

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПАРОКСЕТИН

Регистрационный номер: ЛП-004697

Торговое наименование препарата: Пароксетин

Международное непатентованное наименование: пароксетин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:	20 мг	30 мг
<b> Действующее вещество:</b>		
Пароксетин гидрохлорид гемидрат в пересчете на пароксетин основание	-22,80 мг	-34,20 мг
	-20,00 мг	-30,00 мг
<b> Вспомогательные вещества:</b>		
Кальция гидрофосфата дигидрат	-317,75 мг	-306,35 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия (примогель)	-5,95 мг	-5,95 мг
Магния стеарат	-3,50 мг	-3,50 мг
<b>Масса ядра таблетки</b>	-350,00 мг	-350,00 мг

**Состав оболочки таблетки:**

Готовая система пленочного покрытия VIVASOAT®	PA-1P-000	PA-3P-255
	-10,00 мг	-10,00 мг
	-3,90 мг	-3,90 мг
	-3,00 мг	-3,20 мг
	-1,50 мг	-1,50 мг
	-1,00 мг	-0,79 мг
	-0,60 мг	-0,60 мг
	-0,01 мг	-0,01 мг
<b>Номинальная масса таблетки</b>	-360,000 мг	-360,000 мг

[гипрометеллоза (ПМЦ) 6 (Е 464)	
титана диоксид (Е 171)	
полидекстроза (Е 1200)	
тальк (Е 553b)	
полиэтиленгликоль (ПЭГ) 3350	
Краситель железа оксид красный (Е172)	

Фармакологическая группа: антидепрессант.

Код АТХ: N06AB05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Пароксетин – мощный и селективный ингибитор захвата 5-гидрокси-триптамина (5-НТ, серотонина).

Принято считать, что его антидепрессантная активность и эффективность при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и панического расстройства обусловлена специфическим угнетением обратного захвата серотонина нейронами головного мозга.

Химическое строение пароксетина отличается от трициклических, тетрациклических и других известных антидепрессантов.

Пароксетин обладает низким аффинитетом к мускариновым холинэргическим рецепторам; исследования на животных показали, что он обладает лишь слабыми антихолинэргическими свойствами.

В подтверждение избирательности действия пароксетина, исследования *in vitro* показали, что в отличие от трициклических антидепрессантов, он имеет низкое сродство к α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, β-адренорецепторам, а также к дофаминовым (D<sub>1</sub>), 5-НТ-подобным, 5-НТ<sub>2</sub>, и гистаминовым (H<sub>1</sub>) рецепторам. Это подтверждается результатами исследований *in vivo*, которые продемонстрировали отсутствие у пароксетина способности угнетать центральную нервною систему (ЦНС) и вызывать артериальную гипотензию.

Фармакодинамические эффекты

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

Как и другие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, пароксетин вызывает симптомы чрезмерной стимуляции 5-НТ-рецепторов при введении животным, которые ранее получали ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) или триптофан. Исследования поведения и ЭЭГ показали, что пароксетин вызывает слабые активирующие эффекты в дозах, превышающих требуемые для ингибирования обратного захвата серотонина. По своей природе его активирующие свойства не являются амфетаминоподобными.

Исследования на животных показали, что пароксетин не влияет на сердечно-сосудистую систему (ССС). Пароксетин не вызывает клинически значимых изменений артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ЭКГ у здоровых лиц.

В отличие от антидепрессантов, которые ингибируют обратный захват норадреналина, пароксетин намного слабее подавляет антигипертензивные эффекты гуанетидина.

Фармакокинетика

Всасывание

Пароксетин хорошо всасывается после приема внутрь и подвергается метаболизму первого прохождения через печень.

Вследствие метаболизма первого прохождения в системный кровоток поступает меньшее количество пароксетина, чем то, которое абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По мере увеличения количества пароксетина в организме при однократном приеме больших доз или при многократном приеме обычных доз происходит частичное насыщение метаболического пути первого прохождения и уменьшается клиренс пароксетина из плазмы. Это приводит к непропорциональному повышению концентрации пароксетина в плазме; поэтому параметры его фармакокинетики непостоянны, следствием чего является нелинейная кинетика. Тем не менее, нелинейность кинетики выражена незначительно и наблюдается только у пациентов, у которых на фоне приема низких доз препарата в плазме крови достигаются низкие концентрации пароксетина.

Равновесная концентрация в плазме достигается через 7-14 дней после начала лечения пароксетином; его фармакокинетические параметры, как правило, не изменяются при длительной терапии.

Распределение

Пароксетин широко распределяется в тканях, и фармакокинетические расчеты показывают, что в плазме остается лишь 1 % всего количества пароксетина, присутствующего в организме.

В терапевтических концентрациях примерно 95 % находящегося в плазме крови пароксетина связано с белками.

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

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

Метаболизм

Основные метаболиты пароксетина представляют собой полярные и конъюгированные продукты окисления и метилирования, которые быстро выводятся из организма, обладая слабой фармакологической активностью и не влияют на его терапевтическое действие. При метаболизме пароксетина не нарушается обусловленный его действием селективный захват 5-НТ нейронами.

Выделение

Выделение неизменного пароксетина с мочой обычно составляет менее 2 % от принятой дозы, в то время как экскреция метаболитов составляет около 64 % от дозы. С мочой экскретируется около 36 % вероятия попадав в него с желчью; экскреция с калом неизменного пароксетина составляет менее 1 % от дозы. Таким образом, элиминация пароксетина происходит главным образом путем метаболизма.

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

Период полувыведения варьирует, но обычно составляет около 1 суток (16-24 ч).

Показания к применению

Депрессия

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

При лечении депрессивных расстройств пароксетин обладает примерно такой же эффективностью, как и трициклические антидепрессанты. Имеются данные о том, что пароксетин может давать хорошие результаты у пациентов, у которых стандартная терапия антидепрессантами оказалась неэффективной.

Прием пароксетина по утрам не оказывает неблагоприятного влияния на качество и продолжительность сна. Кроме того, по мере проявления эффекта лечения пароксетином сон может улучшаться.

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

Результаты исследований, в которых пациенты принимали пароксетин на протяжении до 1 года, показали, что препарат эффективно предотвращает рецидивы депрессии.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Пароксетин эффективен при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), в том числе и в качестве средства поддерживающей и профилактической терапии. Кроме того, пароксетин эффективно предотвращает рецидивы ОКР.

Паническое расстройство

Пароксетин эффективен при лечении панического расстройства с агорафобией и без нее, в том числе и в качестве средства поддерживающей и профилактической терапии. Установлено, что при лечении панического расстройства комбинация пароксетина и когнитивно-поведенческой терапии значительно эффективнее, чем изолированное применение когнитивно-поведенческой терапии.

Кроме того, пароксетин эффективно предотвращает рецидивы панического расстройства.

Социальная фобия

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

Генерализованное тревожное расстройство

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

Посттравматическое стрессовое расстройство

Пароксетин эффективен при лечении посттравматического стрессового расстройства.

Противопоказания

гиперчувствительность к любому из компонентов препарата (то есть к пароксетину или какому-либо из вспомогательных веществ – см раздел «Состав»);

одновременный прием с ингибиторами МАО (см раздел «Лекарственные взаимодействия»); в исключительных случаях линезолид (антибиотик, являющийся обратным селективным ингибитором МАО) допускается комбинировать с пароксетином при условии, что приемлемые альтернативы лечения линезолидом недоступны и потенциальная польза применения линезолида превосходит риск развития серотонинового синдрома или злокачественного нейролептического синдрома как реакции у определенного пациента.

Оснащение для тщательного наблюдения за симптомами серотонинового синдрома и мониторинга артериального давления должно быть доступно. Лечение пароксетином допускается:

а) через 2 недели после прекращения лечения необратимыми ингибиторами МАО;

б) не менее чем через 24 часа после прекращения лечения обратимыми ингибиторами МАО (моклобедин, линезолид, метилениновый синий);

в) должно пройти не менее 1 недели между отменой пароксетина и началом терапии любым ингибитором МАО;

г) одновременный прием тиоридазина. Пароксетин не следует применять в комбинации с тиоридазином, поскольку, как и другие препараты, угнетающие активность печеночного изофермента СYP2D6, пароксетин может повышать концентрации тиоридазина в плазме, что может привести к удлинению интервала QT и связанной с этим желудочковой аритмии типа «пируэт» (torsades de pointes), потенциально угрожающей жизни, и внезапной смерти;

д) одновременное применение с пимозидом. Пароксетин не следует применять в комбинации с пимозидом, так как пароксетин может повышать концентрацию пимозидов в плазме, что может привести к удлинению интервала QT и тяжелым аритмиям, включая аритмию типа «пируэт».

е) в связи с содержанием лактозы препарат не должен применяться у пациентов с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией; непереносимости и период грудного вскармливания;

ж) применение у детей и подростков младше 18 лет. Контролируемые клинические исследования пароксетина при лечении депрессии у детей и подростков не доказали его эффективности, поэтому

препарат не показан для лечения указанной возрастной группы. Безопасность и эффективность пароксетина не изучалась при применении у пациентов младшей возрастной категории (младше 7 лет).

**С осторожностью**

Печеночная недостаточность; почечная недостаточность; закрытоугольная глаукома; гиперплазия предстательной железы; мания; патология сердца (аритмия, острый инфаркт миокарда); эпилепсия; судорожные состояния; назначение электроимпульсной терапии; прием препаратов, повышающих риск кровотечения; наличие факторов риска повышенной кровоточивости и заболевания, повышающего риск кровотечения; пожилой возраст.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Фертильность

По данным исследований на животных пароксетин может влиять на качественные характеристики спермы.

Данные исследований человеческого материала *in vitro* могут указывать на некоторое влияние на качественные характеристики спермы, однако в сообщении о случаях применения у человека некоторых селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС (включая пароксетин)) было показано, что влияние на качественные характеристики спермы оказалось обратным.

До настоящего времени не наблюдалось влияния на фертильность человека.

Беременность

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

Эпидемиологические исследования исходов беременности при приеме антидепрессантов в первом триместре выявили увеличение риска врожденных аномалий, в частности, ССС (например, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки), связанных с приемом пароксетина. По имеющимся данным встречаемость дефектов ССС при применении пароксетина во время беременности приблизительно равна 1/50, тогда как ожидаемая встречаемость таких дефектов в общей популяции приблизительно равна 1/100 новорожденных.

При назначении пароксетина необходимо рассмотреть возможность альтернативного лечения беременности и планировать беременность женщин. Пароксетин следует назначать только в случае, если потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск. Если будет принято решение о прекращении лечения пароксетином при беременности, врач должен сделать рекомендациям разделов «Способ применения и дозы» «Отмена пароксетина» и «Собые действия».

«Систомы, наблюдаемые при прекращении лечения пароксетином у взрослых».

Есть сообщения о преждевременных родах у женщин, которые получали во время беременности пароксетин или другие СИОЗС, однако причинно-следственная связь между приемом этих препаратов и преждевременных родах не установлена. Необходимо наблюдать за состоянием здоровья тех новорожденных, матери которых принимали пароксетин на поздних сроках беременности, поскольку имеются сообщения об осложнениях у новорожденных, подвергавшихся воздействию пароксетина или других СИОЗС в третьем триместре беременности. Однако причинно-следственная связь между упомянутыми осложнениями и этой медикаментозной терапией не подтверждена.

Описанные клинические осложнения включали: респираторный дистресс-синдром, цианоз, апноэ, судорожные припадки, нестабильность температуры, трудности с кормлением, рвоту, гипогликемию, артериальную гипертензию, артериальную гипотензию, гиперрефлексию, тремор, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, раздражительность, летаргия, постоянный плач и сонливость. В некоторых сообщениях данные симптомы были описаны как неонатальные проявления синдрома «котенка».

В большинстве случаев описанные осложнения возникали сразу после родов или вскоре после них (< 24 ч). По данным эпидемиологических исследований при приеме СИОЗС (включая пароксетин) во время беременности, особенно на поздних сроках, сопряжен с увеличением риска развития персистирующей легочной гипертензии у новорожденных. Повышенный риск наблюдается у детей, рожденных от матерей, принимавших СИОЗС на поздних сроках беременности, и в 4-5 раз превышает наблюдаемый в общей популяции (1-2 на 1000 случаев беременности).

Результаты исследований на животных показали репродуктивную токсичность препарата, но проводились исследования в отношении беременности, развития эмбриона и плода, родом или постнатального развития показано не было.

Период грудного вскармливания

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

**Способ применения и дозы**

Пароксетин рекомендуется принимать 1 раз в сутки утром во время еды. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. Нанесенная ртуть азурелет, при необходимости, делить таблетку пополам для получения дозы 10 мг.

Депрессия

Рекомендуемая доза – 20 мг/сут; при необходимости в зависимости от клинического ответа возможно постепенное увеличение дозы на 10 мг/сут (с интервалом не менее 1 недели) до максимальной дозы 50 мг/сут. Как и при лечении любыми антидепрессантами, следует оценивать эффективность терапии и, при необходимости, корректировать дозу пароксетина через 2-3 недели после начала лечения и в дальнейшем в зависимости от клинических показаний.

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

**Обсессивно-компульсивное расстройство**

Рекомендуемая доза – 40 мг/сут. Лечение начинают с дозы 20 мг/сут, которую можно повышать на 10 мг/сут (с интервалом не менее 1 недели). Максимальная суточная доза – 60 мг. Необходимо соблюдать адекватную длительность терапии (несколько месяцев и дольше).

**Паническое расстройство**

Рекомендуемая доза – 40 мг/сут. Начальная доза – 10 мг/сут (для снижения возможного риска развития обострения панической симптоматики, которая может возникать в начале лечения любыми антидепрессантами), с последующим ежедневным увеличением на 10 мг/сут в зависимости от клинического ответа. При необходимости, доза может быть увеличена до 60 мг/сут. Необходимо соблюдать адекватную длительность терапии (до нескольких месяцев и дольше).

**Социальная фобия**

Рекомендуемая доза составляет 20 мг/сут. При необходимости, доза может быть увеличена на 10 мг/сут (с интервалом не менее 1 недели) в зависимости от клинического ответа. Максимальная суточная доза – 50 мг.

**Генерализованное тревожное расстройство**

Рекомендуемая доза – 20 мг/сут. При необходимости, доза может быть увеличена на 10 мг/сут (с интервалом не менее 1 недели) в зависимости от клинического ответа. Максимальная суточная доза – 50 мг.

**Посттравматическое стрессовое расстройство**

Рекомендуемая доза – 20 мг/сут. При необходимости, доза может быть увеличена на 10 мг/сут (с интервалом не менее 1 недели) в зависимости от клинического ответа. Максимальная суточная доза – 50 мг.

**Общая информация**

**Отмена пароксетина**

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

Может быть рекомендована следующая схема отмены: снижение суточной дозы на 10 мг в неделю; после достижения дозы 20 мг/сут пациентам продолжать принимать эту дозу в течение 1 недели; и лишь после этого препарат отменяют полностью. Если симптомы отмены развиваются во время снижения дозы или после отмены препарата, целесообразно возобновить прием ранее назначенной дозы. В последующем врач может продолжить снижение дозы, но более медленно.

**Собые группы пациентов**

**Пожилые пациенты**

У пожилых пациентов концентрация пароксетина в плазме крови может быть повышена, однако диапазон его концентраций в плазме совпадает с таковым у более молодых пациентов. У данной категории пациентов терапия следует начинать с дозы, рекомендуемой для взрослых, которая может быть повышена до 40 мг/сут.

**Пациенты с нарушением функции почек или печени**

Концентрация пароксетина в плазме крови у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и у пациентов с нарушением функции печени. Таким пациентам следует назначать дозу препарата, находящуюся в нижней части диапазона терапевтических доз.

**Дети и подростки (младше 18 лет)**

Применение пароксетина у детей и подростков (младше 18 лет) противопоказано.

**Побочное действие**

Частота и интенсивность некоторых перечисленных ниже нежелательных реакций пароксетина могут уменьшаться по мере продолжения лечения, и такие реакции обычно не требуют отмены препарата. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системами органов и частотой встречаемости.

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ):

<b>Очень частые</b>	-1/10 назначений	(≥ 10 %)
<b>Частые</b>	-1/100 назначений	(≥ 1 %, но < 10 %)
<b>Нечастые</b>	-1/1000 назначений	(≥ 0,1 %, но < 1 %)
<b>Очень редкие</b>	-менее 1/10000 назначений	(< 0,01 %)

**Частота неизвестна** – не может быть оценена по имеющимся в наличии данным

Встречаемость частых и нечастых нежелательных реакций была определена на основании обобщенных данных о безопасности препарата у более чем 8000 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, ее рассчитывали по разнице между частотой нежелательных реакций в группе пароксетина и в группе плацебо. Встречаемость редких и очень редких нежелательных реакций определяли на основании постмаркетинговых данных, и она касается скорее частоты сообщений о таких реакциях, чем истинной частоты самих реакций.

**Со стороны крови и лимфатической системы:** нечасто – патологическое кроветечение, преимущественно кровоизлияние в кожу и слизистые оболочки (в том числе – эжхимоз); **очень редко** – тромбоцитопения.

**Со стороны иммунной системы:** **очень редко** – аллергические реакции (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек).

**Со стороны эндокринной системы:** **очень редко** – синдром нарушения секреции антидиуретического гормона (АДГ).

**Со стороны обмена веществ и питания:** часто – снижение аппетита, повышение концентрации холестерина; **редко** – гипонатриемия (преимущественно у пожилых пациентов; может быть обусловлена синдромом нарушения секреции АДГ).

**Нарушения сна:** часто – сонливость, бессонница, ажитация, необычные сновидения (включая кошмарные сновидения); **нечасто** – спутанность сознания, галлюцинации; **редко** – маниакальные реакции, тревога, деперсонализация, панические атаки; **частота неизвестна** – суицидальные мысли, суицидальное поведение (зарегистрировано во время лечения пароксетином или в ранние сроки после прекращения лечения; данные симптомы могут быть обусловлены основным заболеванием).

**Со стороны нервной системы:** часто – головокружение, головная боль, нарушение концентрации внимания; **нечасто** – экстрапирамидные расстройства; **редко** – судороги, синдром беспокойных ног; **очень редко** – серотониновый синдром (симптомы могут включать ажитацию, спутанность сознания, усиленное потовыделение, галлюцинации, гиперрефлексию, миоклонус, тахикардию с дрожью и тремор); у пациентов с нарушением двигательных функций или принимающих нейротоксины иногда наблюдалась рвотная экстрапирамидная симптоматика, включая орфографическое дистонии.

**Со стороны органа зрения:** часто – нечеткость зрения; **нечасто** – миалгия; **очень редко** – острая глаукома.

**Со стороны органа слуха и равновесия:** частота неизвестна – шум в ушах.

**Со стороны ССС:** нечасто – синусовая тахикардия, постуральная гипотония, кратковременное повышение и снижение АД (зарегистрировано после лечения пароксетином, как правило, у пациентов с предшествующей гипертензией или тревогой); **редко** – брадикардия.

**Со стороны дыхательной системы:** часто – зевота.

**Со стороны ЖКТ:** **очень часто** – тошнота; **часто** – запор, диарея, рвота, сухость во рту; **очень редко** – желудочно-кишечное кровотечение.

**Со стороны печени и желчевыводящих путей:** **редко** – повышение активности печеночных ферментов; **очень редко** – гепатит, иногда сопровождающийся желтухой и/или печеночной недостаточностью.



гетью. Постеризированные сообщения о нежелательных реакциях со стороны печени (таких как гепатит, иногда сопровождающийся желтухой и/или печеночной недостаточностью) очень редки. Вопрос о целесообразности прекращения лечения пароксетинем необходимо решать в тех случаях, когда имеет место длительное повышение показателей функциональных печеночных проб.

**Со стороны кожи и подкожных тканей:** часто – повышенное потоотделение; нечасто – кожные высыпания, зуд, очень редко – реакции фоточувствительности, тяжелые кожные реакции (включая полиморфную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), крапивница. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** нечасто – задержка мочеиспускания, набухание члена. **Со стороны респираторной системы и голосовых связок:** очень часто – сексуальная дисфункция; редко – гипертрофия миндалин, галакторрея, нарушение менструального цикла (в том числе меноррагия, метроррагия и аменорея); очень редко – припадки.

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:** редко – арталгия, миалгия. Эпидемиологическое исследование, в основном, проведенное у пациентов в возрасте 50 лет и старше, показали повышенный риск переломов костей у пациентов, получающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к этому риску, неизвестен.

**Прочие:** часто – астения, увеличение массы тела; очень редко – периферические отеки. **Симптомы, возникающие при прекращении лечения пароксетинем:** часто – головокружение, сенсорные нарушения, нарушения сна, тревога, головная боль; нечасто – ажитация, тошнота, тремор, спутанность сознания, повышенное потоотделение, диарея, раздражительность. Резкое прекращение приема препарата вызывает синдром «отмены». Как и при отмене многих психотропных лекарственных средств, прекращение лечения пароксетинем (особенно резкое) может вызвать такие симптомы, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение зуда/электрического тока и шум в ушах), нарушения сна (включая яркие сны), ажитация или тревога, тошнота, головная боль, тремор, спутанность сознания, диарея, повышенное потоотделение, ощущение сердцебиения, эмоциональная лабильность, раздражительность, зрительные нарушения. У большинства пациентов эти симптомы являются легкими или умеренно выраженными и проходят самопроизвольно. Неизвестно ни одной группе пациентов, которая подвергалась бы повышенному риску возникновения таких симптомов; поэтому, если в лечении пароксетинем более нет необходимости, его дозу нужно снижать медленно до полной отмены препарата.

**Нежелательные явления, наблюдавшиеся в клинических исследованиях у детей**  
Наблюдались следующие нежелательные реакции: эмоциональная лабильность (включая причинение вреда самому себе, суицидальные мысли, суицидальные попытки, плаксивость и колебания настроения), кровотечение, враждебность, снижение аппетита, тремор, повышенное потоотделение, гиперпигментация и ажитация. Суицидальные мысли и суицидальные попытки в основном наблюдались в клинических исследованиях у подростков с большим депрессивным расстройством. Враждебность отмечалась у детей с обсессивно-компульсивным расстройством, в особенности у детей младше 12 лет. В клинических исследованиях постепенное уменьшение суточной дозы (суточную дозу уменьшали на 10 мг в день с интервалом в одну неделю до дозы 10 мг в день в течение одной недели) вызвало симптомы «отмены» пароксетина (эмоциональная лабильность, нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе), которые регистрировались как минимум у 2% пациентов в форме снижения дозы пароксетина или после его полной отмены и встречались как минимум в 2 раза чаще, чем в группе плацебо.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

**Передозировка**  
**Симптомы**  
Имеющаяся информация о передозировке пароксетина свидетельствует о его широком диапазоне безопасности. При передозировке пароксетина помимо симптомов, описанных в разделе «Побочное действие», наблюдаются лихорадка, изменения АЭ, непроизвольные мышечные сокращения, тревога и тахикардия.

Состояние пациентов обычно нормализовалось без серьезных последствий даже при разовом приеме дозы до 2000 мг. В ряде сообщений описаны такие симптомы, как кома и изменения ЭКГ, случаи смерти были очень редки, обычно в тех ситуациях, когда пациенты принимали пароксетин вместе с другими психотропными препаратами или с алкоголем.

**Лечение**  
Специфического антагониста пароксетина не существует. Лечение должно состоять из общих мер, применяемых при передозировке любых антидепрессантов. Показания поддерживающая терапия и частый мониторинг основных физиологических показателей. Лечение пациента должно проводиться в соответствии с клинической картиной либо в соответствии с рекомендациями национального токсикологического центра.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**  
**Серотонинергические препараты**  
Применение пароксетина, как и других препаратов группы СИОЗС, одновременно с серотонинергическими препаратами (включая L-триптофан, триптаны, триамол, препараты группы СИОЗС, фенантин, соли лития и растительные средства, содержащие вредоносный прокарбамин) может вызвать эффекты, связанные с 5-HT (серотониновым синдромом), необходимо соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг.

Одновременное применение пароксетина с ингибиторами MAO (включая линезолид - антибиотик, трансформирующий в неселективный ингибитор MAO, и метилениловый синий) противопоказано. **Парацетамол**  
В исследовании возможности совместного применения пароксетина и парацетамола в однократной низкой дозе (2 мг) было зарегистрировано повышение уровня парацетамола. Данный факт объясняется известным свойством пароксетина угнетать систему CYP2D6. Вследствие узкого терапевтического индекса парацетамола и его известной способности удлинять интервал QT, одновременное применение парацетамола и пароксетина противопоказано.

**Ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов**  
Метаболизм и фармакокинетика пароксетина могут изменяться под влиянием индукции или ингибирования ферментов, которые участвуют в метаболизме лекарственных препаратов. При применении пароксетина одновременно с ингибиторами ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, следует оценить целесообразность использования дозы пароксетина, находящейся в нижней части диапазона терапевтических доз. Начально дозу корректировать не нужно, если его применяют одновременно с препаратом, который является известным индуктором ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств (например, карбамазепин, рифампин, фенитоин/барбитал, фенитин). Любая последующая коррективная доза пароксетина должна

определяться его клиническими эффектами (переносимость и эффективность). **Фосампренавир/ритонавир**  
Совместное применение фосампренавира/ритонавира с пароксетинем приводило к значительному снижению концентрации пароксетина в плазме крови. Концентрации фосампренавира/ритонавира в плазме крови при одновременном применении с пароксетинем были сходны с контрольными значениями из других исследований, что указывает на отсутствие существенного влияния пароксетина на метаболизм фосампренавира/ритонавира. Данные о влиянии долгосрочного совместного применения пароксетина с фосампренавири/ритонавири отсутствуют.

Любая последующая корректировка дозы пароксетина должна определяться его клиническими эффектами (переносимость и эффективность). **Проклоидин**  
Ежедневный прием пароксетина значимо повышает концентрацию проклоидина в плазме крови. При возникновении антихолинергических эффектов дозу проклоидина следует снизить.

**Противосудорожные препараты**  
Одновременное применение пароксетина и противосудорожных препаратов (карбамазепин, фенитоин, вальпроат натрия) не влияет на их фармакокинетический и фармакодинамический профили у пациентов с эпилепсией.

**Мирелаксанты**  
Препараты группы СИОЗС могут уменьшать активность холинэстеразы плазмы крови, что приводит к увеличению продолжительности нервно-мышечного блокирующего действия миэкуририя и сукампиона. **Способность пароксетина угнетать фермент CYP2D6**  
Как и другие антидепрессанты, включая препараты группы СИОЗС, пароксетин угнетает печеночный фермент CYP2D6, относящийся к системе цитохрома P450. Угнетение фермента CYP2D6 может приводить к повышению концентраций в плазме крови одновременно используемых препаратов, которые метаболизируются этим ферментом. К таким препаратам относятся некоторые трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин, норитриптилин, имипрамин и дезипрамин), нейролетичный фенотиазинового ряда (перфеназин и тиоридазин), рisperидол, атомоксетин, некоторые антиаритмические средства класса I C (например, пропафенон и флекаинид) и метопролол. Не рекомендуется применять пароксетин в сочетании с метопрололом при сердечной недостаточности, вследствие узкого терапевтического индекса метопролола при данном показании к применению. Пароксетин не следует назначать в комбинации с **тиоридазин**, поскольку, как и другие препараты, угнетающие активность печеночного фермента CYP2D6, пароксетин может повышать концентрацию тиоридазина в плазме, что может привести к удлинению интервала QT и связанной с этим аритмии «пируэт» и внезапной смерти.

Способность пароксетина угнетать фермент CYP2D6 может привести к снижению концентрации эноксифана в плазме крови, и как следствие, снизить эффективность тамоксифена. **Способность пароксетина угнетать фермент CYP3A4**  
Исследование *in vivo* при одновременном применении в условиях равновесия пароксетина и терфенадина, который является субстратом изофермента CYP3A4, показало, что пароксетин не влияет на фармакокинетику терфенадина. В сходном исследовании взаимодействия *in vivo* не обнаружено влияния пароксетина на фармакокинетику алпразолама, и наоборот. Не ожидается негативного влияния на пациента от одновременного применения пароксетина с терфенадином, алпразолом и другими препаратами, которые служат субстратом изофермента CYP3A4.

**Препараты, влияющие на pH желудка**  
Клинические исследования показали, что абсорбция и фармакокинетика пароксетина не зависят или практически не зависят (т.е., существующая зависимость не требует изменения дозы) от приема пищи, антацидов, дигоксина, пропранолола, алкоголя (хотя пароксетин не усиливает негативное влияние алкоголя на психотропные функции, тем не менее, не рекомендуется одновременно принимать пароксетин и алкоголь). **Пероральные антикоагулянты**  
Возможно проявление фармакодинамического взаимодействия между пароксетинем и пероральными антикоагулянтами. Одновременное применение пароксетина и пероральных антикоагулянтов может вызвать повышение активности антикоагулянтов и риск кровотечения. Следовательно, пароксетин следует с осторожностью применять для лечения пациентов, получающих пероральные антикоагулянты.

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота и другие антиагрегантные препараты**  
Возможно проявление фармакодинамического взаимодействия между пароксетинем и НПВП/ацетилсалициловой кислотой. Одновременное применение пароксетина и НПВП/ацетилсалициловой кислоты может повысить риск кровотечения. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, получающих препараты группы СИОЗС одновременно с пероральными антикоагулянтами, с препаратами, которые воздействуют на функцию тромбоцитов или повышают риск кровотечения (например, античные нейротриптины, такие как клозапин, фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, НПВП, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)), а также при лечении пациентов, имеющих в анамнезе нарушения свертываемости крови или состояния, которые могут вызвать предрасположенность к кровотечениям.

**Общие указания**  
**Дети и подростки (младше 18 лет)**  
Пароксетин не следует применять у детей и подростков младше 18 лет. Лечение антидепрессантами детей и подростков с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени тяжести, рекуррентным депрессивным расстройством и другими психическими заболеваниями сопровождается повышенным риском возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. В клинических исследованиях нежелательные реакции, связанные с суицидальными попытками и суицидальными мыслями, враждебностью (преимущественно агрессия, девиантное поведение и гневливость), чаще наблюдались у детей и подростков, получавших пароксетин, чем у пациентов этой возрастной группы, которые получали плацебо. В настоящее время отсутствуют данные о долгосрочной безопасности пароксетина для детей и подростков, которые касались бы влияния этой препарата на рост, созревание, когнитивное и поведенческое развитие.

**Клиническое ухудшение и суицидальный риск у взрослых**  
Молодые пациенты, особенно с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентным депрессивным расстройством, могут быть подвержены повышенному риску возникновения суицидального поведения во время терапии пароксетинем. Анализ проведенных

плацебо-контролируемых исследований у взрослых, страдающих психическими заболеваниями, свидетельствует об увеличении частоты суицидального поведения у молодых пациентов (в возрасте 18-24 лет) на фоне приема пароксетина по сравнению с группой плацебо (2,19 % и 0,92 %, соответственно), хотя эта разница не считается статистически значимой. У пациентов старших возрастных групп (от 25 до 64 лет и старше 65 лет) увеличения частоты суицидального поведения не наблюдалось. У взрослых всех возрастных групп с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентным депрессивным расстройством наблюдалось статистически значимое увеличение пароксетина с фоновым суицидальным поведением на фоне лечения пароксетинем по сравнению с группой плацебо (встречаемость суицидальных попыток: 0,32 % и 0,05 %, соответственно). Однако большинство из этих случаев на фоне приема пароксетина (8 из 11) было зарегистрировано у молодых пациентов в возрасте от 18 до 30 лет. Данные, полученные в исследованиях у пациентов с большим депрессивным расстройством, могут свидетельствовать об увеличении частоты случаев суицидального поведения у пациентов молодого возраста, которое может сохраняться и у пациентов старше 24 лет, страдающих различными психическими расстройствами. У пациентов с депрессией обострение симптомов этого расстройства и/или появление суицидальных мыслей и суицидального поведения (суицидальность) могут наблюдаться независимо от того, получают ли они антидепрессанты. Этот риск сохраняется до тех пор, пока не будет достигнута выраженная ремиссия. Улучшение состояния пациента может отсутствовать в первые недели лечения и более, и поэтому следует внимательно наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления клинического обострения и суицидальности, особенно в начале курса лечения, а также в периоды изменения доз, будь то их увеличение или уменьшение. Клинический опыт применения всех антидепрессантов показывает, что риск суицида может увеличиваться на ранних стадиях выздоровления.

Другие психические расстройства, для лечения которых используют пароксетин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, эти расстройства могут представлять собой коморбидные состояния, сопутствующие большому депрессивному расстройству. Поэтому при лечении пациентов, страдающих другими психическими нарушениями, следует соблюдать те же меры предосторожности, что и при лечении большого депрессивного расстройства. Наибольшему риску суицидальных мыслей или суицидальных попыток подвергаются пациенты, имеющие в анамнезе суицидальное поведение или суицидальные мысли, пациенты молодого возраста, а также пациенты с выраженными суицидальными мыслями до начала лечения, и поэтому всем им необходимо уделять особое внимание во время лечения. Пациентов (и тех, кто за ними ухаживает) нужно предупредить о необходимости следить за ухудшением их состояния (включая развитие новых симптомов) и/или появлением суицидальных мыслей/суицидального поведения или мыслей о причинении себе вреда во время своего курса лечения, особенно в начале лечения, во время изменения дозы препарата (увеличение и снижение). В случае возникновения этих симптомов необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

Необходимо помнить, что такие симптомы как ажитация, атаксия или магия могут быть связаны с основным заболеванием или являться последствием применяемой терапии. При возникновении симптомов клинического ухудшения (включая развитие новых симптомов) и/или суицидальных мыслей/поведения, особенно при внезапном их появлении, нарастании тяжести проявлений, или в том случае, если они не являются частью предшествующего симптомокомплекса у данного пациента, необходимо пересмотреть режим терапии вплоть до отмены препарата.

**Атаксия**  
В редких случаях лечения пароксетинем или другим препаратом группы СИОЗС сопровождается возникновением атаксии, которая проявляется чувством внутреннего беспокойства и психоомоторного возбуждения, когда пациент не может спокойно сидеть или стоять; при атаксии пациент обычно испытывает субъективный дискомфорт. Вероятность возникновения атаксии наиболее высока в первые несколько недель лечения.

**Серотониновый синдром/злокачественный серотониновый синдром**  
В редких случаях на фоне лечения пароксетинем может возникнуть серотониновый синдром или симптоматика подобная злокачественному нейрореплетическому синдрому, особенно если пароксетин используют в комбинации с другими серотонинергическими препаратами и/или нейрореплетиками. Эти синдромы представляют потенциальную угрозу жизни, и поэтому лечение пароксетинем необходимо прекратить в случае их возникновения (состояния характеризуются группами таких симптомов, как гипертермия, мышечная ригидность, миоклонус, вегетативные расстройства с возможными быстрыми изменениями показателей жизненно важных функций, изменения психического статуса, включающие спутанность сознания, раздражительность, крайне тяжелую ажитацию, прогрессирующую до делирия и комы) и начать поддерживающую симптоматическую терапию. Пароксетин не должен применяться в комбинации с предвестниками серотонина (такими как L-триптофан, окситрипан) в связи с риском развития серотонинергического синдрома.

**Мания и биполярное расстройство**  
Малый депрессивный эпизод может быть начальным проявлением биполярного расстройства. Принято считать (хотя это не доказано контролируемых клинических исследованиями), что лечение такого эпизода одним только антидепрессантом может увеличить вероятность ускоренного развития смешанного/манакалольного эпизода у пациентов, подверженных риску возникновения биполярного расстройства. Перед началом лечения антидепрессантом необходимо провести тщательный скрининг для оценки риска возникновения у данного пациента биполярного расстройства; такой скрининг должен включать сбор детального психиатрического анамнеза, включая данные о наличии в семье случаев суицида, биполярного расстройства и депрессии. Пароксетин не зарегистрирован для лечения депрессивного эпизода в рамках биполярного расстройства. Пароксетин следует принимать с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе манию.

**Сахарный диабет**  
У пациентов с сахарным диабетом лечение препаратами группы СИОЗС может влиять на показатели гликемического контроля. Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов. **Ингибиторы MAO**  
Лечение пароксетинем следует начинать осторожно не ранее чем через 2 недели после прекращения терапии ингибиторами MAO; дозу пароксетина нужно повышать постепенно до достижения оптимального терапевтического эффекта. **Нарушения функции почек или печени**  
Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пароксетинем пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек или пациентов с нарушениями функции печени.

**Эпилепсия**  
Как и другие антидепрессанты, пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов с

эпилепсией. **Судорожные припадки**  
Частота судорожных припадков у пациентов, принимающих пароксетин, составляет менее 0,1 %. В случае возникновения судорожного припадка лечение пароксетинем необходимо прекратить. **Электроокулярная терапия**  
Имеется лишь ограниченный опыт одновременного применения пароксетина и электроокулярной терапии.

**Глаукома**  
Как и другие препараты группы СИОЗС, пароксетин может вызвать миопию, и его необходимо применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой. **Гипонатриемия**  
При лечении пароксетинем гипонатриемия возникает редко и преимущественно у пожилых пациентов и наблюдается после отмены пароксетина.

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

**Заболевания сердца**  
При лечении пациентов с заболеваниями сердца следует соблюдать обычные меры предосторожности. **Симптомы, наблюдаемые при прекращении лечения пароксетинем у взрослых**  
По данным клинических исследований у взрослых встречается нежелательных реакций при отмене пароксетина составляла 30 %, тогда как встречаемость нежелательных реакций в группе плацебо составляла 20 %. Возникновение симптомов «отмены» не означает, что препарат является предметом злоупотребления или вызывает зависимость, как это имеет место в случае с наркотиками и психотропными веществами. Описаны такие симптомы «отмены» как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение удара электрическим током и шум в ушах), нарушения сна (включая яркие сны), ажитация или тревога, тошнота, тремор, спутанность сознания, повышенное потоотделение, головные боли и диарея, ощущение сердцебиения, эмоциональная лабильность, раздражительность и зрительные нарушения. Обычно эти симптомы выражены слабо или умеренно, но у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Обычно они возникают в первые несколько дней после отмены препарата, однако в очень редких случаях возникают у пациентов, которые случайно пропустили прием всего одной дозы. Как правило, эти симптомы проходят спонтанно и исчезают в течение 2 недель, но у некоторых пациентов они могут длиться гораздо дольше (2-3 мес и более). Рекомендуется снизить дозу пароксетина постепенно, на протяжении нескольких недель или месяцев перед его полной отменой, в зависимости от потребностей конкретного пациента.

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

**Тамоксифен**  
Несмотря на исследования показали, что эффективность тамоксифена, оцененная по риску развития рецидива рака молочной железы и летальности, может уменьшаться при совместном применении с пароксетинем в результате необратимого ингибирования изофермента CYP2D6. Риск может возрастать при совместном применении и в течение длительного времени. При применении тамоксифена для лечения и профилактики рака молочной железы следует рассмотреть возможность использования альтернативных антидепрессантов, которые не оказывают ингибирующего воздействия на изофермент CYP2D6 или оказывают его в меньшей степени.

**Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами**  
Клинический опыт применения пароксетина свидетельствует о том, что он не ухудшает когнитивные и психоомоторные функции. Вместе с тем, как и при лечении любыми другими психотропными препаратами, пациенты должны быть особенно осторожными при вождении автомобиля и работе с механизмами.

**Форма выпуска**  
Таблетки, покрытие пленочной оболочкой, 20 мг и 30 мг.  
По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминевой.

3 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. 100, 200, 400 контурных ячейковых упаковок, соответственно с равным количеством инструкций по применению препарата упаковывают в коробки из картона или в ящики из гофрированного картона (для стационаров).

**Условия хранения**  
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.  
Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**  
3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**  
Отпускают по рецепту. **Производитель:**  
Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»  
Производство готовой лекарственной формы:  
г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25, стр. 2  
Выпускающая контроль качества:  
г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25, стр. 1  
**Владелец регистрационного удостоверения/наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителя:**  
Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»  
Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25  
Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10  
http://www.endopharm.ru