

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.02.2023 № 214
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19884/01/01
№ UA/19885/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СЕМПРАВИЛ®
(SEMPRAVYL®)

Склад:

діюча речовина: пароксетин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить пароксетину гідрохлориду напівгідрату в перерахуванні на пароксетин 20 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфату дигідрат, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, покриття для нанесення оболонки «Opadry 13B58802 white»*.

* «Opadry 13B58802 white»: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол, полісорбат 80.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки овальної форми білого чи майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому з одного боку та гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного нейронального захвату серотоніну. Код АТХ N06A B05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Пароксетин є потужним і селективним інгібітором захоплення 5-гідрокситриптаміну (5-НТ, серотоніну), і вважається, що його антидепресивна дія та ефективність при лікуванні обсессивно-компульсивного розладу, соціальних тривожних розладів / соціальних фобій, загальних тривожних розладів, посттравматичних стресових розладів і панічних розладів зумовлена специфічним гальмуванням захоплення 5-НТ нейронами мозку.

За своєю хімічною структурою пароксетин відрізняється від трициклічних, тетрациклічних та інших відомих антидепресантів.

Пароксетин має низьку спорідненість з мускариновими холінергічними рецепторами і слабкі антихолінергічні властивості.

Він, на відміну від трициклічних антидепресантів, має незначну спорідненість з альфа1-, альфа2- і бета-адренорецепторами, допаміновими (D2), 5-НТ1-подібними, 5-НТ2- та гістаміновими (H1-) рецепторами. Відомо, що пароксетин не чинить депресивної і гіпотензивної дії щодо центральної нервової системи, а також не впливає на психомоторну функцію і не посилює депресивну дію етанолу.

Як і інші селективні інгібітори захоплення 5-НТ, пароксетин викликає симптоми надмірної стимуляції 5-НТ-рецепторів при введенні тваринам, яким раніше вводили інгібітори моноаміноксидази (МАО) або триптофан.

Дослідження поведінки та електроенцефалографія (ЕЕГ) показують, що пароксетин слабо активується в дозах, які зазвичай перевищують дози, необхідні для інгібування поглинання 5-НТ. Активувальні властивості не є «амфетаміноподібними» за своєю природою.

При застосуванні здоровим добровольцям пароксетин не впливав на діяльність серцево-судинної системи та не викликав клінічно значущих змін артеріального тиску, частоти серцевих скорочень чи інших параметрів електрокардіографії (ЕКГ).

Пароксетин, на відміну від антидепресантів, які пригнічують поглинання норадреналіну, має значно знижену здатність до інгібування антигіпертензивних ефектів гуанетидину.

При лікуванні депресивних розладів пароксетин проявляє ефективність, порівнянну зі стандартними антидепресантами.

Є також деякі докази того, що пароксетин може мати терапевтичне значення для пацієнтів, які не мають клінічної реакції на стандартну терапію.

Уранішній прийом пароксетину не впливає ні на якість, ні на тривалість сну. Крім того, пацієнти, швидше за все, відчувають покращення сну, оскільки вони реагують на терапію пароксетином.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після перорального прийому швидко всмоктується і зазнає перетворення у печінці. Завдяки розпаду препарату в печінці кількість пароксетину, що циркулює у крові, менша за кількість, яка всмокталась у шлунково-кишковому тракті. При збільшенні одноразової дози або при багаторазовому застосуванні виникає ефект часткового насичення метаболічного шляху першого проходження через печінку і спостерігається зниження плазмового кліренсу. Це призводить до непропорційного збільшення концентрації пароксетину в плазмі крові та зміни фармакокінетичних параметрів із появою нелінійної залежності. Проте така нелінійність здебільшого незначна і спостерігається тільки у пацієнтів, у яких при застосуванні низьких доз досягається невелика концентрація препарату в плазмі крові. Постійна концентрація у крові досягається через 7–14 діб після початку лікування, і протягом подальшого тривалого лікування фармакокінетика препарату майже не змінюється.

Розподіл.

Пароксетин широко розподіляється у тканинах організму, і значення розрахованих фармакокінетичних параметрів вказують на те, що в плазмі крові залишається лише 1 % від застосованої дози.

При застосуванні в терапевтичних концентраціях приблизно 95 % пароксетину зв'язується з білками плазми крові.

Між концентрацією пароксетину в плазмі крові і клінічним ефектом (ефективність і несприятливі реакції) не було виявлено кореляції.

Метаболізм.

Основними метаболітами пароксетину є полярні й кон'юговані продукти окиснення та метилювання, які швидко виводяться з організму. Зважаючи на їхню відносну недостатню фармакологічну активність, малоймовірно, що вони сприяють терапевтичній дії пароксетину.

Метаболізм не порушує селективну дію пароксетину на поглинання 5-НТ нейронами.

Виведення.

Приблизно 64 % від застосованої дози пароксетину виводиться разом із сечею, при цьому кількість екскретованого пароксетину в незміненому вигляді становить менше 2 %.

Приблизно 36 % дози виводиться з фекаліями, ймовірно з жовчю, з яких незмінений

пароксетин становить менше 1% дози. Таким чином, пароксетин майже повністю виводиться шляхом метаболізму.

Метаболіти пароксетину виводяться за два етапи: спочатку шляхом метаболізму першого проходження через печінку, а потім — шляхом системного виведення пароксетину.

Період напіввиведення в середньому становить приблизно 1 добу.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку і хворі з нирковою/печінковою недостатністю.

У пацієнтів літнього віку та хворих із нирковою або печінковою недостатністю спостерігається збільшення концентрації пароксетину в плазмі крові, але воно не виходить за межі коливань концентрації у здорових дорослих добровольців.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування:

- великого депресивного розладу;
- obsесивно-компульсивного розладу;
- панічного розладу із супутньою агорафобією або без неї;
- соціальних тривожних розладів / соціальних фобій;
- генералізованого тривожного розладу;
- посттравматичного стресового розладу.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до пароксетину або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.
- Комбінація пароксетину з інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО). У виняткових випадках лінезолід (антибіотик, який є оборотним неселективним інгібітором МАО) можна призначати у комбінації з пароксетином за умови наявності засобів для ретельного спостереження за симптомами серотонінового синдрому та моніторингу артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікування пароксетином можна розпочати:

- через два тижні після припинення прийому необоротних інгібіторів МАО або
- принаймні через 24 години після припинення прийому оборотних інгібіторів МАО, наприклад: моклобеміду, лінезоліду, метилтіонінію хлориду (метилового синього).

Між припиненням прийому пароксетину і початком терапії будь-яким ІМАО інтервал повинен становити щонайменше один тиждень.

- Комбінація пароксетину з тіоридазиним — як і інші препарати, які пригнічують печінковий фермент СYP450 2D6, пароксетин може підвищити рівні тіоридазину в плазмі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування тільки тіоридазину може призвести до подовження інтервалу QTc із супутньою серйозною шлуночковою аритмією, такою як *torsades de pointes*, та раптовою смертю.
- Комбінація пароксетину з пімозидом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Серотонінергічні препарати.

Як і при застосуванні інших селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), сумісне застосування із серотонінергічними препаратами може призводити до 5-

НТ-асоційованого ефекту (серотонінового синдрому [] див. розділ «Особливості застосування»). Застосовувати пароксетин із такими серотонінергічними препаратами, як L-триптофан, триптан, трамадол, лінезолід, метилтіонінію хлорид (метиленовий синій), СІЗЗС, літій, петидин, бупренорфін та трава звіробою (*Hypericum perforatum*), слід з обережністю та з обов'язковим ретельним контролем клінічного стану пацієнта. Також рекомендується бути обережними з фентанілом, який використовується під час загальної анестезії або для лікування хронічного болю. Одночасне застосування пароксетину й інгібіторів MAO протипоказано через ризик розвитку серотонінового синдрому (див. розділ «Протипоказання»).

Пімозид.

Збільшення рівня пімозиду (в середньому в 2,5 разу) було продемонстровано під час дослідження сумісного застосування разової низької дози пімозиду (2 мг) і пароксетину (60 мг). Це було пояснено відомими інгібіторними властивостями пароксетину щодо CYP2D6. У зв'язку з вузьким терапевтичним індексом пімозиду та його здатністю подовжувати інтервал QT сумісне застосування пімозиду і пароксетину протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів.

Метаболізм і фармакокінетичні параметри пароксетину можуть змінюватися під впливом індукції або інгібіції ферментів, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів.

При одночасному застосуванні пароксетину з препаратами, що інгібують ферменти, слід **призначати пароксетин у** якомога менших ефективних дозах.

При сумісному застосуванні з препаратами, що індують ферменти (карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн), немає потреби у зміні початкової дози пароксетину. Змінювати дозу пароксетину (після початку лікування або після припинення прийому індуктора ферменту) **потрібно** відповідно до клінічного ефекту (переносність та ефективність).

Міорелаксанти.

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

Фосампренавір/ритонавір.

Сумісне застосування здоровими добровольцями фосампренавіру/ритонавіру (у дозі 700/100 мг двічі на добу) з пароксетином (20 мг на добу) протягом 10 днів значно (приблизно на 55 %) знижувало рівні пароксетину в плазмі крові. Рівні фосампренавіру/ритонавіру в плазмі крові під час одночасного застосування пароксетину були подібними до контрольних значень інших досліджень, що вказує на те, що пароксетин не мав значного впливу на метаболізм фосампренавіру/ритонавіру. Дані щодо ефекту тривалого (понад 10 днів) одночасного застосування пароксетину та фосампренавіру/ритонавіру відсутні.

Проциклідин.

При щоденному застосуванні пароксетину значно підвищується рівень проциклідину в сироватці крові. У разі появи антихолінергічних ефектів дозу проциклідину потрібно зменшити.

Антиконвульсанти: карбамазепін, фенітоїн, вальпроат натрію.

При сумісному застосуванні з цими препаратами не спостерігається **жодного** впливу на фармакокінетику/фармакодинаміку препарату у хворих на епілепсію.

Здатність пароксетину пригнічувати фермент CYP2D6.

Пароксетин, як і інші антидепресанти, що є інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, уповільнює активність ферменту CYP2D6 системи цитохрому P450. Пригнічення CYP2D6 може призводити до збільшення у плазмі крові концентрації одночасно введених препаратів, що метаболізуються цим ферментом. До таких препаратів належать деякі

трициклічні антидепресанти (наприклад, кломіпрамін, нортриптилін і дезипрамін), фенотіазинові нейролептики (наприклад перфеназин і тіорідазин, див. розділ «Протипоказання»), рисперидон, атомoksetин, деякі протиаритмічні засоби типу 1c (наприклад пропафенон і флекаїнід) і метопролол. Не рекомендується застосовувати пароксетин у комбінації з метопрололом при серцевій недостатності через вузький терапевтичний індекс метопрололу за цим показанням.

У **наукових публікаціях** повідомлялося про фармакокінетичну взаємодію між інгібіторами CYP2D6 і тамоксифеном, що показує зниження рівня в плазмі крові на 65–75 % однієї з найбільш активних форм тамоксифену, тобто ендоксифену. У деяких дослідженнях **було виявлено** зниження ефективності тамоксифену при одночасному застосуванні **певних** антидепресантів СІЗЗС. Оскільки не можна виключити зниження ефекту тамоксифену, по можливості слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP2D6 (включно з пароксетином) (див. розділ «Особливості застосування»).

Алкоголь.

Як і при застосуванні інших психотропних засобів, пацієнтам потрібно рекомендувати уникати вживання алкоголю під час прийому пароксетину.

Пероральні антикоагулянти.

Може виникнути фармакодинамічна взаємодія між пароксетином **і** пероральними антикоагулянтами. Сумісне застосування пароксетину **і** пероральних антикоагулянтів може призвести до підвищення антикоагулянтної активності та ризику кровотеч. Тому пацієнтам, які лікуються пероральними антикоагулянтами, потрібно призначати пароксетин з обережністю (розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), ацетилсаліцилова кислота та антитромбоцитарні засоби.

При сумісному застосуванні НПЗЗ / ацетилсаліцилової кислоти **і** пароксетину може виникнути їхня фармакодинамічна взаємодія **з підвищенням** ризику кровотеч. З обережністю слід призначати пароксетин разом із препаратами, що впливають на функцію тромбоцитів або збільшують ризик кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендується бути обережними **у разі застосування** СІЗЗС одночасно з пероральними антикоагулянтами, препаратами, які впливають на функцію тромбоцитів або підвищують ризик кровотечі (наприклад, атипові нейролептики, такі як клозапін, фенотіазини, більшість трициклічних антидепресантів, ацетилсаліцилова кислота, НПЗЗ, інгібітори **циклооксигенази-2 [ЦОГ-2]**) **пацієнтам** із розладами з боку крові або станами, які можуть спричинити кровотечу.

Правастатин.

Взаємодія між пароксетином і правастатином, яка спостерігається в дослідженнях, свідчить, що одночасне застосування пароксетину **і** правастатину може призвести до збільшення рівня глюкози в крові. Хворим на цукровий діабет, які отримують як пароксетин, так і правастатин, може **потребуватися** корекція дозування пероральних гіпоглікемічних засобів та/або інсуліну (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

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

Діти

Пароксетин не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків **(віком до 18 років)**. Поведінка, пов'язана з самогубством (спроба самогубства та суїцидальні думки), **і**

ворожість (переважно агресія, опозиційна поведінка та гнів) частіше спостерігалися у клінічних дослідженнях серед дітей та підлітків, які отримували антидепресанти, порівняно з тими, хто отримував плацебо. Якщо, виходячи з клінічної потреби, все-таки прийнято рішення про лікування, слід ретельно стежити за пацієнтом щодо появи суїцидальних симптомів.

Крім того, відсутні дані тривалих досліджень з безпеки для дітей та підлітків щодо росту, статевого дозрівання, когнітивного та поведінкового розвитку.

Суїцид / суїцидальні думки або погіршення стану.

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїцидальних думок, заподіяння шкоди самому собі та суїциду (суїцидальність). Цей ризик зберігається до настання значної ремісії. Оскільки поліпшення може не настати у перші декілька тижнів лікування або навіть пізніше, необхідно продовжувати ретельне спостереження, поки стан пацієнта не покращиться. Судячи з наявного клінічного досвіду, ризик суїцидів зростає на ранніх стадіях одужання.

Інші психічні захворювання, при яких призначається пароксетин, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком суїциду. Крім того, ці стани можуть супроводжувати великий депресивний розлад. Тому при лікуванні великого депресивного розладу необхідно дотримуватися таких самих заходів обережності, що й при лікуванні інших психічних розладів.

Оскільки ризик суїцидальних думок або суїцидальних спроб вищий у пацієнтів із суїцидальністю в анамнезі або зі значною вираженістю суїцидальних ідей до початку лікування, вони під час лікування повинні перебувати під ретельним наглядом. Метааналіз плацебоконтрольованих клінічних досліджень щодо застосування антидепресантів дорослими пацієнтами з психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки у пацієнтів віком до 25 років на тлі лікування антидепресантами порівняно з плацебо (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Необхідне ретельне спостереження за пацієнтами, особливо з груп підвищеного ризику, на початку лікування пароксетином чи при зміні його дозування. Пацієнтів (та осіб, що доглядають за ними) треба попередити про необхідність стежити за будь-якими ознаками, що свідчать про погіршення стану, суїцидальну поведінку/думки, а також незвичайні зміни в поведінці. У разі появи таких симптомів потрібно негайно звернутися до лікаря.

Акатизія / психомоторний неспокій.

Застосування пароксетину асоціювалось із розвитком акатизії станом, що характеризується відчуттям внутрішнього неспокою та психомоторним збудженням, таким як неможливість спокійно сидіти чи стояти у поєднанні з суб'єктивним відчуттям дискомфорту. Ймовірність виникнення такого стану найбільша протягом перших тижнів лікування. Пацієнтам, у яких виникають такі симптоми, збільшення дози може нашкодити.

Серотоніновий синдром / нейролептичний злякисний синдром.

У поодиноких випадках лікування пароксетином може асоціюватися з розвитком серотонінового синдрому або симптомів, характерних для нейролептичного злякисного синдрому, особливо при сумісному застосуванні з іншими серотонінергічними та/або нейролептичними препаратами. Оскільки ці синдроми можуть спричиняти життєво небезпечні стани, лікування пароксетином слід припинити у разі появи таких явищ (що характеризуються сукупністю таких симптомів, як гіпертермія, ригідність, міоклонус, вегетативна нестабільність із можливими швидкими змінами основних показників функціонального стану організму, зміна психічного статусу, включно зі сплутаністю свідомості, дратівливістю, граничною ажитацією з прогресуванням до делірію та коми) і призначити підтримувальну симптоматичну терапію. Пароксетин не слід застосовувати в комбінації з серотоніновими прекурсорами (такими як L-триптофан, окситриптан) через

ризик розвитку серотонінергічного синдрому (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Манія.

Як і інші антидепресанти, пароксетин потрібно з обережністю застосовувати для лікування хворих, які мають в анамнезі манію. Необхідно припинити застосування пароксетину, якщо у пацієнта починається маніакальна фаза.

Порушення функції нирок/печінки.

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

Цукровий діабет.

У пацієнтів із цукровим діабетом лікування інгібіторами зворотного захоплення серотоніну може змінювати глікемічний профіль, тому дозу інсуліну та/або пероральних гіпоглікемічних препаратів слід корегувати. Клінічні дослідження вказують на те, що підвищення рівня глюкози крові може спостерігатися при сумісному лікуванні пароксетином і правастатином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Епілепсія.

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

Судомні напади.

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

Електроконвульсивна терапія (ЕКТ).

Досвід одночасного застосування пароксетину й ЕКТ обмежений.

Глаукома.

Пароксетин, як і інші інгібітори зворотного захоплення серотоніну, може спричинити мідріаз, тому його треба з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів із наявною закритокутовою глаукомою або глаукомою в анамнезі.

Захворювання серця.

При лікуванні пацієнтів із супутніми захворюваннями серця потрібно вживати звичайних запобіжних заходів.

Гіпонатріємія.

Інколи відзначалися випадки розвитку гіпонатріємії, здебільшого у пацієнтів літнього віку. Потрібно з обережністю призначати препарат пацієнтам із ризиком розвитку гіпонатріємії, наприклад внаслідок застосування супутніх лікарських засобів або при наявності цирозу. Після відміни пароксетину гіпонатріємія зазвичай проходить.

Кровотечі.

Після лікування СІЗЗС спостерігалися крововиливи у шкіру, такі як екхімози та пурпура. Повідомлялося про інші прояви крововиливу, включно зі шлунково-кишковими та гінекологічними кровотечами. Пацієнти літнього віку можуть мати підвищений ризик кровотеч, які не пов'язані з менструацією.

СІЗЗС/ІЗЗН збільшують ризик післяпологових кровотеч (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»).

Тому пароксетин слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають одночасно пероральні антикоагулянти, препарати, що впливають на функцію тромбоцитів, або інші препарати, які підвищують ризик розвитку кровотеч (наприклад, атипів антипсихотичні лікарські засоби, такі як клозапін, фенотіазини, більшість трициклічних антидепресантів, ацетилсаліцилова кислота, НПЗЗ, інгібітори ЦОГ-2), а також пацієнтам із частими

коагулопатіями в анамнезі або захворюваннями, що можуть призводити до кровотеч (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з тамоксифеном.

Пароксетин, потужний інгібітор CYP2D6, може спричинити зниження концентрації ендоксифену, одного з найважливіших активних метаболітів тамоксифену. Тому під час лікування тамоксифеном потрібно уникати застосування пароксетину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Переломи кісток.

В епідеміологічних дослідженнях щодо ризику виникнення переломів кісток при застосуванні деяких антидепресантів, включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, було виявлено асоціативний зв'язок з переломами. Ризик виникає під час лікування і є найбільшим на початкових стадіях терапії. При лікуванні хворих пароксетином слід зважати на можливість виникнення переломів кісток.

Симптоми відміни, що спостерігаються при припиненні застосування пароксетину

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

Ризик розвитку симптомів відміни може залежати від декількох факторів, включно з тривалістю терапії, дозою та швидкістю її зменшення.

Повідомлялося про такі симптоми, як запаморочення, розлади чутливості (включно з парестезіями, відчуттям електрошоку та шумом у вухах), порушення сну (включно з інтенсивними сновидіннями), ажитація або тривожність, нудота, тремор, сплутаність свідомості, підвищена пітливість, головний біль, діарея, посилення серцебиття, емоційна нестабільність, дратівливість і порушення зору. Загалом ці симптоми є легкими або мають помірний характер, хоча в деяких пацієнтів вони можуть бути дуже інтенсивними. Вони виникають зазвичай протягом перших кількох днів після відміни препарату, але були поодинокі випадки виникнення цих симптомів у пацієнтів, які випадково пропускали прийом однієї дози. Зазвичай ці симптоми минають самостійно протягом 2 тижнів, хоча в деяких пацієнтів цей процес може бути тривалішим (2–3 місяці й довше). Тому рекомендується при відміні пароксетину дозу зменшувати поступово протягом кількох тижнів або місяців, залежно від індивідуальних особливостей пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Статева дисфункція.

СІЗС можуть викликати симптоми статевої дисфункції (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках ці симптоми продовжувалися після припинення лікування СІЗС.

Натрій.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Деякі епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик вроджених вад розвитку, зокрема серцево-судинних (наприклад, дефекти передсердної або міжшлуночкової перегородки), пов'язаний із застосуванням пароксетину протягом першого триместру вагітності. Механізм невідомий. Дані свідчать про те, що ризик народження дитини із серцево-судинним дефектом після прийому пароксетину вагітною становить менше 2/100 порівняно з очікуваною частотою таких дефектів приблизно 1/100 у загальній популяції.

Пароксетин слід застосовувати під час вагітності лише за суворими показаннями. Лікар, який призначає препарат, повинен зважити варіант альтернативного лікування для вагітних або жінок, які планують вагітність. Під час вагітності треба уникати різкого припинення прийому препарату (див. розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»).

За даними досліджень, підвищений ризик виникнення післяпологової кровотечі (менш, ніж у 2 рази) спостерігався у жінок, які приймали СІЗЗС/ІЗЗН за місяць до народження дитини (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Слід обстежувати новонароджених, якщо вагітна продовжувала приймати пароксетин на пізніх термінах вагітності, особливо в третьому триместрі.

До симптомів, що можуть виникнути у новонароджених після застосування пароксетину вагітною на пізніх термінах, належать: респіраторний дистрес, ціаноз, апное, судоми, коливання температури, труднощі при годуванні, блювання, гіпоглікемія, гіпертонія, гіпотонія, гіперрефлексія, тремор, тремтіння, збудливість, летаргія, постійний плач, сонливість і труднощі зі сном. Ці симптоми можуть бути викликані серотонінергічними ефектами або симптомами відміни. У деяких повідомленнях симптоми були описані як неонатальні прояви синдрому відміни. У більшості випадків вони виникають одразу або невдовзі (< 24 годин) після пологів.

За даними епідеміологічних досліджень, застосування СІЗЗС вагітними, особливо на пізніх термінах вагітності, асоціювалося зі збільшеним ризиком розвитку персистувальної легеневої гіпертензії новонароджених. Спостережуваний ризик становив приблизно 5 випадків на 1 000 вагітностей. У загальній популяції трапляється від одного до двох випадків персистувальної легеневої гіпертензії новонароджених на 1 000 вагітностей.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність, але не вказали на прямий шкідливий вплив на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток.

Період годування груддю.

Невелика кількість пароксетину екскретується в грудне молоко. В опублікованих даних досліджень концентрації пароксетину в сироватці крові немовлят, що перебували на грудному вигодовуванні жінок, які його застосовували, були нижче межі визначення (< 2 нг/мл) або дуже низькими (< 4 нг/мл), і жодних ознак дії препарату в цих немовлят не спостерігалося. Оскільки ефектів не очікується, можна розглянути питання про грудне вигодовування.

Фертильність.

Дані доклінічних досліджень та досліджень *in vitro* показали, що пароксетин може впливати на якість сперми. Однак повідомлення щодо впливу деяких СІЗЗС (включно з пароксетином) на якість сперми у чоловіків, які їх застосовували, свідчать про те, що їхній вплив є оборотним. Вплив на фертильність людини досі не спостерігався.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досвід застосування у клінічній практиці свідчить про те, що цей лікарський засіб не впливає на когнітивні функції або психомоторні реакції. Проте, як і при застосуванні інших психоактивних препаратів, пацієнтів треба попередити про можливе порушення здатності керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами під час лікування.

Пароксетин не підсилює порушення розумових та моторних реакцій, які спричинені алкоголем, проте сумісне застосування пароксетину й алкоголю не рекомендується.

Спосіб застосування та дози.

Великий депресивний розлад.

Рекомендованою дозою є 20 мг на добу. Загалом покращення у пацієнтів починається через тиждень, але стати очевидним може лише на другому тижні терапії.

Як і при застосуванні всіх інших антидепресантів, дозу пароксетину треба ретельно добирати індивідуально і відповідно коригувати протягом перших 3–4 тижнів терапії, а потім — залежно від клінічної необхідності.

Якщо клінічний ефект при застосуванні 20 мг недостатній, дозу можна поступово збільшувати (із кроком 10 мг) до максимальної — 50 мг на добу відповідно до реакції пацієнта.

Пацієнти з депресивним розладом повинні отримувати лікування протягом тривалого періоду (принаймні 6 місяців), щоб забезпечити усунення симптомів.

Обсесивно-компульсивний розлад.

Рекомендованою дозою є 40 мг на добу. Лікування необхідно розпочинати з дози 20 мг на добу, а потім щотижня збільшувати її на 10 мг на добу до досягнення рекомендованої дози. Якщо після кількох тижнів прийому рекомендованої дози спостерігається недостатній клінічний ефект, деяким пацієнтам може потребуватися поступове підвищення дози до максимальної — 60 мг на добу.

Курс лікування пацієнтів з обсесивно-компульсивними розладами має бути достатнім для того, щоб забезпечити усунення симптомів. Цей період може тривати кілька місяців або навіть довше (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Панічний розлад.

Рекомендованою дозою є 40 мг на добу. Лікування необхідно розпочинати з дози 10 мг на добу, а потім щотижня збільшувати її на 10 мг, залежно від клінічної відповіді, до рекомендованої дози. Якщо після кількох тижнів прийому рекомендованої дози спостерігається недостатній клінічний ефект, деяким пацієнтам може потребуватися поступове підвищення дози до максимальної — 60 мг на добу.

Курс лікування пацієнтів із панічними розладами має бути достатнім для того, щоб забезпечити усунення симптомів. Цей період може тривати кілька місяців або навіть довше (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Соціальні тривожні розлади / соціальні фобії.

Рекомендованою дозою є 20 мг на добу. Якщо після кількох тижнів прийому рекомендованої дози спостерігається недостатній клінічний ефект, деяким пацієнтам може потребуватися поступове підвищення дози на 10 мг до максимальної — 50 мг/добу. Тривале застосування треба регулярно оцінювати (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Генералізований тривожний розлад.

Рекомендованою дозою є 20 мг на добу. Для деяких хворих, для яких прийом 20 мг є недостатньо ефективним, дозу можна поступово збільшувати на 10 мг на добу, залежно від клінічного ефекту, до 50 мг на добу. Тривале застосування треба регулярно оцінювати (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Посттравматичний стресовий розлад.

Рекомендованою дозою є 20 мг на добу. Для деяких хворих, для яких прийом 20 мг є недостатньо ефективним, дозу можна поступово збільшувати на 10 мг на добу, залежно від клінічної відповіді, до 50 мг на добу. Тривале застосування треба регулярно оцінювати (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Симптоми відміни, що спостерігаються після припинення прийому пароксетину.

Потрібно уникати раптового припинення прийому (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Під час клінічних досліджень використовувався режим поступового зменшення дози препарату, що включав зменшення добової дози на 10 мг на добу з інтервалом 1 тиждень. У разі появи виражених симптомів під час зменшення дози або після відміни лікування необхідно розглянути доцільність відновлення лікування у попередній дозі.

Згодом можна продовжити поступово зменшувати дозу.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Підвищені концентрації пароксетину в плазмі крові спостерігаються у пацієнтів літнього віку, але діапазон концентрацій частково збігається з тим, що спостерігається у молодих пацієнтів. Застосування треба починати з початкової дози для дорослих. Деяким пацієнтам може потребуватися збільшення дози, але максимальна доза не повинна перевищувати 40 мг на добу.

Ниркова/печінкова недостатність.

У пацієнтів із вираженою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) або печінковою недостатністю спостерігається підвищення концентрації пароксетину в плазмі крові. Тому для них дозу необхідно зменшувати до нижньої межі діапазону дозування.

Спосіб застосування.

Рекомендується приймати пароксетин 1 раз на добу вранці під час їди.

Таблетку слід ковтати не розжовуючи.

Діти.

Пароксетин не слід застосовувати для лікування дітей (віком до 18 років), оскільки контрольовані клінічні дослідження виявили зв'язок між застосуванням пароксетину і підвищеним ризиком суїцидальної поведінки та ворожості. Крім того, у цих дослідженнях ефективність не була адекватно продемонстрована. Безпека та ефективність препарату для дітей віком до 7 років не досліджувалась.

Передозування.

Симптоми.

У разі передозування пароксетину, крім симптомів, зазначених у розділі «Побічні реакції», спостерігалися підвищення температури тіла та мимовільне скорочення м'язів.

Всі ці ефекти у більшості пацієнтів проходять без тяжких наслідків навіть після прийому дози 2000 мг. Інколи спостерігалась кома або зміна параметрів ЕКГ, дуже рідко відзначалися летальні наслідки, але переважно в таких випадках пароксетин застосовували разом з іншими психотропними засобами або з алкоголем.

Лікування.

Специфічний антидот невідомий.

Лікування передозування має включати загальні терапевтичні заходи, такі ж, як і при передозуванні інших антидепресантів. Протягом декількох годин після передозування для зменшення абсорбції пароксетину може бути доцільним застосування 20–30 г активованого вугілля. Показано проведення підтримувальної терапії при контролі життєво важливих показників та ретельному спостереженні за станом хворого в умовах стаціонару. Лікування потрібно підбирати залежно від клінічного стану пацієнта.

Побічні реакції.

Деякі з перерахованих нижче побічних реакцій можуть зменшуватися за інтенсивністю та частотою при продовженні лікування і зазвичай не вимагають припинення терапії.

Побічні реакції наведено за системами органів і частотою. Частота визначається як: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

З боку крові й лімфатичної системи.

Нечасто: підвищена кровоточивість, переважно шкіри та слизових оболонок (включно з екхімозами та гінекологічними кровотечами).

Дуже рідко: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

Дуже рідко: тяжкі та потенційно летальні алергічні реакції (включно з анафілактоїдними реакціями **і** ангіоневротичним набряком).

З боку ендокринної системи.

Дуже рідко: синдром, зумовлений недостатньою секрецією антидіуретичного гормону.

Порушення метаболізму і харчування.

Часто: збільшення рівня холестерину, зниження апетиту.

Нечасто: є повідомлення щодо зміненого глікемічного профілю в пацієнтів із цукровим діабетом (див. розділ «Особливості застосування»);

Рідко: гіпонатріємія, яка головним чином спостерігається у пацієнтів літнього віку та інколи пов'язана із синдромом, зумовленим недостатньою секрецією антидіуретичного гормону.

З боку психіки.

Часто: сонливість, безсоння, ажитація, аномальні сни (включно з кошмарними сновидіннями).

Нечасто: сплутаність свідомості, галюцинації.

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

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

Повідомляли про випадки суїцидальних думок і суїцидальної поведінки під час терапії пароксетином або одразу після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

У постмаркетинговий **період** спостерігалися випадки агресії.

Ці симптоми можуть бути також зумовлені основним захворюванням.

З боку нервової системи.

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

Нечасто: екстрапірамідні розлади **і**

Рідко: судоми, синдром неспокійних ніг.

Дуже рідко: серотоніновий синдром (може включати ажитацію, сплутаність свідомості, діафорез, галюцинації, гіперрефлексію, міоклонус, тремтіння, тахікардію і тремор)

Екстрапірамідні розлади, включно з орофациальною дистонією, спостерігаються у пацієнтів із руховими порушеннями або у хворих, які лікуються нейролептиками.

З боку органів зору.

Часто: нечіткість зору.

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

Дуже рідко: гостра глаукома.

З боку органів слуху.

Частота невідома: дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи.

Нечасто: синусова тахікардія, транзиторне підвищення або зниження артеріального тиску, постуральна гіпотензія.

Рідко: брадикардія.

Повідомляли про тимчасове підвищення або зниження артеріального тиску після лікування пароксетином, зазвичай у пацієнтів з уже наявною гіпертензією або тривогою.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.

Часто: позіхання.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота;

Часто: запори, діарея, блювання, сухість у роті.

Дуже рідко: шлунково-кишкові кровотечі.

Частота невідома: мікроскопічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи.

Рідко: підвищення рівня печінкових ферментів.

Дуже рідко: розлади з боку печінки (такі як гепатити, інколи з жовтяницею та/або печінковою недостатністю).

Є повідомлення про підвищення рівня печінкових ферментів. Також дуже рідко повідомляли про побічні реакції з боку печінки (такі як гепатити, іноді пов'язані з жовтяницею та/або печінковою недостатністю). Необхідно розглянути можливість припинення прийому пароксетину, якщо підвищення печінкових проб зберігається.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: посилене потовиділення;

Нечасто: шкірні висипи, свербіж;

Дуже рідко: тяжкі шкірні побічні реакції (включно з поліморфною еритемою, синдромом Стівенса — Джонсона та токсичним епідермальним некролізом), кропив'янка, реакції фоточутливості.

З боку сечовидільної системи.

Нечасто: затримка сечовиділення, нетримання сечі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Дуже часто: статева дисфункція.

Рідко: гіперпролактинемія/галакторея, менструальні порушення (включно з менорагіями, метрорагіями, аменореями, відстроченими та нерегулярними менструаціями).

Дуже рідко: пріапізм.

Частота невідома: післяпологова кровотеча.

Повідомляли про ризик виникнення післяпологової кровотечі під час прийому препаратів класу СІЗС/ІЗЗН (див. розділи «Особливості застосування» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

З боку опорно-рухового апарату і сполучної тканини.

Рідко: артралгія, міалгія.

Епідеміологічні дослідження, переважно проведені у пацієнтів віком від 50 років, свідчать про підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, які отримують СІЗС та трициклічні антидепресанти. Механізм, що спричиняє цей ризик, невідомий.

Загальні розлади та реакції у місці введення.

Часто: астенія, збільшення маси тіла.

Дуже рідко: периферичний набряк.

Симптоми, зумовлені відміною пароксетину.

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

Нечасто: збудження, нудота, тремор, сплутаність свідомості, пітливість, емоційна нестабільність, порушення зору, прискорене серцебиття, діарея, дратівливість.

Припинення прийому пароксетину (особливо раптове) зазвичай призводить до симптомів відміни. Повідомляли про запаморочення, розлади чутливості (включно з парестезіями, відчуттям електрошоку та дзвоном у вухах), порушення сну (включно з інтенсивними сновидіннями), ажитацію або тривожність, нудоту, тремор, сплутаність свідомості, пітливість, головний біль, діарею, посилене серцебиття, емоційну лабільність, дратівливість і розлади зору.

Зазвичай ці явища мають легкий або помірний характер і проходять самостійно; однак у деяких пацієнтів вони можуть бути важкими та/або тривалими. Тому, якщо лікування пароксетином більше не потрібне, слід відмінити його, поступово зменшуючи дозу (див. розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень щодо застосування пароксетину дітям.

У клінічних дослідженнях щодо застосування пароксетину дітям спостерігалось збільшення частоти таких побічних ефектів: суїцидальна поведінка (включаючи спроби самогубства та суїцидальні думки), навмисне самоушкодження, ворожість, зниження апетиту, тремор, пітливість, гіперкінезія, збудження, емоційна лабільність (включаючи плач і зміни настрою), кровотечі (переважно на шкірі та слизових оболонках). Суїцидальні думки та спроби самогубства спостерігали головним чином при лікуванні дітей із великими депресивними розладами; ворожість — у дітей з obsесивно-компульсивними розладами, особливо віком до 12 років.

Після припинення прийому пароксетину чи зменшення дози виникали такі симптоми: емоційна лабільність (включаючи плач, зміни настрою, навмисне самоушкодження, суїцидальні думки та спроби самогубства), нервозність, запаморочення, нудота та біль у животі (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/
KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-ІІ, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія/

Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur, Distt. Dhar, Madhya Pradesh, Pin 454774, India.

Дата останнього перегляду.