

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

**РЕКСЕТИН®**  
(REXETIN®)

## **Склад:**

*діюча речовина:* пароксетин;

1 таблетка містить 20 мг пароксетина (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.

**Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.  
Код АТС N06A B05.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування:

- епізодів глибокої депресії;
- obsесивно-компульсивних розладів (ОКР);
- панічних розладів з і без агорафобії;
- соціального тривожного розладу/соціальної фобії;
- генералізованого тривожного розладу;
- посттравматичних стресових розладів.

### **Противоказання.**

Відома гіперчутливість до пароксетину або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Протипоказане застосування пароксетину у комбінації з інгібіторами моноамінооксидази (МАО), включаючи лінезолід – антибіотик, що є оборотним неселективним інгібітором МАО та метилтіоніну хлорид (метиленовий синій).

У виняткових випадках, коли є можливість чітко визначити ознаки серотонінового синдрому і контролювати артеріальний тиск, можливе комбіноване застосування пароксетину з лінезолідом (антибіотик, який є неселективним інгібітором МАО оборотної дії) (див. розділ Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій).

Лікування пароксетином може бути розпочато:

- через два тижні після припинення прийому інгібіторів МАО необоротного дії або принаймні через 24 години після відміни інгібіторів МАО оборотної дії (наприклад, моклобемід, лінезолід).

Інтервал між початком відміни пароксетину та початком терапії інгібіторами моноамінооксидази повинен бути не менше одного тижня.

Пароксетин не слід застосовувати у комбінації з тіоридазиним, оскільки, як і всі інші ліки, які інгібують печінкові ферменти СYP450 2D6, пароксетин може підвищити плазмовий рівень тіоридазину (див. розділ „Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”).

Призначення самого тіоридазину може призвести до подовження інтервалу QT з розвитком тяжких вентрикулярних аритмій, таких як тріпотіння-мерехтіння шлуночків і раптовий літальний налідок.

Пароксетин не слід призначати у комбінації з пімозидом (див. розділ „Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”).

### **Спосіб застосування та дози.**

Рекомендується приймати пароксетин один раз на добу вранці разом з прийомом їжі. Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи.

### *Епізод глибокої депресії.*

Рекомендована доза становить 20 мг на добу. Зазвичай поліпшення стану пацієнтів починається після 1 тижня, але явне поліпшення спостерігається лише з другого тижня лікування.

Як і при застосуванні всіх інших антидепресантів, залежно від клінічного стану хворого режим дозування необхідно переглядати і якщо необхідно – коригувати на 3-4 тижні від початку терапії. У пацієнтів, у яких не досягнуто бажаний терапевтичний ефект при добовій дозі 20 мг, дозу можна поступово збільшити залежно від реакції хворого на терапію по 10 мг до максимальної добової дози 50 мг.

Період лікування пацієнтів з депресією має бути тривалим, принаймні 6 місяців, щоб домогтися у них відсутності симптомів депресії.

### *Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР).*

Рекомендована доза становить 40 мг на добу. Слід розпочинати з дози 20 мг на добу і, поступово підвищуючи дозу по 10 мг, досягати рекомендованої дози. При недостатній клінічній реакції пацієнта через кілька тижнів терапії з рекомендованою дозою у деяких пацієнтів може бути клінічно ефективним поступове підвищення дози до максимальної добової дози 60 мг. Період лікування пацієнтів з ОКР має бути тривалим, щоб домогтися у них відсутності симптомів. Тривалість лікування може становити кілька місяців або навіть більше (див. розділ „Фармакодинаміка”).

### *Панічні розлади.*

Рекомендована доза – 40 мг на добу. Лікування необхідно розпочинати з 10 мг на добу і залежно від клінічної реакції пацієнта поступово підвищувати дозу по 10 мг на добу до досягнення рекомендованої дози. Щоб звести до мінімуму потенційне погіршення симптомів паніки, яке розвивається зазвичай на самому початку лікування панічного розладу, рекомендується розпочинати з низької початкової дози. При недостатній клінічній реакції пацієнта через кілька тижнів терапії з рекомендованою дозою у деяких пацієнтів може бути клінічно ефективним поступове підвищення дози до максимальної добової дози 60 мг. Період лікування пацієнтів з панічним розладом повинен бути досить тривалим, щоб домогтися у них відсутності симптомів. Тривалість лікування може становити кілька місяців або навіть більше (див. розділ „Фармакодинаміка”).

### *Соціальний тривожний розлад/соціальна фобія.*

Рекомендована доза – 20 мг на добу. При незадовільній клінічній відповіді протягом кількох тижнів терапії з рекомендованою дозою у деяких пацієнтів клінічний ефект може спостерігатися при поступовому підвищенні дози по 10 мг на добу до максимальної добової дози 50 мг. При тривалому застосуванні препарату клінічний стан пацієнта має бути під регулярним контролем (див. розділ „Фармакодинаміка”).

### *Генералізований тривожний розлад.*

Рекомендована доза становить 20 мг на добу. При незадовільній клінічній відповіді протягом кількох тижнів терапії з рекомендованою дозою у деяких пацієнтів клінічний ефект може спостерігатися при поступовому підвищенні дози по 10 мг на добу до максимальної добової дози 50 мг. При тривалому застосуванні препарату клінічний стан пацієнта має бути під регулярним контролем (див. розділ „Фармакодинаміка”).

### *Посттравматичні стресові розлади.*

Рекомендована добова доза – 20 мг. При незадовільній клінічній відповіді протягом кількох тижнів терапії з рекомендованою дозою у деяких пацієнтів клінічний ефект може спостерігатися при поступовому підвищенні дози по 10 мг на добу до максимальної добової дози 50 мг. При тривалому застосуванні препарату клінічний стан пацієнта має бути під регулярним контролем (див. розділ „Фармакодинаміка”).

### Загальна інформація.

*Синдром відміни при припиненні прийому пароксетину.*

При проведенні терапії пароксетином необхідно уникати раптового припинення прийому препарату (див. розділ „Особливості застосування” і розділ „Побічні реакції”). У клінічних дослідженнях добову дозу препарату знижували поступово по 10 мг на тиждень. При розвитку ознак погіршення стану в результаті зниження дози або припинення лікування необхідно розглянути відновлення лікування з раніше рекомендованою дозою. У подальшому лікар може продовжувати знижувати дозу, але дуже повільно.

#### *Особливі групи пацієнтів.*

##### *Хворі літнього віку.*

У пацієнтів літнього віку спостерігається підвищення плазмової концентрації пароксетину, але межі концентрації частково збігаються з концентрацією, яка спостерігається у молодших пацієнтів. Дозування слід розпочинати з початкової дози для дорослих. Збільшення дози може бути ефективним у деяких пацієнтів, але не слід перевищувати максимальну дозу 40 мг на добу.

##### *Діти.*

Пароксетин не показаний для лікування дітей та підлітків (див. розділ *Особливості застосування* і розділ *Побічна дія*).

##### *Пацієнти з нирковою/печінковою недостатністю.*

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) або печінковою недостатністю спостерігається підвищення концентрації пароксетину у плазмі крові. Отже, дозування має бути обмежене до мінімальної дози.

#### ***Побічні реакції.***

У період терапії пароксетином або незабаром після його відміни повідомлялося про випадки суїцидальних думок і суїцидальної поведінки (див. розділ „Особливості застосування”).

Вираженість і частота деяких побічних реакцій може знижуватися у продовж терапії і загалом не вимагає припинення лікування. Перелік побічних реакцій наводиться по органах і системах і по частоті. Частота визначена як: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), включаючи окремі випадки.

*Порушення крові та лімфатичної системи:* аномальні кровотечі, переважно шкірних покривів і слизових оболонок, в основному екхімози (нечасто); тромбоцитопенія (дуже рідко).

*Порушення імунної системи:* гіперчутливість (включаючи кропив'янку та ангіоневротичний набряк) (дуже рідко).

*Ендокринні порушення:* порушення секреції антидіуретичного гормону, гіперпролактинемія (дуже рідко).

*Порушення обміну речовин:* знижений апетит (часто); гіпонатріємія, (гіпонатріємія в основному повідомлялося у пацієнтів літнього віку) (рідко).

*Психічні порушення:* сонливість, інсомнія, ажитація (часто); сплутаність свідомості, галюцинації (нечасто); манія, тривожність, деперсоналізація, панічні напади, акатизія (рідко); схильність до суїциду, суїцидальна поведінка і самокалічення (не може бути оцінено при наявних даних), аномальні сни (включаючи кошмарні сновидіння).

*Порушення нервової системи:* запаморочення, тремор, головний біль (часто); екстрапірамідні порушення (нечасто); судоми (рідко); серотоніновий синдром (симптоми можуть включати ажитацію, сплутаність свідомості, гіпергідроз, галюцинації, гіперрефлексію, міоклонус, озноб, тахікардію, тремор) (дуже рідко); повідомлялися про екстрапірамідні порушення, в тому числі орофасціальна дискінезія у пацієнтів з тимчасовими порушеннями нижніх кінцівок або у тих, хто приймав нейролептики (не відомо (не може бути оцінений при наявних даних), синдром неспокійних ніг).

*Порушення зору:* розпливчастий зір (часто); мідріаз (нечасто); закритокутова глаукома (дуже рідко).

*Порушення слуху і лабіринтні порушення:* дзвін у вухах (не відомо (не може бути оцінений при наявних даних)).

*Порушення з боку серця:* синусова тахікардія (нечасто); брадикардія (рідко).

*Порушення з боку дихальної системи:* позіхання (часто).

*Порушення з боку травної системи:* нудота (дуже часто); запор, діарея, сухість у роті (часто); шлунково-кишкові кровотечі (дуже рідко), блювання.

*Порушення з боку гепатобіліарної системи:* порушення печінки (такі як гепатити, іноді супроводжуються жовтяницею та/або печінковою недостатністю) (дуже рідко).

*Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин:* гіпергідроз (часто); висип, свербіж (нечасто); реакція фотосенсибілізації, (дуже рідко).

*Порушення з боку скелетних м'язів і сполучної тканини:* артралгія, міалгія (рідко).

*Порушення з боку нирок і сечовидільної системи:* затримка сечі, нетримання сечі (нечасто).

*Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз:* сексуальна дисфункція (дуже рідко); галакторея (рідко), пріапізм (дуже рідко).

*Загальні порушення і порушення в місці введення/застосування препарату:* астенія (часто); периферичний набряк (дуже рідко).

*Лабораторні аналізи, обстеження:* підвищення холестеролу в крові, підвищення маси тіла (часто); транзиторне підвищення або підвищення артеріального тиску (зазвичай спостерігається у пацієнтів з наявною артеріальною гіпертензією або тривогою) (нечасто); підвищення рівня печінкових ферментів (рідко).

*Синдром відміни при зупиненні терапії Рексетином.*

Часто: запаморочення, порушення чутливості, порушення сну, тривожність, головний біль.

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

Припинення прийому пароксетину (особливо раптове) призводить до розвитку синдрому відміни.

Повідомляли про запаморочення, порушення чутливості (включаючи парестезії, почуття електрошоку, дзвін у вухах), порушення сну (включаючи глибокий сон), ажитацію або тривожність, нудоту, тремор, сплутаність свідомості, підвищену пітливість, головний біль, діарею, відчуття серцебиття, емоційну нестабільність і порушення зору.

Загалом ці явища є легкої та середньої тяжкості і проходять самостійно, проте у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими і/або тривалими. Тому рекомендується, щоб лікування пароксетином не тривало довше, ніж це потрібно, слід послідовно переходити до відміни терапії, поступово знижуючи дозу (див. розділ „Спосіб застосування та дози” і розділ „Особливості застосування”).

## ***Передозування.***

*Симптоми.*

Наявна інформація про передозування пароксетину свідчить про його широкі межі безпеки.

При передозуванні пароксетином, крім тих симптомів, згаданих у розділі „Побічні реакції”, також повідомлялося про підвищення температури тіла, блювання, розширені зіниці, зміну артеріального тиску, головний біль, мимовільні м'язові скорочення, ажитацію, тривожність і тахікардію.

У цілому пацієнти одужували без серйозних наслідків, навіть коли прийнята разова доза досягала 2000 мг. Іноді повідомлялося про кому або зміни в ЕКГ і дуже рідко – про летальні випадки, але в основному у випадках, коли пароксетин приймали одночасно з іншими психотропними препаратами, з алкоголем або без.

*Лікування.*

Специфічний антидот не відомий.

Лікування полягає у проведенні спільних заходів у лікуванні передозування будь-якими антидепресантами. Необхідно промити шлунок або викликати блювання. Потім призначають 20-30 г активованого вугілля кожні 4-6 годин у період перших 24 годин.

Рекомендується підтримуюча терапія та постійний контроль функцій життєво важливих органів.

## ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність.*

Згідно з даними деяких епідеміологічних досліджень, призначення пароксетину під час першого триместру вагітності призводить до підвищення ризику вроджених аномалій, зокрема кардіоваскулярної системи (наприклад, дефекти передсердно-шлуночкової перетинки). Механізм розвитку вроджених аномалій при призначенні пароксетину невідомий. Наявні дані дозволяють припустити, що народження дітей з кардіоваскулярними дефектами в результаті внутрішньоутробного впливу пароксетину менш ніж 2 /100 порівнянн з очікуваною частотою 1/100 таких дефектів у загальній групі пацієнтів.

У період вагітності пароксетин слід призначати лише при наявності абсолютних показань. При цьому лікар повинен зважити можливість альтернативної терапії у вагітних жінок або жінок, які планують завагітніти. У період вагітності слід уникати раптової відміни (див "Синдром відміни при припиненні застосування пароксетину" у розділі „Спосіб застосування та дози”).

Новонароджених слід ретельно оглянути, якщо жінки продовжували приймати пароксетин в останні терміни вагітності, зокрема в третьому триместрі.

У новонароджених, які піддавалися внутрішньоутробному впливу пароксетину в останній триместр вагітності, можуть розвинути такі симптоми: респіраторний дистрес, ціаноз, апное, епілепія, нестабільна температура, труднощі в годуванні, блювання, гіпоглікемія, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, гіперрефлексія, тремор, тремтіння, дратівливість/чутливість, летаргія, регулярний плач, сонливість і утруднення засипання. Ці симптоми можуть бути пов'язані із серотонінергічним ефектом або синдромом відміни. У більшості випадків ускладнення починаються відразу або незабаром після народження (<24 годин).

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність, але не виявлено прямого пошкоджуючого впливу відносно перебігу вагітності, ембріонального/фетального розвитку, полоїв або постнатального розвитку.

#### *Період годування груддю.*

Невелика кількість пароксетину проникає в грудне молоко. Згідно з результатами опублікованих досліджень у сироватці крові грудних дітей пароксетин не виявлявся (<2 нг/мл) або рівень його був низьким (<4 нг/мл). У цих дітей не спостерігався ефект пароксетину. Оскільки була відсутня дія пароксетину у грудних дітей, годування груддю під час прийому пароксетину можливе.

#### *Діти.*

Рексетин не показаний для лікування дітей через відсутність переконливих клінічних даних, які підтверджують ефективність препарату для лікування дітей, хворих на депресію. Безпека і ефективність препарату для дітей віком до 7 років не досліджувались.

#### **Особливості застосування.**

Суїцид/суїцидальні думки або погіршення клінічної картини.

Депресія пов'язана з підвищенням ризику суїцидальних думок, самоскалічення і суїциду (суїцидальні випадки). Цей ризик існує до настання вираженої ремісії. Хоча поліпшення стану пацієнтів не може спостерігатися протягом перших кількох тижнів або більш тривалого часу лікування, пацієнти повинні бути під суворим наглядом до поліпшення їх стану. Це звичайний клінічний досвід, коли ризик суїциду може підвищитися на початковому етапі одужання.

У виняткових випадках, коли є можливості чітко визначити ознаки серотонінового синдрому і контролювати артеріальний тиск, можливе комбіноване застосування пароксетину з лінезолідом (антибіотик, який є неселективним інгібітором MAO оборотної дії) (див. розділ „Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”).

Високий ризик суїцидальних випадків може також спостерігатися при інших психічних порушеннях, при яких показано призначення пароксетину. Крім того, ці порушення можуть супроводжуватися депресією. Тому під час лікування пацієнти з іншими психічними порушеннями повинні бути під таким же ретельним контролем, як і пацієнти, які отримують лікування при депресії.

З обережністю слід лікувати пацієнтів, які становлять групу високого ризику суїцидальних думок або суїцидальної поведінки, до яких відносяться пацієнти з випадками суїцидальних спроб в анамнезі або пацієнти, у яких до початку лікування був виражений ступінь суїцидальної схильності. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів у дорослих із психічними порушеннями показав підвищений ризик суїцидальної поведінки у пацієнтів віком до 25 років при застосуванні антидепресантів порівняно з пацієнтами у групі плацебо.

Терапія пацієнтів, зокрема тих, які мають високий ризик, має проводитися під ретельним наглядом, особливо на початку терапії і після зміни дози. Пацієнтів (і їх опікунів) слід попереджати про необхідність спостерігати за появою будь-яких клінічних погіршень, суїцидальної поведінки або думок, незвичних змін, щоб негайно звертатися за медичною порадою при появі таких ознак.

Лікування пароксетином слід розпочинати обережно після проходження двох тижнів завершення лікування необоротними інгібіторами MAO або 24 годин після відміни прийому оборотного інгібітору MAO. Дозу пароксетину необхідно підвищувати поступово до досягнення оптимальної терапевтичної реакції (див. розділ „Протипоказання” і розділ „Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”).

#### *Акатизія/психомоторне занепокоєння.*

Прийом пароксетину супроводжується розвитком акатизії, яка характеризується внутрішнім неспокоєм і психомоторною ажитацією, такою як нездатність сидіти або стояти спокійно, яка як правило пов'язана із суб'єктивним нездужанням. Розвиток такого стану найбільш імовірний у перші кілька тижнів лікування. У пацієнтів, у яких розвинулися такі симптоми, підвищення дози може бути небезпечним.

#### *Серотоніновий синдром/злаякісний нейролептичний синдром.*

При проведенні терапії пароксетином, зокрема при його комбінації з серотонінергічними ліками та/або нейролептиками, рідко може розвиватися серотоніновий синдром або стан, схожий на злаякісний нейролептичний синдром. Оскільки ці синдроми можуть перейти в стан, який потенційно загрожує життю (характеризуються таким симптомокомплексом, як гіпертермія, ригідність, міоклонус, вегетативна нестабільність зі швидкими змінами основних життєвих функцій, зміни психічного статусу, включаючи збентеження, дратівливість, критичне прогресування занепокоєння до делірія і коми); лікування пароксетином у таких випадках має бути припинено та розпочато проведення підтримуючої симптоматичної терапії.

Пароксетин не слід призначати в комбінації з попередниками серотоніну, такими як L-триптофан, у зв'язку з ризиком серотонінергічного синдрому (див. розділ „Протипоказання” і розділ „Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”).

#### *Манія.*

Як і інші антидепресанти, пароксетин слід застосовувати з обережністю пацієнтам з манією в анамнезі. Пароксетин необхідно відмінити при розвитку перших ознак манії.

#### *Ниркова/печінкова недостатність.*

Рекомендується з обережністю призначати пароксетин пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю (див. розділ „Спосіб застосування та дози”).

#### *Цукровий діабет.*

У пацієнтів з цукровим діабетом при лікуванні інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, необхідно коригувати дозу інсуліну і/або пероральних гіпоглікемічних препаратів.

#### *Епілепсія.*

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

#### *Епілептичний напад.*

Пароксетин у 0,1 % хворих викликає епілептичні напади. При розвитку епілептичних нападів необхідно відмінити пароксетин.

#### *Електросудомна терапія (ЕСТ).*

Обмежений клінічний досвід одночасного застосування ЕСТ і терапії пароксетином.

#### *Глаукома.*

Як і інші селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), пароксетин нечасто спричиняє мідріаз, і тому його з обережністю призначають пацієнтам із закритокутовою глаукомою або глаукомою в анамнезі.

#### *Порушення з боку серця.*

Пацієнти з порушеннями з боку серця мають бути під суворим наглядом.

#### *Гіпонатріємія.*

Нечасто повідомлялося про гіпонатріємію, переважно у людей літнього віку. Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам із ризиком гіпонатріємії, наприклад при комбінованій терапії та цирозі. Зазвичай гіпонатріємія оборотна при відміні пароксетину.

#### *Геморагії.*

Повідомлялося про нетипові синці у вигляді екхімозів і пурпури при застосуванні інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Є повідомлення і про інші геморагії, наприклад шлунково-кишкові кровотечі. Ризик кровотеч підвищений у пацієнтів літнього віку.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні інгібіторів зворотного захоплення серотоніну з пероральними антикоагулянтами, препаратами, що впливають на агрегацію тромбоцитів або з іншими препаратами, що підвищують ризик розвитку кровотеч (наприклад, такі атипичні антипсихотичні препарати, як клозапін, фенотіазини, більшість трициклічних антидепресантів, ацетилсаліцилова кислота, НПЗЗ, інгібітори COX-2). Також рекомендується дотримуватися обережності при призначенні пароксетину пацієнтам з порушеннями згортання крові або які мають схильність до кровотеч.

#### *Взаємодія з тамоксифеном.*

Пароксетин може призвести до зниження ефективності тамоксифену (див. розділ „Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”). Рекомендується застосування інших антидепресантів, які меншою мірою впливають на активність ферменту CYP2D6.

#### *Переломи кісток.*

Епідеміологічні дослідження в основному проводилися у хворих у віці 50 років і старше, показують підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, які отримують СІЗЗС. Механізм, що призводить до цього ризику, невідомий.

#### *Синдром відміни при перериванні терапії пароксетином.*

Часто при припиненні лікування пароксетином спостерігаються випадки синдрому відміни, зокрема при раптовій відміні препарату (див. розділ „Побічна реакції”). У ході клінічних досліджень припинення прийому препарату призвело до розвитку побічних дій у 30 % пацієнтів порівняно з 20 % пацієнтів у групі плацебо. Розвиток синдрому відміни до пароксетину – це не звикання або розвиток залежності до препарату.

Ризик синдрому відміни може залежати від багатьох факторів, включаючи тривалість терапії та дози препарату, частоту зниження дози.

Є повідомлення про запаморочення, порушення чутливості (включаючи парестезії, почуття електрошоку, дзвін у вухах), порушення сну (включаючи глибокий сон), ажитацію або тривогу, нудоту, тремор, неспокій, підвищену пітливість, головний біль, діарею, відчуття серцебиття, емоційну нестабільність, дратівливість, порушення зору. У цілому ці симптоми є легкими або помірними, однак у деяких пацієнтів вони можуть бути тяжкими. Зазвичай симптоми синдрому відміни розвиваються протягом перших кількох днів відміни терапії, але дуже рідко повідомлялося про симптоми у пацієнтів, які ненавмисно пропускали прийом чергової дози препарату. У цілому ці симптоми проходять самостійно, зазвичай протягом двох тижнів, хоча в індивідуальних випадках вони можуть бути більш тривалими (2-3 місяці). Тому при припиненні терапії рекомендується поступове зниження дози пароксетину протягом періоду від кількох тижнів до кількох місяців залежно від клінічного стану пацієнта (див розділ „Спосіб застосування та дози”).

Незважаючи на те, що пароксетин не посилює порушення ментальних і рухових здібностей, спричинених алкоголем, слід уникати одночасного застосування пароксетину та алкоголю.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*

Клінічний досвід показує, що лікування пароксетином не порушує когнітивні та психомоторні функції. Однак, як і у випадку всіх психоактивних препаратів, пацієнтам слід дотримуватися обережності при керуванні транспортом та роботі з механізмами.

#### *Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*

##### *Серотонінергічні препарати.*

Як і при застосуванні СІЗЗС, одночасне призначення пароксетину із серотонінергічними препаратами (включаючи інгібітори MAO, L-триптофан, триптани, трамадол, лінезолід, СІЗЗС, літій і препарати звіробоя), а також препарату фентаніл може призвести до зниження ефектів, пов'язаних з 5-HT (серотоніновий синдром, див. розділ „Протипоказання” і розділ „Особливості застосування”). Потрібно дотримуватися обережності і проведення ретельного клінічного моніторингу при комбінації пароксетину з перерахованими препаратами. Комбіноване застосування пароксетину та інгібіторів MAO протипоказано у зв'язку з ризиком серотонінового синдрому (див. розділ „Протипоказання”).

##### *Пімозид.*

У дослідженнях із застосуванням низької разової дози пімозиду (2 мг) у комбінації з пароксетином спостерігався високий рівень пімозиду в крові. Незважаючи на те, що механізм цієї взаємодії невідомий, комбіноване застосування пімозиду і пароксетину протипоказано у зв'язку з вузьким терапевтичним індексом пімозиду і його здатністю пролонгувати інтервал QT (див. розділ „Протипоказання”).

*Ферменти, які беруть участь у метаболізмі ліків.*

На метаболізм і фармакокінетику пароксетину можуть впливати лікарські препарати, які є індукторами або інгібіторами ферментів, які беруть участь у метаболізмі пароксетину. При призначенні пароксетину з препаратами - інгібіторами ферментів, які метаболізують ліки, слід призначати пароксетин у низьких дозах.

Немає необхідності проводити корекцію початкової дози пароксетину, коли він призначається у комбінації з препаратами - індукторами ферментів (наприклад, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн) або з фосампренавіром/ритонавіром. Будь-яку корекцію дози пароксетину (як при початку призначення індуктора ферменту, так і після його відміни) слід проводити залежно від клінічного ефекту (переносимість і ефективність).

*Фосампренавір/ритонавір.*

У здорових добровольців призначення фосампренавіру/ритонавіру в дозі 700/1000 мг два рази на добу в комбінації з пароксетином у добовій дозі 20 мг протягом 10 днів призводило до вираженого зниження плазмового рівня пароксетину приблизно до 55%. Плазмовий рівень фосампренавіру/ритонавіру в період комбінованого призначення їх з пароксетином був таким же, як і в інших дослідженнях, які показали відсутність значущого впливу пароксетину на метаболізм фосампренавіру/ритонавіру. Немає даних про ефект тривалого комбінованого застосування пароксетину з фосампренавіром/ритонавіром понад 10 днів.

*Проциклідин.*

Щоденне призначення пароксетину значно підвищує плазмовий рівень проциклідину. Дозу проциклідину необхідно зменшити при спостереженні антихолінергічних ефектів.

*Протиепілептичні препарати:* карбамазепін, фенітоїн, натрію вальпроат. Комбіноване призначення з пароксетином не впливає на фармакокінетичний/фармакодинамічний профіль протиепілептичних препаратів.

*Потенційна здатність пароксетину інгібувати активність CYP2D6.*

Як і всі антидепресанти, в тому числі і СИЗС, пароксетин інгібує в печінці активність ферменту CYP2D6 цитохром P450. Інгібування CYP2D6 може призвести до підвищення плазмової концентрації одночасно призначених препаратів, які метаболізуються за участі ферменту CYP2D6. До цих препаратів належать трициклічні антидепресанти (кломіпрамін, нортриптилін, дезипрамін), нейтролептики, похідні фенотіазину (перфеназин, тіоридазин, див. розділ „Протипоказання”), рisperидон, атомoksetин, антиаритмічні препарати групи 1С (наприклад, пропafenон і флекаїнід) і метопролол. Не рекомендується застосовувати пароксетин у комбінації з метопрололом при діагностованій серцевій недостатності через вузький терапевтичний індекс метопрололу при цьому показанні.

*Тамоксифен.*

Тамоксифен – це проліки, фармакологічно активний метаболіт якого утворюється при участі ферменту CYP2D6. Інгібування CYP2D6 пароксетином може призвести до зниження плазмового рівня активного метаболіту і, отже, – до зниження ефективності тамоксифену, особливо в осіб, що мають швидкий тип метаболізму.

При застосуванні тамоксифену рекомендується призначати антидепресанти з низьким рівнем впливу на активність ферменту CYP2D6.

*Етанол.*

Як і у випадку інших психотропних препаратів, у період лікування пароксетином пацієнтам рекомендується виключити вживання алкогольних напоїв.

*Пероральні антикоагулянти.*

Фармакодинамічна взаємодія може розвинути між пароксетином та пероральними антикоагулянтами. Комбіноване застосування пароксетину та пероральних антикоагулянтів може призвести до підвищення активності антикоагулянтів і ризику геморагій. Тому пароксетин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають пероральні антикоагулянти (див. розділ „Особливості застосування”). НПЗЗ та ацетилсаліцилова кислота, інші антиагрегантні засоби.

Можуть спостерігатися фармакодинамічні взаємодії між пароксетином та НПЗЗ/ацетилсаліциловою кислотою. Одночасне призначення пароксетину та НПЗЗ/ацетилсаліцилової кислоти може призвести до підвищення ризику геморагій (див. розділ „Особливості застосування”). Рекомендується дотримуватися обережності пацієнтам, що приймають СІЗЗС, при одночасному призначенні пероральних антикоагулянтів, лікарських препаратів, що пригнічують агрегацію тромбоцитів або підвищують ризик кровотеч (наприклад, атипів антипсихотичні препарати, такі як клозапін, фенотіазини, більшість ТЦА, інгібітори СОХ-2), а також пацієнтам з порушенням згортання крові в анамнезі або схильністю до кровотеч.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Механізм дії*

Пароксетин є потужним, селективним інгібітором зворотного захоплення 5-гідрокситриптаміну (5НТ, серотоніну) і його антидепресивна дія та ефективність в лікуванні ДКР, соціально-тривожних розладів/соціальних фобій, генералізованих тривожних розладів, посттравматичних стресових розладів, панічних розладів, пов'язаних з його специфічною властивістю інгібувати зворотне захоплення 5-НТ в нейронах головного мозку. За хімічною структурою пароксетин не належить до трициклічних, тетрациклічних та інших антидепресантів.

Пароксетин проявляє низький афінитет до мускорино-холінергічних рецепторів, і дослідження на тваринах показали слабкі антихолінергічні властивості.

Завдяки вибірковості дії, в дослідженнях *in vitro* було показано, що порівняно з трициклічними, пароксетин має слабкий афінитет до альфа<sub>1</sub>-, альфа<sub>2</sub>-адренорецепторів, допамінових (D2), 5-НТ<sub>1</sub>-, 5-НТ<sub>2</sub> і гістамінових (H<sub>1</sub>) рецепторів. Відсутність взаємодії з постсинаптичними рецепторами в дослідженнях *in vitro* було підтверджено в дослідженнях *in vivo*, в ході яких не спостерігалися такі властивості як пригнічення центральної нервової системи та артеріальна гіпотензія.

### *Фармакодинаміка.*

Пароксетин не порушує психомоторні функції і не потенціює пригнічувальні ефекти етанолу.

Як і інші селективні інгібітори зворотного захоплення 5-НТ, пароксетин спричиняє симптоми надмірної стимуляції 5-НТ-рецепторів при введенні тваринам, які раніше отримували інгібітори MAO або триптофан. Вивчення поведінки тварин і ЕЕГ показали, що пароксетин є слабким активатором у дозах, які зазвичай перевищують ті, які потрібні для інгібування зворотного захоплення 5-НТ. Активуючі властивості не є «амфетаміноподібними» за своїм походженням.

Дослідження на тваринах показали, що пароксетин добре переноситься серцево-судинною системою.

Пароксетин спричиняє клінічно незначущі зміни артеріального тиску, частоти серцевого ритму і ЕКГ при призначенні здоровим добровольцям.

Дослідження показують, що порівняно з антидепресантами, які інгібують зворотне захоплення норадреналіну, пароксетин має дуже низьку здатність інгібувати антигіпертензивний ефект гуанетидину. У лікуванні депресивних розладів пароксетин проявляє порівнянну ефективність зі стандартними антидепресантами.

Є також деякі докази, що пароксетин може бути терапевтично корисним пацієнтам з незадовільною клінічною реакцією на стандартну терапію. Прийом пароксетину в ранкові години не виявили ніякого негативного впливу на якість або тривалість сну. Крім того, у пацієнтів покращиться сон, який є клінічною реакцією на терапію пароксетином.

### *Клінічна реакція на дозу.*

У дослідженнях з фіксованою дозою спостерігається пряма крива клінічної відповіді, яка дозволяє припустити, що немає ніяких переваг у терапевтичній ефективності при застосуванні доз вище рекомендованих. Однак є клінічні дані, які дозволяють припустити що підвищення дози може бути ефективним у деяких пацієнтів.

### *Ефективність при тривалому застосуванні.*

Ефективність пароксетину при тривалому лікуванні депресії була вивчена в дослідженні з тривалістю 52 тижні, метою якого була профілактика рецидивів: рецидиви спостерігалися у 12 % пацієнтів, які отримували пароксетин (20-40 мг щодня), проти 28 % пацієнтів у групі плацебо.

Ефективність пароксетину при тривалому застосуванні в терапії obsесивно-компульсивних розладів була оцінена у трьох дослідженнях, тривалістю 24 тижні, в яких основною метою була профілактика рецидивів. В одному з цих трьох досліджень була досягнута значна різниця у співвідношенні рецидивів між пацієнтами, які отримували пароксетин (38 %), і пацієнтами групи плацебо (59 %).

Ефективність пароксетину при тривалому застосуванні в терапії панічних розладів була встановлена в 24-тижневому дослідженні, спрямованому на оцінку досягнення профілактики рецидивів: у 5 % пацієнтів, які отримували пароксетин (10-40 мг щодня), відзначалися рецидиви, порівняно з 30 % пацієнтів у групі плацебо. Ці результати підтверджені результатами 36-тижневого дослідження.

Ефективність пароксетину не була значною при тривалому застосуванні в терапії соціально-тривожних розладів, генералізованих тривожних розладів і посттравматичних стресових розладів.

*Фармакокінетика.*

#### Всмоктування.

Після перорального застосування пароксетину всмоктується добре і піддається первинному метаболізму. У зв'язку з первинним метаболізмом кількість пароксетину в системному кровотоці менше, порівняно з тією кількістю, що всмокталася зі шлунково-кишкового тракту. Застосування більш високих разових доз або багаторазове застосування призводить до часткового насичення первинного метаболізму і зниження плазмового кліренсу. У результаті в плазмі крові непропорційно збільшується концентрація пароксетину, тому фармакокінетичні параметри не є постійними, мають нелінійну кінетику.

Однак нелінійна кінетика спостерігається в основному у невеликої кількості пацієнтів, в основному у тих, у яких досягаються низькі плазмові рівні при низьких дозах.

Рівноважна системна концентрація досягається за 7-14 днів після початку терапії лікарськими формами безпосереднього або контрольованого вивільнення. Встановлено, що фармакокінетика не змінюється протягом тривалої терапії.

#### Розподіл.

Пароксетин швидко розподіляється в тканини і лише 1 % пароксетину перебуває в плазмі крові. При терапевтичних концентраціях пароксетину в крові приблизно 95 % представлено у зв'язаному вигляді з білками. Не встановлена кореляція між плазмовою концентрацією пароксетину і клінічним ефектом (побічні реакції та ефективність).

У дослідженнях на тваринах встановлено, що невелика кількість пароксетину проникає в грудне молоко і плід.

#### Метаболізм.

Основні метаболіти пароксетину є полярними і кон'югованими продуктами окислення і метилювання, які швидко виводяться. Оскільки, у них відсутня фармакологічна активність, навряд чи вони впливають на терапевтичний ефект пароксетину. Метаболізм пароксетину не знижує його селективну дію на нейрональний зворотне захоплення 5-НТ.

#### Елімінація.

Менше ніж 2 % пароксетину виводиться з сечею в незміненому вигляді і близько 64 % - у вигляді метаболітів. Приблизно 36 % дози виводиться з фекаліями, ймовірно з жовчю, в якому кількість незміненого пароксетину менше 1 %. Таким чином, пароксетин виводиться повністю шляхом метаболізму. Виведення метаболітів відбувається у дві фази: спочатку виводяться метаболіти первинного метаболізму, а потім - продукти системного метаболізму пароксетину.

Період напіввиведення не постійний, але в цілому становить приблизно 1 добу.

#### Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку й пацієнти з нирковою/печінковою недостатністю.

У пацієнтів літнього віку і пацієнтів з нирковою і печінковою недостатністю спостерігається підвищення плазмових концентрацій пароксетину, але межі концентрації частково збігаються з концентрацією, яка спостерігається у здорових добровольців.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, діаметром близько

9 мм, вкриті плівковою оболонкою; з рискою з одного боку, і з гравіруванням — з іншого.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С.

*Препарат зберігати в недоступному для дітей місці!*

**Упаковка.** 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою в блістері. По 3 блістери у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ВАТ „Гедеон Рхтер”.

**Місцезнаходження.** Н-1103, Будапешт, вул. Демеря, 19-21, Угорщина.