

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПАКСИЛ® / PAXIL®

Регистрационный номер: П N016238/01.

Торговое наименование препарата: Паксил® / Paxil®.

Международное непатентованное наименование: пароксетин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Наименование компонентов	Количество, мг
<i>Действующее вещество</i>	
Пароксетина гидрохлорид гемигидрат (в пересчете на пароксетин)	22,8 <p>20,0</p>
<i>Вспомогательные вещества</i>	
Кальция гидрофосфата дигидрат	317,75
Карбоксиметилкрахмал натрия, тип А	5,95
Магния стеарат	3,5
<i>Пленочная оболочка</i>	
Опадрай белый YS-1R-7003 ¹	7,0
Масса таблетки с оболочкой	357,0

¹ – при приготовлении раствора пленочной оболочки Опадрай белый используется вода очищенная, которая удаляется в процессе сушки.

Состав пленочной оболочки:

Цвет	Наименование компонентов	Количество, мг
Белый	Гипромеллоза	4,2
	Титана диоксид	2,2
	Макрогол 400	0,6
	Полисорбат 80	0,1

ОПИСАНИЕ

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «20» на одной стороне таблетки и риской на другой стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антидепрессант.

Код АТХ: N06AB05.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Пароксетин – это мощный и селективный ингибитор обратного захвата 5-гидрокситриптамина (5-НТ, серотонин). Принято считать, что его антидепрессивная активность и эффективность при лечении обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и панического расстройства обусловлена специфическим ингибированием обратного захвата 5-НТ в нейронах головного мозга.

По химическому строению пароксетин отличается от трициклических, тетрациклических и других известных антидепрессантов.

Пароксетин характеризуется низким аффинитетом к мускариновым холинергическим рецепторам, а исследования на животных показали, что он обладает лишь слабыми антихолинергическими свойствами.

В соответствии с таким избирательным действием пароксетина в исследованиях *in vitro* показано, что он, в отличие от трициклических антидепрессантов, характеризуется незначительным аффинитетом к α₁, α₂ и β-адренорецепторам, а также к дофаминовым (D₂), 5-НТ₁-подобным, 5-НТ₂ и гистаминовым (H₁) рецепторам. Отсутствие взаимодействия с постинаптическими рецепторами *in vitro* подтверждает результатами исследований *in vivo*, которые свидетельствуют о том, что пароксетин не угнетает центральную нервную систему (ЦНС) и не вызывает артериальную гипотензию.

Фармакодинамические свойства

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

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

В исследованиях по оценке поведения и ЭЭГ показано, что пароксетин вызывает слабые активирующие эффекты в дозах, превышающих дозы, которые требуются для ингибирования обратного захвата 5-НТ. По своей природе его активирующие свойства не являются «амфетаминоподобными».

В исследованиях на животных показана хорошая переносимость в отношении сердечно-сосудистой системы.

После применения у здоровых лиц пароксетин не вызывает клинически значимые изменения артериального давления, частоты сердечных сокращений и ЭКГ.

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

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь пароксетин хорошо всасывается и подвергается метаболизму первого прохождения. Вследствие метаболизма первого прохождения в системный кровоток поступает меньшее количество пароксетина, чем то, которое абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. По мере увеличения количества пароксетина в организме при однократном приеме больших доз или при многократном приеме обычных доз происходит частичное насыщение метаболического пути первого прохождения и уменьшается клиренс пароксетина из плазмы крови. Это приводит к непропорциональному повышению концентрации пароксетина в плазме крови, поэтому его фармакокинетические параметры непостояны, следствием чего является нелинейная кинетика. Однако нелинейность кинетики обычно выражена незначительно и наблюдается только у тех пациентов, у которых на фоне приема низких доз препарата в плазме крови достигаются низкие концентрации пароксетина. Равновесная системная концентрация достигается через 7–14 дней после начала лечения пароксетином, его фармакокинетические параметры, как правило, не изменяются в ходе длительной терапии.

Распределение

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

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

Не выявлена корреляция между концентрацией пароксетина в плазме крови и его клиническим эффектом (с побочными реакциями и эффективностью).

Метаболизм

Основными метаболитами пароксетина являются полярные и конъюгированные продукты окисления и метилирования, которые легко элиминируются из организма. Ввиду практического отсутствия у этих метаболитов фармакологической активности, их вклад в терапевтические свойства пароксетина маловероятен.

Метаболизм не ограничивает способность пароксетина избирательно действовать в отношении обратного захвата 5–НТ в нейронах.

Выведение

Менее 2 % принятой дозы пароксетина выводится с мочой в неизмененном виде, тогда как экскреция метаболитов достигает 64 % дозы. Около 36 % дозы выводится с калом, вероятно попадая в него с желчью; менее 1 % дозы выводится с калом в неизмененном виде. Таким образом, пароксетин элиминируется почти полностью в результате метаболизма.

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

Период полувыведения пароксетина варьирует, но обычно составляет около 1 суток.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста, пациенты с нарушением функции почек и печени.

У пациентов пожилого возраста, пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью концентрация пароксетина в плазме крови может увеличиваться, однако диапазон его концентраций в плазме крови совпадает с таковым у здоровых взрослых.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Депрессивные эпизоды средней и тяжелой степени тяжести**
- Рекуррентное депрессивное расстройство**

Результаты исследований, в которых пациенты принимали пароксетин до 1 года, свидетельствуют о том, что он эффективно предотвращает рецидивы и возвращение симптомов депрессии.

- Обсессивно-компульсивное расстройство**

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

Согласно данным плацебо-контролируемых исследований эффективность пароксетина при лечении ОКР поддерживалась по крайней мере в течение 1 года. Кроме того, пароксетин эффективно предотвращает рецидивы ОКР.

- Паническое расстройство**

Пароксетин эффективен при лечении панического расстройства с агорафобией и без нее, в том числе в качестве средства поддерживающей и профилактической терапии.

Установлено, что при лечении панического расстройства комбинация пароксетина и когнитивно-поведенческой терапии значимо эффективнее, чем изолированное применение когнитивно-поведенческой терапии.

Согласно данным плацебо-контролируемых исследований эффективность пароксетина при лечении панического расстройства поддерживалась более 1 года. Кроме того, пароксетин эффективно предотвращает рецидивы панического расстройства.

- Социальная фобия**

Пароксетин эффективен при лечении социальной фобии, в том числе в качестве длительной поддерживающей и профилактической терапии. Постоянная эффективность пароксетина при длительном лечении социальной фобии была продемонстрирована в исследовании по предотвращению рецидивов.

- Генерализованное тревожное расстройство**

Пароксетин эффективен при лечении генерализованного тревожного расстройства, в том числе в качестве длительной поддерживающей и профилактической терапии.

Постоянная эффективность пароксетина при длительном лечении генерализованного тревожного расстройства была продемонстрирована в исследовании по предотвращению рецидивов.

- Посттравматическое стрессовое расстройство**

Пароксетин эффективен при лечении посттравматического стрессового расстройства.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к пароксетину и любому другому компоненту, входящему в состав препарата.
- Пароксетин противопоказан в комбинации с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО). В исключительных случаях линезолид (антибиотик, являющийся обратимым неселективным ИМАО) допускается комбинировать с пароксетин при условии, что приемлемые альтернативы лечения линезолидом недоступны, и потенциальная польза применения линезолида превосходит риски развития серотонинового синдрома или злокачественного нейролептического синдрома. Должно быть доступно осажечение пациента. Должно быть доступно осажечение для тщательного наблюдения за симптомами серотонинового синдрома и мониторинга артериального давления.

Лечение пароксетином допускается:

- через 2 недели после прекращения лечения необратимыми ИМАО;
- не менее чем через 24 ч после прекращения лечения обратимыми ИМАО (например, моклобемид, линезолид, метилтиониния хлорид (метилленовый синий));
- должно пройти не менее 1 недели между отменой пароксетина и началом терапии любым ИМАО.
- Пароксетин противопоказан для применения в комбинации с тиаоридазином, поскольку, как и другие препараты, угнетающие активность печеночного изофермента CYP450 2D6, пароксетин может повышать концентрацию тиаоридазина в плазме крови. Применение тиаоридазина может привести к удлинению интервала QTc и развитию связанной с этим явлением желудочковой тахикардии по типу torsades de pointes и внезапной смерти.
- Пароксетин противопоказан в комбинации с пимозидом.
- Дети и подростки младше 18 лет. Контролируемые клинические исследования пароксетина при лечении депрессивных эпизодов средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентного депрессивного расстройства у детей и подростков не доказали его эффективности, поэтому пароксетин не показан для лечения указанной возрастной группы. Безопасность и эффективность пароксетина не изучались при применении у пациентов младшей возрастной категории (младше 7 лет).



ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Фертильность

По данным исследований на животных пароксетин может влиять на качественные характеристики спермы. Данные исследований человеческого материала *in vitro* могут указывать на некоторое влияние на качественные характеристики спермы, однако в сообщениях о случаях применения у человека некоторых препаратов группы СИОЗС (включая пароксетин) показано, что влияние на качественные характеристики спермы являлось обратимым.

До настоящего времени не наблюдалось влияние препарата на фертильность у человека.

Беременность

В исследованиях на животных не выявлены тератогенная или избирательная эмбриотоксическая активность пароксетина.

Эпидемиологические исследования исходов беременности при приеме антидепрессантов в первом триместре свидетельствуют об увеличении риска врожденных аномалий, в частности, сердечно-сосудистой системы (например, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки), связанного с приемом пароксетина. По имеющимся данным частота развития дефектов сердечно-сосудистой системы у новорожденных при применении пароксетина во время беременности приблизительно составляет 1/50 по сравнению с ожидаемой частотой таких дефектов в общей популяции, приблизительно составляющей 1/100 новорожденных.

При назначении пароксетина врачу необходимо рассмотреть возможность альтернативного лечения беременных и планирующих беременность женщин. Пароксетин следует назначать только в случае, если его потенциальная польза превышает возможный риск. Если будет принято решение о прекращении лечения пароксетином при беременности, врач должен следовать рекомендациям разделов «Способ применения и дозы» («Отмена пароксетина») и «Особые указания» («Симптомы, наблюдаемые при прекращении лечения пароксетином у взрослых»). Зарегистрированы сообщения о преждевременных родах у женщин, которые получали во время беременности пароксетин или другие препараты группы СИОЗС, однако причинно-следственная связь между приемом этих препаратов и преждевременными родами не установлена.

Необходимо наблюдать за состоянием здоровья новорожденных, матери которых принимали пароксетин на поздних сроках беременности, поскольку имеются сообщения об осложнениях у новорожденных, связанных с применением пароксетина или других препаратов группы СИОЗС в третьем триместре беременности. Однако причинно-следственная связь между упомянутыми осложнениями и этой лекарственной 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-рефлекторного возбуждения, раздражительность, летаргию, постоянный плач и сонливость. В некоторых сообщениях симптомы были описаны как неонатальные проявления синдрома отмены. В большинстве случаев описанные осложнения возникли сразу после родов или вскоре после них (< 24 ч).

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

Результаты исследований на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности препарата, но прямое неблагоприятное влияние в отношении беременности, развития эмбриона и плода, родов или постнатального развития не установлено.

Период грудного вскармливания

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Паксил® рекомендуется принимать 1 раз в сутки утром во время еды. Таблетки следует глотать, не разжевывая. Нанесенная риска позволяет при необходимости делить таблетку пополам для получения дозы 10 мг.

- Депрессивные эпизоды средней и тяжелой степени тяжести и рекуррентное депрессивное расстройство**

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена с шагом 10 мг в сутки до максимальной дозы 50 мг в сутки в зависимости от клинического ответа. Как и при лечении любыми антидепрессантами, следует оценивать эффективность терапии и при необходимости корректировать дозу Паксила® через 2–3 недели после начала лечения и в дальнейшем в зависимости от клинических показаний.

Пациенты с депрессией должны проходить лечение в течение достаточного периода времени для достижения бессимптомного состояния. Этот период может составлять несколько месяцев.

- Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)**

Рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Лечение пациентов следует начинать с дозы 20 мг в сутки, которую можно еженедельно повышать на 10 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до максимальной дозы 60 мг в сутки.

Пациенты с ОКР должны проходить лечение в течение достаточного периода времени для достижения бессимптомного состояния. Этот период может составлять несколько месяцев.

- Паническое расстройство**

Рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Лечение пациентов следует начинать с дозы 10 мг в сутки, которую можно еженедельно повышать на 10 мг в сутки в зависимости от клинического ответа. При необходимости доза может быть увеличена до максимальной дозы 60 мг в сутки.

Низкая начальная доза рекомендуется для минимизации возможного усиления симптоматики панического расстройства, которая может возникнуть в начале лечения данного расстройства.

Пациенты с паническим расстройством должны проходить лечение в течение достаточного периода времени для достижения бессимптомного состояния. Этот период может составлять несколько месяцев или более.

- Социальная фобия**

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости пациентам, у которых не наблюдается ответ при использовании 20 мг в сутки, доза может быть увеличена с шагом 10 мг в сутки до максимальной дозы 50 мг в сутки в зависимости от клинического ответа.

- Генерализованное тревожное расстройство**

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена с шагом 10 мг в сутки до максимальной дозы 50 мг в сутки в зависимости от клинического ответа.

- Посттравматическое стрессовое расстройство**

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена с шагом 10 мг до максимальной дозы 50 мг в сутки в зависимости от клинического ответа.

Общая информация

Отмена пароксетина

Как и при лечении другими психотропными препаратами, следует избегать резкой отмены Паксила®. Схема постепенного уменьшения дозы, использованная в последних клинических исследованиях, заключалась в снижении суточной дозы на 10 мг в неделю. После достижения дозы 20 мг в сутки пациенты продолжали принимать эту дозу в течение 1 недели, и лишь после этого препарат отменяли полностью. Если симптомы отмены развиваются во время снижения дозы или после отмены препарата, целесообразно возобновить прием ранее назначенной дозы. В последующем врач может продолжить снижение дозы, но более медленное.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация пароксетина в плазме крови может увеличиваться, однако диапазон его концентраций в плазме крови совпадает с таковым у более молодых пациентов.

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

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Концентрация пароксетина в плазме крови увеличивается у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или у пациентов с нарушением функции печени. Поэтому таким пациентам следует назначать дозы препарата, находящиеся на нижней границе диапазона терапевтических доз.

Дети и подростки (младше 18 лет)

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота и выраженность некоторых перечисленных ниже нежелательных реакций пароксетина могут уменьшаться по мере продолжения лечения, и такие реакции обычно не требуют отмены препарата. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100, < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1000, < 1/100), *редко* (≥ 1/10000, < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000), включая отдельные случаи, и *частота неизвестна*. Встречаемость частых и нечастых нежелательных реакций определена на основании обобщенных данных по безопасности препарата, полученных у более 8000 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, показатель рассчитывали по разнице между частотой нежелательных реакций в группе пароксетина и в группе плацебо. Встречаемость редких и очень редких нежелательных реакций определяли на основании пострегистрационных данных, и данный показатель отражает в большей степени частоту сообщений о таких реакциях, чем истинную частоту реакций.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: патологическое кровотечение, преимущественно кровоизлияние в кожу и слизистые оболочки (в том числе, экхимоз).

Очень редко: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: тяжелые аллергические реакции (включая анафилактичные реакции и ангионевротический отек).

Нарушения со стороны эндокринной системы

Очень редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: снижение аппетита, повышение концентрации холестерина.

Редко: гипонатриемия.

Гипонатриемия встречается преимущественно у пожилых пациентов и в ряде случаев обусловлена синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения психики

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

Нечасто: спутанность сознания, галлюцинации.

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

Частота неизвестна: суицидальные мысли и суицидальное поведение.

Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения были зарегистрированы во время лечения пароксетином или в ранние сроки после прекращения лечения. Данные симптомы могут быть обусловлены основным заболеванием.

Нарушения со стороны нервной системы

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

Нечасто: экстрапирамидные расстройства.

Редко: судороги, синдром беспокойных ног.

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

У пациентов с нарушением двигательных функций или применявших нейролептики иногда наблюдалось развитие экстрапирамидной симптоматики, включая орофациальную дистонию.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: мидрiaz.

Очень редко: острая глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия

Частота неизвестна: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: синусовая тахикардия.

Редко: брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов

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

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

Часто: зевота.

