною поведінкою та намірами у минулому, молоді хворі та хворі з постійним суїцидальним настроєм до початку курсу лікування є групою підвищеного ризику щодо спроб самогубства і суїцидальних думок. Усі пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення погіршення клінічного стану (включаючи розвиток нових симптомів) і суїцидальності під час лікування, особливо на початку курсу лікування або під час зміни дозування (як збільшення, так і зменшення).

Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) необхідно попередити про необхідність постійного спостереження за будь-яким загостренням стану хворого (включаючи розвиток нових симптомів) та/або появою суїцидальних намірів/поведінки або думок про заподіяння собі шкоди і негайно звертатися за медичною допомогою у разі їх появи. Слід розуміти, що поява деяких симптомів, таких як ажитація, акатизія або манія, може бути пов'язана як з перебігом захворювання, так і з курсом лікування (див. розділ «Побічні реакції» – «Акатизія/психомоторний неспокій», «Манія»).

Слід розглядати можливість зміни режиму терапевтичного лікування, включаючи відміну препарату, у хворих із клінічним погіршенням стану (включаючи розвиток нових симптомів) та/або появою суїцидальних намірів/поведінки, особливо якщо ці симптоми є тяжкими, виникають раптово або не є частиною попереднього симптомокомплексу цього пацієнта.

Акатизія/психомоторний неспокій

Застосування пароксетину асоціювалось із розвитком акатизії – станом, що характеризується відчуттям внутрішнього дискомфорту та психомоторним збудженням, таким як неможливість спокійно сидіти чи стояти у поєднанні зі суб'єктивним відчуттям дискомфорту. Імовірність виникнення цього найбільша протягом перших тижнів лікування. У пацієнтів, у яких виникають ці симптоми, збільшення дози може нашкодити.

Серотоніновий синдром/зловиясний нейрорептичний синдром

У поодиноких випадках при прийомі пароксетину, особливо в комбінації з іншими серотонінергічними препаратами та/або нейрорептиками, може розвинути ся серотоніновий синдром або симптоми, що нагадують зловиясний нейрорептичний синдром. Оскільки ці синдроми можуть призводити до стану, що потенційно загрожує життю, лікування пароксетином необхідно припинити при виникненні таких груп симптомів як гіпертермія, м'язова ригідність, міоклонус, вегетативна нестабільність з можливими швидкими змінами вітальних ознак, зміни психічного статусу, в т.ч. сплутаність свідомості, дратівливість, крайня ажитація, що переходить у делірій і кому, і почати підтримуючу симптоматичну терапію.

Пароксетин не слід застосовувати у комбінації з попередниками серотоніну (наприклад, L-триптофан, окситриптан) у зв'язку з ризиком розвитку серотонінергічного синдрому (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Манія

Великий депресивний епізод може бути початковим проявом біполярного розладу. Встановлено (хоча не підтверджено даними контрольованих клінічних досліджень), що лікування таких епізодів одним лише антидепресантом може збільшувати імовірність прискорення появи змішаних/маніакальних епізодів у хворих із підвищеним ризиком розвитку біполярного розладу. Перед початком лікування антидепресантами хворих необхідно 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 Рексетин® не затверджений для лікування депресії при біполярному розладі. Як і інші антидепресанти, Рексетин® потрібно з обережністю застосовувати для лікування хворих, які мають в анамнезі манію. Необхідно припинити застосування пароксетину, якщо у пацієнта починається маніакальна фаза.

Переломи кісток

За даними епідеміологічних досліджень щодо вивчення ризику виникнення переломів кісток, при застосуванні деяких антидепресантів, включаючи СИЗС, повідомлялося про асоціативний

зв'язок із переломами. Ризик виникає під час лікування і є найбільшим на початкових стадіях терапії. При лікуванні хворих Рексетином слід враховувати можливість виникнення переломів кісток.

Інгібітори МАО

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

Порушення функції нирок/печінки

Рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок або печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Цукровий діабет

У пацієнтів із цукровим діабетом може змінитися глікемічний контроль на тлі лікування СІЗЗС. Може знадобитися корекція дози інсуліну та/або пероральних гіпоглікемічних препаратів. Крім того, отримані дані, що вказують на можливість підвищення концентрації глюкози при одночасному застосуванні пароксетину та правастатину.

Епілепсія

Як і інші антидепресанти, пароксетин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією.

Судомні напади

Серед пацієнтів, які застосовують пароксетин, судомні напади виникають із частотою менше 0,1 %. При виникненні судом лікування пароксетином необхідно припинити.

Електросудомна терапія (ЕСТ)

Досвід одночасного застосування пароксетину та ЕСТ обмежений.

Глаукома

Пароксетин, як і інші СІЗЗС, може спричинити мідріаз, тому необхідно з обережністю застосовувати препарат при лікуванні пацієнтів із вузькокутовою глаукомою на даний час або глаукомою в анамнезі.

Кардіологічні захворювання

При лікуванні пацієнтів із кардіологічними захворюваннями потрібні звичайні запобіжні заходи.

Гіпонатріємія

Гіпонатріємія рідко виникає на тлі лікування пароксетином, в основному у пацієнтів літнього віку. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам із ризиком розвитку гіпонатріємії, наприклад внаслідок застосування супутніх лікарських засобів або при наявності цирозу. Після відміни пароксетину гіпонатріємія зазвичай проходить.

Кровотечі

Після лікування пароксетином спостерігалися крововиливи у шкіру (екхімози та пурпура) і слизові оболонки (включаючи шлунково-кишкові та гінекологічні кровотечі). Пацієнтам, які приймають СІЗЗС одночасно з пероральними антикоагулянтами, препаратами, які, як відомо, впливають на функцію тромбоцитів, або з іншими препаратами, які можуть підвищувати ризик розвитку кровотеч (наприклад, атипові антипсихотичні лікарські засоби, такі як клозапін, фенотіазини, більшість трициклічних антидепресантів [ТЦА], ацетилсаліцилова кислота, НПЗП, інгібітори ЦОГ-2), а також пацієнтам із частими коагулопатіями в анамнезі або захворюваннями, що можуть призводити до кровотеч. Пацієнти літнього віку можуть мати підвищений ризик виникнення кровотеч, не пов'язаних із менструацією.

Взаємодія з тамоксифеном

Пароксетин, потужний інгібітор CYP2D6, може призвести до зниження концентрації ендоксифену, одного з найважливіших активних метаболітів тамоксифену. Тому під час лікування тамоксифеном слід уникати застосування пароксетину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). За даними деяких досліджень було виявлено, що ефективність тамоксифену, вимірювана ризиком появи рецидиву раку молочних залоз/летальних випадків, може бути зменшена при сумісному застосуванні з Рексетином, оскільки пароксетин є незворотним 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 із незначною або повною відсутністю інгібіції CYP2D6.

Симптоми відміни, що спостерігаються при припиненні застосування пароксетину

Симптоми відміни при припиненні лікування є частими, особливо якщо препарат відмінено раптово. За даними клінічних досліджень, у дорослих побічні реакції при відміні лікування пароксетином виникали у 30 % хворих порівняно з 20 % хворих, які застосовували плацебо. Поява симптомів при відміні препарату не є аналогічною ситуації, коли виникає звикання або залежність від препарату при зловживанні ним.

Ризик розвитку симптомів відміни може залежати від декількох факторів, включаючи тривалість терапії, дозу та швидкість її зменшення.

Повідомлялося про такі симптоми як запаморочення, розлади чутливості (включаючи парестезії, відчуття електрошоку та шум у вухах), порушення сну (включаючи інтенсивні сновидіння), ажитація або тривожність, нудота, тремор, сплутаність свідомості, підвищена пітливість, головний біль, діарея, посилення серцебиття, емоційна нестабільність, дратівливість і порушення зору. Загалом ці симптоми є легкими або мають помірний характер, хоча у деяких пацієнтів вони можуть бути дуже інтенсивними. Вони виникають зазвичай протягом перших кількох днів після відміни препарату, але були поодинокі випадки виникнення цих симптомів у пацієнтів, які випадково пропускали прийом однієї дози. Зазвичай ці симптоми минають самостійно 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 пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Симптоми відміни, що спостерігаються у дітей та підлітків при припиненні застосування пароксетину

У дітей та підлітків побічні дії при відміні лікування пароксетином виникали у 32 % хворих порівняно з 24 % хворих, які застосовували плацебо. Після відміни препарату виникали такі побічні ефекти (з частотою не менше ніж у 2 % пацієнтів і з частотою виникнення у два рази вищою 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»).

Статева дисфункція

СІЗЗС/інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) можуть викликати симптоми статевої дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялося про тривалу статеву дисфункцію, коли симптоми тривали, незважаючи на припинення застосування СІЗЗС/ІЗЗСН.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

За даними деяких клінічних досліджень було продемонстровано, що СІЗЗС, включаючи пароксетин, можуть впливати 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.

За даними епідеміологічних досліджень щодо спостереження за результатами вагітності у жінок, які лікувались антидепресантами у I триместрі вагітності, повідомлялося про збільшення ризику вроджених порушень розвитку, головним чином серцево-судинних (наприклад, дефекту передсердної або міжшлуночкової перегородки), пов'язаних із прийомом пароксетину. Відповідно до цих даних можна припустити, що ризик народження немовляти зі

серцево-судинним дефектом у жінки, яка лікувалася пароксетином у період вагітності, становить приблизно 1 на 50 порівняно з очікуваним ризиком виникнення такого дефекту в загальній популяції, що становить приблизно 1 на 100.

Лікар повинен зважити 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 за додатковою інформацією звернутися до відповідних розділів Інструкції для медичного застосування препарату, де описано дози та симптоми, що виникають при припиненні лікування пароксетином (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Є повідомлення про передчасне народження дітей у жінок, які лікувалися пароксетином або іншими СІЗЗС, хоча причинних взаємозв'язків із 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 при лікуванні матері пароксетином або іншими СІЗЗС у цей період, хоча причинний взаємозв'язок із прийомом препарату не встановлений. Повідомлялося про такі ефекти: респіраторний дистрес, ціаноз, апное, судоми, коливання температури, труднощі при годуванні, блювання, гіпоглікемія, гіпертензія, 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 виникали одразу або невдовзі (< 24 годин) після пологів.

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

Період 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 груддю, 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 препарат не впливає на когнітивні або психомоторні функції. Проте, як і при застосуванні інших психоактивних препаратів, пацієнтів слід попередити про вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Не рекомендоване одночасне застосування пароксетину та алкоголю, хоча пароксетин не посилює негативний вплив алкоголю на психомоторні функції.

Спосіб застосування та дози.

Загальні рекомендації

Препарат призначений для перорального застосування, рекомендується приймати 1 раз на добу – вранці під час їди. Таблетку слід ковтати, не розжовуючи. Таблетка має лінію розлому, що дає змогу отримати у разі необхідності дозу 10 мг.

Як і для всіх інших антидепресивних засобів, дозу необхідно ретельно добирати індивідуально протягом перших 2–3 тижнів лікування, а потім коригувати її залежно від клінічних проявів.

Курс лікування має бути досить тривалим, достатнім для того, щоб забезпечити усунення симптомів. Цей період може тривати кілька місяців при лікуванні великого депресивного розладу, а при obsесивно-компульсивному та панічному розладах – ще довше. Як і при застосуванні інших препаратів для лікування психічних розладів, слід уникати раптової відміни препарату.

Великий депресивний розлад. Рекомендованою дозою є 20 мг на добу. Для лікування деяких хворих може знадобитися збільшення дози. Це слід робити поступово, збільшуючи дозу на 10 мг (максимально до 50 мг на добу), залежно від клінічної ефективності лікування.

Обсесивно-компульсивний розлад. Рекомендованою дозою є 40 мг на добу. Лікування необхідно розпочинати з дози 20 мг на добу, а потім щотижня збільшувати її на 10 мг на добу. У деяких хворих поліпшення стану спостерігається тільки при застосуванні максимальної дози 60 мг на добу.

Панічний розлад. Рекомендованою дозою є 40 мг на добу. Лікування необхідно розпочинати з дози 10 мг на добу, а 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 можливого посилення симптоматики панічного розладу, що часто спостерігається на початку лікування цього захворювання, рекомендується розпочинати лікування з невисокої дози препарату.

Соціально-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.

Генералізований тривожний розлад. Рекомендованою дозою є 20 мг на добу. Для деяких хворих, для яких прийом 20 мг є недостатньо ефективним, дозу можна поступово збільшувати на 10 мг на добу, залежно від клінічного ефекту, аж до 50 мг на добу.

Посттравматичний стресовий розлад. Рекомендованою дозою є доза 20 мг на добу. Для деяких хворих, для яких прийом 20 мг є недостатньо ефективним, дозу можна поступово збільшувати на 10 мг на добу, залежно від клінічного ефекту, аж до 50 мг на добу.

Відміна пароксетину

Як і при застосуванні інших препаратів для лікування психічних захворювань, слід уникати раптової відміни препарату. Під час клінічних досліджень використовувався режим поступового зменшення дози препарату, що включав зменшення добової дози на 10 мг на добу з інтервалом 1 тиждень. Після досягнення режиму дозування 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 повільніше.

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

Діти. Рексетин® не показаний для лікування дітей.

Ниркова та печінкова недостатність. У хворих із вираженою нирковою (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.

Препарат не показаний для лікування дітей.

За результатами контрольованих клінічних досліджень, не було продемонстровано ефективності і не отримано підтверджуючих даних щодо застосування пароксетину для лікування дітей, хворих на депресію. Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком до 7 років не досліджувались.

Передозування.

Симптоми та ознаки

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 в таких випадках Рексетин® приймали разом з іншими психотропними засобами та іноді з алкоголем.

Лікування

Специфічний антидот невідомий.

Лікування передозування має включати загальні терапевтичні заходи, такі ж, як і при передозуванні інших антидепресантів. Протягом декількох годин після передозування для зменшення абсорбції пароксетину можна при можливості розглянути застосування 20-30 г активованого вугілля. Показане проведення підтримуючого лікування при частому контролі життєво важливих показників і ретельному спостереженні за станом хворого. Лікування слід підбирати залежно від клінічного стану.

Побічні реакції.

Інтенсивність та частота деяких із перерахованих нижче побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату, можуть зменшуватися при продовженні лікування і зазвичай не вимагають припинення терапії. Побічні реакції зазначені за системами органів і частотою, яка визначається наступним чином: дуже часті ($>1/10$), часті ($>1/100$, $<1/10$) нечасті ($>1/1000$, $<1/100$), поодинокі ($>1/10000$, $<1/1000$), рідкісні ($<1/10000$), включаючи одиничні випадки.

З боку кровоносної та лімфатичної систем

Нечасті: аномальна кровоточивість, переважно шкіри та підшкірних тканин (включаючи екхімози та гінекологічні кровотечі).

Рідкісні: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи

Рідкісні: тяжкі і потенційно летальні алергічні реакції (включаючи анафілактоїдні реакції та ангіоневротичний набряк).

З боку ендокринної системи

Рідкісні: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ).

Метаболічні порушення і порушення харчування

Часті: підвищення концентрацій холестерину, зниження апетиту.

Нечасті: порушення глікемічного контролю зафіксовано у пацієнтів із цукровим діабетом (див. розділ «Особливості застосування»).

Поодинокі: гіпонатріємія.

Про гіпонатріємію повідомлялося в основному у пацієнтів літнього віку, іноді вона зумовлена СНСАДГ.

Психічні розлади

Часті: сонливість, безсоння, ажитація, аномальні сни (у т.ч. нічні жахливі сновидіння).

Нечасті: сплутаність свідомості, галюцинації.

Поодинокі: маніакальні реакції, неспокій, деперсоналізація, панічні атаки, акатизія (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: суїцидальні ідеї, суїцидальна поведінка, агресія*, бруксизм.

*Зафіксовані випадки агресії у постмаркетинговий період.

Повідомляли про випадки суїцидальних ідей та суїцидальної поведінки під час терапії пароксетином або невдовзі після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Ці симптоми можуть бути також зумовлені основною хворобою.

З боку нервової системи

Часті: запаморочення, тремор, головний біль, порушення концентрації.

Нечасті: екстрапірамідні розлади.

Поодинокі: судоми, синдром неспокійних ніг.

Рідкісні: серотоніновий синдром (можливі симптоми: ажитація, сплутаність свідомості, підвищена пітливість, галюцинації, гіперрефлексія, міоклонус, озноб, тахікардія і тремор).

Повідомлялося про екстрапірамідні розлади, включаючи орофасціальну дистонію, у пацієнтів з руховими розладами або у тих, хто приймає нейролептики.

З боку органів зору

Часті: нечіткість зору.

Нечасті: мідріаз (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідкісні: гостра глаукома.

З боку органів слуху та лабіринту

Частота невідома: дзвін у вухах.

З боку серця

Нечасті: синусова тахікардія.

Поодинокі: брадикардія.

З боку судин

Нечасті: транзиторні підвищення або зниження артеріального тиску, постуральна гіпотензія.

Повідомляли про транзиторні підвищення або зниження артеріального тиску після лікування пароксетином, зазвичай у пацієнтів з попередньою гіпертензією або тривожністю.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння

Часті: позіхання.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часті: нудота.

Часті: запор, діарея, блювання, сухість у роті.

Рідкісні: шлунково-кишкова кровотеча.

Частота невідома: мікроскопічний коліт.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів

Поодинокі: підвищення активності печінкових ферментів.

Рідкісні: розлади з боку печінки (такі як гепатит, інколи з жовтяницею та/або печінковою недостатністю).

Є повідомлення про підвищення рівня печінкових ферментів. Також дуже рідко у постмаркетинговому періоді 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.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часті: підвищена пітливість.

Нечасті: шкірні висипання, свербіж.

Рідкісні: тяжкі шкірні небажані реакції (включаючи мультиформну еритему, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз), кропив'янка, реакції фоточутливості.

З боку сечовидільної системи

Нечасті: затримка сечі, нетримання сечі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Дуже часті: статева дисфункція.

Поодинокі: гіперпролактинемія/галакторея, менструальні порушення (включаючи менорагії, метрорагії, аменореї, відстрочені та нерегулярні менструації).

Рідкісні: пріапізм.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

Поодинокі: артралгія, міалгія.

Епідеміологічні дослідження, проведені переважно серед пацієнтів віком від 50 років, свідчать про підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, які отримують СІЗЗС та ТЦА. Механізм, що призводить до цього ризику, невідомий.

Загальні розлади та порушення в місці введення

Часті: астения, збільшення маси тіла.

Рідкісні: периферичні набряки.

Симптоми відміни при припиненні прийому лікарського засобу

Часті: запаморочення, сенсорні порушення, порушення сну, тривожність, головний біль.

Нечасті: ажитація, нудота, тремор, сплутаність свідомості, підвищена пітливість, емоційна нестабільність, порушення зору, відчуття серцебиття, діарея, дратівливість.

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, схожі на електрошок та дзвін у вухах), порушення сну (включаючи інтенсивні сновидіння), ажитація або тривожність, нудота, тремор, сплутаність свідомості, підвищена пітливість, головний біль, діарея, посилене серцебиття, емоційна нестабільність, збудженість, розлади зору. У більшості пацієнтів ці симптоми є легкого або помірного ступеня та минають без лікування, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими та/або тривалими. Особливої групи ризику з виникнення цих симптомів не існує, тому у разі необхідності відміни лікування пароксетином дозу слід зменшувати поступово (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Побічні дії, отримані при проведенні клінічних досліджень щодо застосування препарату дітям

Були отримані дані про такі побічні реакції: посилення суїцидальної поведінки (включаючи спроби самогубства та суїцидальні думки), заподіяння собі шкоди та підвищена ворожість. Суїцидальні думки та спроби самогубства спостерігалися головним чином у клінічних дослідженнях при лікуванні підлітків із великим депресивним розладом. Підвищена ворожість спостерігалася переважно у дітей з obsесивно-компульсивними розладами, особливо у дітей віком до 12 років. Додаткові побічні реакції: зменшення апетиту, тремор, підвищена пітливість, гіперкінезія, ажитація, емоційна лабільність (включаючи плач і зміни настрою), кровотечі, головним чином на шкірі та слизових оболонках.

При зменшенні дози або після відміни препарату спостерігалися такі симптоми: емоційна лабільність (включаючи плач, зміни настрою, заподіяння собі шкоди, суїцидальні думки і спроби самогубства), нервозність, запаморочення, нудота та біль у животі (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль за співвідношенням користь/ризик для лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи повідомлень.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C.

Препарат зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, 3 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.