ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ПАРОКСЕТИН

Регистрационный номер: ЛП-003695
Торговое наименование: Пароксетин
Международное непатентованное наименование (МНН): пароксетин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав на одну таблетку 20 мг:
Активное вещество: пароксетина гидрохлорид гемигидрат – 22,77 мг, в пересчете на пароксетин – 20,00 мг.
Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 209,73 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 60,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 3,00 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,50 мг; магния стеарат – 3,00 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 4,54 мг; макрогол-4000 – 1,06 мг; титана диоксид – 2,40 мг.
Состав на одну таблетку 30 мг:
Активное вещество: пароксетина гидрохлорид гемигидрат – 34,15 мг, в пересчете на пароксетин – 30,00 мг.
Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 314,60 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 90,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 4,50 мг; кремния диоксид коллоидный – 2,25 мг; магния стеарат – 4,50 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 6,81 мг; макрогол-4000 – 1,59 мг; титана диоксид – 3,60 мг.
Описание: круглые двояковыпуклые таблетки с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант.
Код АТХ: N06AB05
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика
Механизм действия
Пароксетин - это мощный и селективный ингибитор обратного захвата 5-гидроксиптриптамина (5-НТ, серотонин). Принято считать, что его антидепрессивная активность и эффективность при лечении обсессивно-компульсивного (ОКР) и панического расстройства обусловлена специфическим угнетением обратного захвата серотонина в нейронах головного мозга.
По своему химическому строению пароксетин отличается от трициклических, тетрациклических и других известных антидепрессантов.
Пароксетин имеет слабый аффинитет к мускариновым холинергическим рецепторам, а исследования на животных показали, что он обладает лишь слабыми антихолинергическими свойствами.
В соответствии с избирательным действием пароксетина, исследования in vitro показали, что он, в отличие от трициклических антидепрессантов, обладает слабым аффинитетом к α_1-, α_2- и β-адренорецепторам, а также к дофаминовым (D_2), 5-HT_1-подобным, $5HT_2$- и гистаминовым (H_1) рецепторам. Это отсутствие взаимодействия с постсинаптическими рецепторами in vitro подтверждается результатами исследований in vivo, которые продемонстрировали отсутствие у пароксетина способности угнетать центральную нервную систему (ЦНС) и вызывать артериальную гипотензию.
Фармакодинамические эффекты
Пароксетин не нарушает психомоторные функции и не усиливает 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 изменений ЭЭГ продемонстрировали, что пароксетин вызывает слабые активирующие эффекты в дозах, превышающих те, которые требуются 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.
У здоровых лиц пароксетин не вызывает клинически значимых изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений и ЭКГ.
Исследования показали, что, в отличие от антидепрессантов, которые угнетают обратный захват норадреналина, пароксетин обладает гораздо меньшей способностью ингибировать антигипертензивные эффекты гуанетидина.
Фармакокинетика
Абсорбция
После приема внутрь пароксетин хорошо абсорбируется 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. Это приводит к непропорциональному повышению концентраций пароксетина в плазме. Поэтому его фармакокинетические параметры не стабильны, следствием чего является нелинейная кинетика. Следует отметить, однако, что нелинейность обычно выражена слабо и наблюдается только у тех пациентов, у которых на фоне приема низких доз препарата в плазме достигаются низкие уровни пароксетина. Стабильные концентрации в плазме достигаются через 7-14 дней после начала лечения пароксетином, его фармакокинетические параметры, скорее всего, не изменяются во время 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 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
Главными метаболитами пароксетина являются полярные и конъюгированные продукты окисления и метилирования, которые легко элиминируются из организма. Учитывая относительное отсутствие у этих метаболитов фармакологической активности, можно утверждать, что они не влияют на терапевтические эффекты пароксетина.
Метаболизм не ухудшает способность пароксетина избирательно ингибировать обратный захват серотонина.
Элиминация
С мочой в виде неизмененного пароксетина экскретируется менее 2% от принятой дозы, тогда как экскреция метаболитов достигает 64% от дозы. Около 36% дозы экскретируется с калом, вероятно попадая в него с желчью; экскреция с калом неизмененного пароксетина составляет менее 1% дозы. Таким образом, пароксетин элиминируется почти целиком посредством метаболизма.
Экскреция метаболитов носит двухфазный характер: вначале является результатом метаболизма «первого прохождения», затем контролируется системной элиминацией пароксетина.
Период полувыведения пароксетина варьируется, 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 снотворных 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 т.ч. и в качестве средства поддерживающей и профилактической терапии. Кроме того, пароксетин эффективно предотвращал рецидивы ОКР.
Паническое расстройство
Пароксетин эффективен при лечении панического расстройства с агорафобией и без нее, в т.ч. 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.
Кроме того, пароксетин эффективно предотвращал рецидивы панического расстройства.
Социальная фобия
Пароксетин является эффективным средством лечения социальной фобии, в т.ч. и в качестве длительной поддерживающей и профилактической терапии.
Генерализованное тревожное расстройство
Пароксетин эффективен при генерализованном тревожном расстройстве, в т.ч. 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 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 пароксетином при условии, что приемлемые альтернативы лечения линезолидом недоступны, и потенциальная польза применения линезолида превосходит риски возникновения 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:
– через 2 недели после прекращения лечения необратимыми ИМАО или
– через, по меньшей мере, 24 ч после прекращения лечения обратимыми ИМАО (например, моклобемида, линезолида, метилтиониния хлорид (метиленовый синий));
– должна пройти, по меньшей мере, 1 неделя между отменой пароксетина и началом терапии любым ИМАО;
• сочетанное применение с тиоридазином. Пароксетин не следует применять в комбинации с тиоридазином, поскольку, как и другие препараты, угнетающие активность печеночного изофермента CYP2D6, пароксетин может повышать концентрации тиоридазина в плазме, что может привести к удлинению интервала QTc и связанной с этим желудочковой аритмии типа «пируэт», потенциально угрожающей жизни, и внезапной смерти;
• сочетанное применение с пимозидом;
• применение у детей и подростков младше 18 лет. Контролируемые клинические исследования пароксетина при лечении депрессии у детей и подростков не доказали его эффективность, поэтому препарат 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 ингибиторов СИОЗС (включая пароксетин) было показано, что влияние на качественные характеристики спермы оказалось обратимым.
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, сердечно-сосудистой системы (например, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок), связанных с приемом пароксетина. По имеющимся данным встречаемость дефектов сердечно-сосудистой системы 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 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, которые могут возникать при прекращении лечения пароксетином у взрослых».
Есть 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 тех новорожденных, матери которых принимали пароксетин на поздних сроках беременности, поскольку имеются сообщения об осложнениях у новорожденных, подвергавшихся воздействию пароксетина или других препаратов группы 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, раздражимость, летаргию, постоянный плач и сонливость. В некоторых сообщениях симптомы были описаны как неонатальные проявления синдрома отмены. В большинстве случаев описанные осложнения возникали сразу после родов или вскоре после них (< 24 ч). По данным эпидемиологических исследований прием препаратов группы СИОЗС (включая пароксетин) во время беременности, особенно 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 показали репродуктивную токсичность препарата, но прямого неблагоприятного влияния в отношении беременности, развития эмбриона и плода, родов 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 принимать во время грудного вскармливания за исключением тех случаев, когда его польза для матери превышает потенциальные риски для ребенка.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Пароксетин рекомендуется принимать 1 раз в сутки утром во время еды. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая.
Депрессия
Рекомендуемая доза у взрослых составляет 20 мг в сутки. При необходимости в зависимости от терапевтического эффекта суточная доза может увеличиваться еженедельно на 10 мг в сутки до максимальной дозы 50 мг в сутки. Как и при лечении любыми антидепрессантами, следует оценивать эффективность терапии и при необходимости корректировать дозу пароксетина спустя 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 купирующей и поддерживающей терапии. Этот период может составлять несколько месяцев.
Обсессивно-компульсивное расстройство
Рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Лечение начинают с дозы 20 мг в сутки, которую можно еженедельно повышать на 10 мг в сутки. При необходимости доза может быть повышена до 60 мг в сутки. Необходимо соблюдать адекватную длительность терапии (несколько месяцев и дольше).
Паническое расстройство
Рекомендуемая доза равна 40 мг в сутки. Лечение пациентов следует начинать с дозы 10 мг в сутки и еженедельно повышать дозу на 10 мг в сутки, ориентируясь на клинический эффект. При необходимости доза может быть увеличена до 60 мг в сутки. Низкая начальная доза рекомендуется для минимизации возможного усиления симптоматики панического расстройства, которая может возникать в начале лечения любыми антидепрессантами. Необходимо соблюдать адекватные сроки терапии (несколько месяцев и дольше).
Социальная фобия
Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена еженедельно на 10 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта до 50 мг в сутки.
Генерализованное тревожное расстройство
Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена еженедельно на 10 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта до 50 мг в сутки.
Посттравматическое стрессовое расстройство
Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена еженедельно на 10 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта до 50 мг в сутки.
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 пациенты продолжают 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 медленное.
Отдельные группы пациентов
Пожилые пациенты
У пожилых пациентов концентрации пароксетина в плазме крови могут быть повышены, однако диапазон его концентраций в плазме совпадает с таковыми 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 нарушениями функции почек или печени
Концентрации пароксетина в плазме крови повышены у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и у пациентов с нарушенной функцией печени. Таким пациентам следует назначать дозы препарата, находящиеся 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 поражением органов и 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 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 системы кровообращения: нечасто - аномальное кровотечение, преимущественно кровоизлияние в кожу и слизистые оболочки (чаще всего - кровоподтеки); очень редко - тромбоцитопения.
Со стороны иммунной системы: очень редко - аллергические реакции (включая анафилактоидные реакции и ангионевротический отек).
Со стороны эндокринной системы: очень редко - синдром нарушения 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 может быть обусловлена синдромом нарушения секреции антидиуретического гормона.
Психические расстройства: часто - сонливость, бессонница, агитация, необычные сновидения (включая кошмарные сновидения); нечасто - спутанность сознания, галлюцинации; редко - маниакальные реакции, тревога, деперсонализация, панические атаки, акатизия; частота неизвестна – суицидальные мысли, суицидальное поведение.
Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения были зарегистрированы во время лечения пароксетином или в ранние сроки после прекращения лечения. Эти симптомы могут быть также обусловлены собственно заболеванием.
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 агитацию, спутанность сознания, усиленное потоотделение, галлюцинации, гиперрефлексию, миоклонус, тахикардию с дрожью и тремор). У пациентов с нарушением двигательных функций или получавших нейролептики нечасто сообщалось о развитии экстрапирамидной симптоматики, включая орофациальную дистонию.
Со стороны органа зрения: часто - нечеткость зрения; нечасто - мидриаз; очень редко - острая глаукома.
Со стороны органа слуха и равновесия: частота неизвестна – шум в ушах.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - синусовая тахикардия, постуральная гипотония, кратковременное повышение и снижение артериального давления. Кратковременное повышение и снижение артериального давления были зарегистрированы после лечения пароксетином, как правило, у пациентов с предшествующей гипертензией или тревогой; редко – брадикардия.
Со стороны дыхательной системы: часто - зевота.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: 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.
Постмаркетинговые сообщения о нежелательных реакциях со стороны печени (таких, как гепатит, иногда сопровождающихся желтухой и/или печеночной недостаточностью) очень редки. Вопрос о целесообразности прекращения лечения пароксетином 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 токсической эпидермальный некролиз), крапивница.
Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - задержка мочеиспускания, недержание мочи.
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень часто - сексуальная дисфункция; редко – гиперпролактинемия, галакторея, нарушение менструального цикла (в том числе меноррагия, метроррагия и аменорея); очень редко – приапизм.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко – артралгия, миалгия.
Эпидемиологические исследования, в основном, проведенные у пациентов в возрасте 50 лет и старше, показали повышенный риск переломов костей у пациентов, получающих препараты группы 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 пароксетином: часто - головокружение, сенсорные нарушения, нарушения сна, тревога, головная боль; нечасто - агитация, 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 пароксетином (особенно резкое) может вызывать такие симптомы, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение разряда электрического тока и шум в ушах), нарушения сна (включая яркие сны), агитация 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 группы пациентов, которая подвергалась бы повышенному риску возникновения таких симптомов; поэтому если в лечении пароксетином 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), кровотечения, враждебность, снижение аппетита, тремор, повышенное потоотделение, гиперкинезия и агитация. 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) вызывало симптомы отмены пароксетина (эмоциональная лабильность, нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе), которые регистрировались как минимум у 2 % пациентов на фоне снижения дозы пароксетина или после его полной отмены и встречались как минимум в 2 раза чаще, чем в группе плацебо.
ПЕРЕДОЗИРОВКА
Объективные и субъективные 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 АД, непроизвольные сокращения мышц, тревога и тахикардия.
Состояние пациентов обычно нормализовалось без серьезных последствий даже при разовом приеме доз 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 антидота пароксетина не существует. Лечение должно состоять из общих мер, применяемых при передозировке любых антидепрессантов. Показана 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, трамадол, препараты группы СИОЗС, фентанил, литий и растительные средства, содержащие зверобой продырявленный) может вызывать эффекты, связанные с 5-НТ (серотониновый синдром), необходимо соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг. Одновременное применение пароксетина с ингибиторами МАО (включая линезолид - антибиотик, трансформирующийся в неселективный ингибитор МАО, и метилтиониния хлорид (метиленовый синий)) противопоказано.
Пимозид
В исследовании возможности совместного применения пароксетина и пимозида в однократной низкой дозе (2 мг) было зарегистрировано повышение уровня пимозида. Данный факт объясняется известным свойством пароксетина угнетать систему CYP2D6. Вследствие узкого терапевтического индекса пимозида и его известной способности удлинять интервал QT, одновременное применение пимозида 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. Начальную дозу пароксетина корректировать не нужно, если его применяют одновременно с препаратом, который является известным индуктором ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств (например, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин). Любая последующая коррекция дозы пароксетина должна определяться его клиническими эффектами (переносимость и эффективность).
Фосампренавир/ритонавир
Одновременное применение фосампренавира/ритонавира с пароксетином приводило к значительному снижению концентрации пароксетина в плазме крови. Концентрации фосампренавира/ритонавира в плазме крови при одновременном применении с пароксетином 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 фосампренавиром/ритонавиром отсутствуют. Любая последующая коррекция дозы пароксетина должна определяться его клиническим эффектом (переносимостью и эффективностью).
Проциклидин
Ежедневный прием пароксетина значимо повышает концентрацию проциклидина в плазме крови. При возникновении антихолинергических эффектов дозу проциклидина 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.
Нервно-мышечные блокаторы
Препараты группы СИОЗС могут уменьшать активность холинэстеразы плазмы крови, что приводит к увеличению продолжительности нервно-мышечного блокирующего действия мивакурия и суксаметония.
Способность пароксетина ингибировать изофермент CYP2D6
Как и другие антидепрессанты, включая другие 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, нортриптилин, имипрамин и дезипрамин), нейролептики фенотиазинового ряда (перфеназин и тиоридазин), рисперидон, атомоксетин, некоторые антиаритмические средства класса 1 С (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.
Необратимое ингибирование системы CYP2D6 пароксетином может привести к снижению концентрации активного метаболита - эндоксифена в плазме крови, и как следствие, снизить эффективность тамоксифена.
Способность пароксетина ингибировать изофермент CYP3A4.
Исследование взаимодействия in vivo при одновременном применении, в условиях равновесного состояния, пароксетина и терфенадина, который является субстратом изофермента CYP3A4, показало, что пароксетин не влияет на фармакокинетику терфенадина. В сходном исследовании взаимодействия in vivo не было обнаружено влияния пароксетина на фармакокинетику алпразолама, и наоборот. Одновременное применение пароксетина с терфенадином, алпразоламом и другими препаратами, которые служат субстратом изофермента CYP3A4, вряд ли может причинить вред пациенту.
Клинические исследования показали, что абсорбция и фармакокинетика пароксетина не зависит или практически не зависит (т.е. существующая зависимость не требует изменения дозы) от пищи, антацидов, дигоксина, пропранолола, алкоголя (пароксетин не усиливает негативное влияние этанола на психомоторные функции, тем не менее, не рекомендуется одновременно принимать пароксетин и алкоголь).
Пероральные антикоагулянты
Возможно появление фармакодинамического взаимодействия между пароксетином 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.
НПВП, ацетилсалициловая кислота и другие антиагрегантные препараты
Возможно появление фармакодинамического взаимодействия между пароксетином 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, атипичные нейролептики, такие как клозапин, фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота, НПВП, ингибиторы ЦОГ-2), а также при лечении пациентов, имеющих в анамнезе нарушения свертываемости крови или состояния, которые могут вызывать предрасположенность к кровотечениям.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Дети и подростки (младше 18 лет)
Препарат Пароксетин не следует применять у детей и подростков младше 18 лет.
Лечение антидепрессантами детей и подростков, страдающих большим депрессивным расстройством и другими психическими заболеваниями, ассоциировано с 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 нет данных о долгосрочной безопасности пароксетина для детей и подростков, которые касались бы влияния этого препарата на рост, созревание, когнитивное и поведенческое развитие.
Клиническое ухудшение и суицидальный риск у взрослых
Молодые пациенты, особенно страдающие большим депрессивным расстройством, могут быть подвержены повышенному риску возникновения суицидального поведения во время терапии пароксетином. 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% к 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, страдающих большим депрессивным расстройством, наблюдалось статистически значимое увеличение случаев суицидального поведения на фоне лечения пароксетином по сравнению с группой плацебо (встречаемость суицидальных попыток: 0.32% к 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 исследовании 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, принимают 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, тоже 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 всего 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 агитация, акатизия или мания 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 являлись частью предшествующего симптомокомплекса у данного пациента, необходимо пересмотреть режим терапии вплоть до отмены препарата.
Акатизия.
Изредка лечение пароксетином или другим препаратом группы СИОЗС сопровождается возникновением акатизии, которая проявляется чувством внутреннего беспокойства и психомоторного возбуждения, когда пациент не может спокойно сидеть или стоять; при акатизии пациент обычно испытывает субъективный дискомфорт. Вероятность возникновения акатизии наиболее высока в первые несколько недель лечения.
Серотониновый синдром/ злокачественный нейролептический синдром
В редких случаях на фоне лечения пароксетином может возникнуть серотониновый синдром или симптоматика подобная злокачественному нейролептическому синдрому, особенно если пароксетин используют в комбинации с другими серотонинергическими препаратами и/или нейролептиками. Эти синдромы представляют потенциальную угрозу жизни, и поэтому лечение пароксетином необходимо прекратить, в случае их возникновения (они 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, раздражимость, крайне тяжелую агитацию, прогрессирующую до делирия и комы), и начать поддерживающую симптоматическую терапию. Пароксетин не должен применяться в комбинации с предшественниками серотонина (такими, как L-триптофан, окситриптан) в связи с риском развития серотонинергического синдрома.
Мания и биполярное расстройство
Большой