

5730 - 2017

АРКЕТИС
(ARKETIS)
Инструкция
по применению препарата

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения	
Республики Беларусь № 404	
от .	14. 04 2017 г. №
КЛС №	4 от 29. 05 2017 г.

Торговое название препарата: Аркетис (Arketis).

Международное название препарата: Пароксетин (Paroxetine).

Состав

Каждая таблетка содержит *активное вещество* – пароксетина гидрохлорид 22,66 мг, эквивалент 20,00 мг пароксетина и *вспомогательные вещества* – целлюлозу микрокристаллическую, кальция гидрофосфат дигидрат, кроскармеллозу натрия, диоксид кремния коллоидный, магния стеарат.

Описание:

Круглые плоские почти белые таблетки с фаской, с разделительной риской с одной стороны и печатью «20» с другой. Диаметр 9,0 – 9,2 мм. Толщина: 3,1 – 3,4 мм.

Разделение таблетки по риске обеспечивает получение в 1/2 таблетки дозировки 10мг.

Фармакотерапевтическая группа

Антидепрессант. Код ATC: N06AB05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Активный ингредиент Аркетиса избирательно блокирует обратный захват серотонина (5HT) пресинаптической мембраной, с чем связано повышение свободного содержания этого нейромедиатора в синаптической щели и усиление серотонинергического действия в ЦНС, ответственного за развитие тимоаналептического (антидепрессивного) эффекта. Пароксетин является наиболее специфическим блокатором обратного захвата серотонина среди селективных серотонинергических антидепрессантов.

Влияние на м-холинорецепторы, α и β -адренорецепторы незначительно, что определяет крайне слабую выраженность холинолитических кардиоваскулярных и седативного побочных эффектов.

Главными составляющими профиля психотропной активности Аркетиса являются антидепрессивное и анксиолитическое действие при достаточно выраженным стимулирующим (активизирующим) эффекте.

Фармакокинетика

После перорального приема пароксетин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и подвергается метаболизму первого прохождения, максимальная концентрация в плазме наблюдается через 6 часов. 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 концентрации 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. Пароксетин широко распределяется в тканях, 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. Основными метаболитами пароксетина являются полярные и конъюгированные продукты окисления и метилирования, не обладающие фармакологической активностью. Период полувыведения пароксетина из плазмы составляет 16-24 часа. Менее 2% препарата выводится в неизменённом виде с мочой, остальная часть – в виде метаболитов с мочой (64%) и с желчью. Выведение пароксетина носит двухфазный характер, включая первичный метаболизм (первая фаза) и следующая за ней системная элиминация.

Показания к применению

- большое депрессивное расстройство;
- обсессивно-компульсивное расстройство;
- паническое расстройство с агорафобией и без;
- социальное тревожное расстройство/социофобия;
- генерализованное тревожное расстройство;
- посттравматическое стрессовое расстройство.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к пароксетину и компонентам препарата;
- сопутствующий прием ингибиторов МАО и период 14 дней после их отмены;
- сочетанный прием с тиоридазином, так как пароксетин может повышать концентрации тиоридазина в плазме, что может привести к удлинению интервала QT и связанной с этим аритмии «пируэт» (torsades de pointes) и внезапной смерти;
- сочетанное применение с пимозидом;
- применение у детей и подростков младше 18 лет.

Способ применения и дозы

Аркетис принимают утром одноразово во время еды. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

При *депрессиях* начальная доза составляет 20 мг в сутки. Эта же доза является оптимальной терапевтической. При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 50 мг в сутки. Увеличение дозы следует проводить постепенно – на 10 мг с интервалом в 1 неделю. 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.

При *обсессивно-компульсивном расстройстве* средняя терапевтическая доза составляет 40 мг в сутки. Лечение следует начинать с дозы 20 мг в сутки. В последующем дозу увеличивают на 10 мг в неделю в зависимости от терапевтического эффекта. При недостаточной эффективности она может быть увеличена до 60 мг в сутки. Необходимо соблюдать адекватную длительность терапии (несколько месяцев и дольше).

При *паническом расстройстве* рекомендуемая доза равна 40 мг в сутки. Лечение пациентов следует начинать с дозы 10 мг в сутки и еженедельно увеличивать 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).

Для терапии *социальной фобии* 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.

При *генерализованном тревожном расстройстве* средняя терапевтическая 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.

Рекомендуемая доза при *посттравматическом стрессовом расстройстве* 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.

Отмена Аркетиса: Как и при лечении другими психотропными препаратами, следует избегать резкой отмены Аркетиса. Может быть рекомендована следующая схема отмены: снижение суточной дозы на 10 мг в неделю; после достижения дозы 20 мг в сутки 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

У *пожилых пациентов* концентрации пароксетина в плазме могут быть повышенны, 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 – 10 мг, которая может быть повышена до 40 мг в сутки.

Концентрации пароксетина в плазме повышенны 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.

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

Меры предосторожности

Дети и подростки (младше 18 лет)

Лечение антидепрессантами детей и подростков, страдающих большим депрессивным расстройством и другими психическими заболеваниями, ассоциировано с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей и суициального поведения. В клинических исследованиях нежелательные явления, связанные с суициальными попытками и суициальными 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 суициального поведения во время терапии пароксетином. Анализ проведенных плацебо-контролируемых исследований у взрослых, страдающих психическими заболеваниями, свидетельствует об увеличении частоты суициального 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 18-30 лет. Данные, полученные в исследовании у пациентов с большим депрессивным расстройством, могут свидетельствовать об увеличении частоты случаев суицидального поведения у пациентов младше 24 лет, страдающих различными психическими расстройствами.

У пациентов с депрессией обострение симптомов этого расстройства и/или появление суицидальных мыслей и суицидального поведения могут наблюдаться независимо от того, получают ли они антидепрессанты. Этот риск сохраняется до тех пор, пока не будет достигнута выраженная ремиссия. Улучшение состояния пациента может отсутствовать в первые недели лечения и более, и поэтому за пациентом необходимо внимательно наблюдать 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 выраженным 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 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 ажитация, акатизия или мания могут быть связаны с основным заболеванием или являться последствием применяемой терапии. При возникновении симптомов клинического ухудшения (включая новые симптомы) 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 селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (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 ажитацию, прогрессирующую до делирия и комы), и начать поддерживающую симптоматическую терапию. Пароксетин не должен назначаться в комбинации с предшественниками серотонина (такими, как L-триптофан, окситриптан) в связи с риском развития серотонинергического синдрома.

Мания и биполярное расстройство

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

Нарушения функции почек или печени

Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пароксетином пациентов с тяжелым нарушением функции почек и пациентов с нарушениями функции печени.

Эпилепсия

Как и другие антидепрессанты, пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов с эпилепсией.

Судорожные припадки

Частота судорожных припадков у пациентов, принимающих пароксетин, составляет менее 0,1%. В случае возникновения судорожного припадка лечение пароксетином необходимо прекратить.

Электросудорожная терапия

Имеется лишь ограниченный опыт одновременного применения пароксетина и электросудорожной терапии.

Глаукома

Как и другие препараты группы СИОЗС, пароксетин вызывает мидриаз, и его необходимо применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой.

Гипонатриемия

При лечении пароксетином гипонатриемия возникает редко и преимущественно у пожилых пациентов и нивелируется после отмены пароксетина.

Кровотечения

Сообщалось о кровоизлияниях в кожу и слизистые оболочки (включая желудочно-кишечные кровотечения) у пациентов на фоне приема пароксетина. Поэтому пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, которые одновременно получают препараты, повышающие риск кровотечений, у пациентов с известной склонностью к кровотечениям и у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к кровотечениям.

Заболевания сердца

При лечении пациентов с заболеваниями сердца следует соблюдать обычные меры предосторожности.

Симптомы, которые могут возникать при прекращении лечения пароксетином у взрослых:

В результате клинических исследований у взрослых встречаемость нежелательных явлений при отмене пароксетина составляла 30%, тогда как встречаемость нежелательных явлений в группе плацебо составляла 20%. Описаны такие симптомы отмены, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение удара электрическим током и шум в ушах), нарушения сна (включая яркие сны), ажитация или тревога, тошнота, tremor, спутанность сознания, потливость, головные боли и диарея. Обычно эти симптомы выражены слабо или умеренно, но у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Обычно они возникают в первые несколько дней после отмены препарата, однако в редких случаях возникают у пациентов, которые случайно пропустили прием всего одной дозы. Как правило, эти симптомы проходят спонтанно и исчезают в течение 2 недель, но у некоторых пациентов они могут длиться гораздо дольше (2-3 мес. и более). Рекомендуется снижать дозу пароксетина постепенно, на протяжении нескольких недель или месяцев перед его полной отменой, в зависимости от потребностей конкретного пациента. Возникновение симптомов отмены не означает, что препарат является предметом злоупотребления или вызывает зависимость, как это имеет место в случае с наркотиками и психотропными веществами.

Симптомы, которые могут возникать при прекращении лечения пароксетином у детей и подростков:

В результате клинических исследований у детей и подростков встречаемость нежелательных явлений при отмене пароксетина составляла 32%, тогда как встречаемость нежелательных явлений в группе плацебо составляла 24%. Симптомы отмены пароксетина (эмоциональная лабильность, в т.ч. суицидальные мысли, суицидальные попытки, изменения настроения и слезливость, а также нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе) регистрировались у 2% пациентов на фоне снижения дозы пароксетина или после его полной отмены и встречались в 2 раза чаще, чем в группе плацебо.

Переломы костей

По результатам эпидемиологических исследований риска переломов костей выявлена связь переломов костей у пациентов в возрасте старше 50 лет с приемом антидепрессантов, включая группу СИОЗС. Риск наблюдался в течение курса лечения антидепрессантами и являлся максимальным в начале курса терапии. Возможность переломов костей должна учитываться при назначении пароксетина.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом может измениться гликемический контроль на фоне лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов. Кроме того, получены данные, указывающие на возможность повышения концентрации глюкозы при совместном применении пароксетина и правастатина.

Взаимодействие с тамоксифеном

В результате мощного подавления пароксетином изофермента CYP2D6 может возникнуть снижение концентрации активного метаболита тамоксифена - эндоксифена. По этой причине следует, по возможности, избегать назначения пароксетина во время терапии с применением тамоксифена.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность

Некоторые эпидемиологические исследования указывают на возможное повышение риска врожденных аномалий развития, в частности сердечно-сосудистой системы (напр., дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки), при применении пароксетина в первом триместре беременности. Механизм этого явления неизвестен.

Данные показывают, что риск рождения ребенка с врожденным пороком развития сердечно-сосудистой системы после применения матерью пароксетина составляет менее 2/100 по сравнению с 1/100 в общей популяции.

Пароксетин можно применять при беременности только при наличии строгих показаний. Врач, назначающий лечение, должен рассмотреть альтернативные варианты для беременных женщин или женщин, планирующих беременность. Следует избегать резкого прекращения терапии во время беременности (см. раздел **Способ применения и дозы**).

Необходимо внимательное наблюдение за новорожденными, матери которых применяли пароксетин на более поздних сроках беременности, особенно в третьем триместре.

У новорожденных, матери которых применяли пароксетин на более поздних сроках беременности, могут возникнуть следующие симптомы: респираторный дистресс-синдром, цианоз, апноэ, судороги, нестабильность температуры, трудности с кормлением, рвота, гипогликемия, гипертонус, гипотонус, гиперрефлексия, тремор, подергивания, повышенная раздражимость, летаргия, постоянный плач, сонливость и затрудненное засыпание. Эти симптомы могут быть обусловлены серотонинергическими эффектами или быть симптомами отмены. В большинстве случаев осложнения наступают немедленно или вскоре после рождения (<24 часов).

В эпидемиологических исследованиях прием СИОЗС при беременности, особенно на поздних сроках, был связан с повышением риска персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). Наблюдавшийся риск составляет приблизительно 5 случаев на 1000 беременностей. В общей популяции на 1000 беременностей приходится 1-2 случая ПЛГН.

Исследования на животных показывают, что пароксетин обладает репродуктивной токсичностью, однако не выявлено прямых эффектов на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие.

Грудное вскармливание

Небольшое количество пароксетина проникает в грудное молоко. В опубликованных исследованиях концентрации пароксетина в сыворотке крови младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не обнаруживались (менее 2 нанограммов/миллилитр) или были очень низкими (менее 4 нанограммов/миллилитр). У этих младенцев не обнаружено признаков действия лекарственного препарата. Поскольку эффектов не ожидается, можно рассматривать вариант грудного вскармливания.

Фертильность

Полученные на животных данные показывают, что пароксетин может влиять на качество спермы. Полученные *in vitro* с человеческим материалом данные могут указывать на некоторое влияние на качество спермы; однако, описаны отдельные случаи, в которых эффекты СИОЗС (в т.ч. пароксетина) на качество спермы были обратимы.

Влияние на фертильность человека пока не исследовано.

Влияние на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами

Судя по клиническому опыту, при применении пароксетина когнитивные и психомоторные функции не нарушаются. Однако, как и при лечении любыми другими психотропными препаратами, пациенты должны быть особенно осторожными при вождении автомобиля и работе с механизмами.

Не рекомендовано одновременно принимать пароксетин и алкоголь, хотя пароксетин не усиливает негативное влияние алкоголя на психомоторные функции.

Побочное действие

Частота возникновения и выраженность некоторых побочных реакций на пароксетин может уменьшаться на фоне продолжающейся терапии, так что они обычно не требуют отмены препарата. Побочные реакции перечислены по системам органов и частоте,

определенной следующим образом: очень часто (>1/10), часто (>1/100, но <1/10) нечасто (> 1/1000, но < 1/100), редко (> 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), включая единичные случаи и частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: аномальное кровотечение, преимущественно кровоизлияние в кожу и слизистые оболочки (такие, как кровоподтеки, а также маточные кровотечения).

Очень редко: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: тяжелые и потенциально фатальные аллергические реакции (включая анафилактоидные реакции и ангионевротический отек).

Эндокринные нарушения

Очень редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ).

Метаболические нарушения и нарушения питания

Часто: повышение концентрации холестерина, снижение аппетита.

Нечасто: о нарушении гликемического контроля сообщалось у пациентов с сахарным диабетом (см. **Меры предосторожности**).

Редко: гипонатриемия.

О гипонатриемии сообщалось в основном у пожилых пациентов, иногда она обусловлена синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ).

Психические расстройства

Часто: сонливость, бессонница, ажитация, ненормальные сновидения (в т.ч. ночные кошмары).

Нечасто: спутанность сознания, галлюцинации.

Редко: маниакальные реакции, беспокойство, деперсонализация, панические атаки, акатизия (см. **Меры предосторожности**).

Частота неизвестна: суициdalная идеация и суициdalное поведение, агрессия*.

Сообщалось о случаях суициdalной идеации и суициdalного поведения во время терапии пароксетином или вскоре после ее отмены (см. **Меры предосторожности**). Эти симптомы также могут быть обусловлены основным заболеванием.

* случаи агрессии наблюдались в постмаркетинговом периоде.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, трепет, головная боль, нарушение концентрации.

Нечасто: экстрапирамидные расстройства.

Редко: судороги, синдром беспокойных ног (СБН).

Очень редко: серотониновый синдром (возможные симптомы: ажитация, спутанность сознания, потоотделение, галлюцинации, гиперрефлексия, миоклонус, озноб, тахикардия и трепет).

Сообщалось об экстрапирамидных расстройствах, включая орофациальную дистонию, у пациентов с двигательными расстройствами или принимающих нейролептики.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: мидриаз (см. **Меры предосторожности**).

Очень редко: осткая глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Частота неизвестна: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: синусовая тахикардия.

Редко: брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Нечасто: транзиторное повышение или снижение артериального давления, постуральная гипотензия.

Сообщалось о случаях транзиторного повышения или снижения артериального давления после приема пароксетина, обычно у пациентов с уже имеющейся артериальной гипертензией или тревожностью.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: зевота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота.

Часто: запор, диарея, рвота, сухость во рту.

Очень редко: желудочно-кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: повышение активности «печеночных» ферментов.

Очень редко: поражение печени (гепатит, иногда сопровождающийся желтухой и/или печеночной недостаточностью). Повышение активности «печеночных» ферментов. В период постмаркетингового применения были очень редко сообщения о поражении печени (напр., гепатит, иногда сопровождающийся желтухой и/или печеночной недостаточностью). При

длительном повышении печеночных тестов следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: потливость.

Нечасто: кожные высыпания, зуд.

Очень редко: тяжелые кожные нежелательные реакции (включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), крапивница, реакции фоточувствительности.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: задержка мочи, недержание мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень часто: сексуальная дисфункция.

Редко: гиперпролактинемия/галакторея, нарушения менструального цикла (такие, как меноррагии, метроррагии, задержка менструаций, нерегулярные менструации).

Очень редко: приапизм.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани *Редко:* артрит, миалгия.

Эпидемиологические исследования, в основном проведенные на пациентах в возрасте 50 лет и старше, показывают повышенный риск костных переломов у пациентов, получающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, за счет которого повышается риск переломов, неизвестен.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: астения, увеличение массы тела.

Очень редко: периферические отёки.

Симптомы отмены при прекращении приема пароксетина

Часто: головокружение, сенсорные нарушения, нарушения сна, тревожность, головная боль.

Нечасто: ажитация, тошнота, трепет, спутанность сознания, потливость, эмоциональная нестабильность, нарушения зрения, сердцебиения, диарея, раздражительность.

Отмена пароксетина (особенно резкая) часто приводит к возникновению таких симптомов отмены, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение удара электрическим током и шум в ушах), нарушения сна (в т.ч. яркие сновидения), ажитация или беспокойство, тошнота, трепет, спутанность сознания, потливость,

головные боли, диарея, сердцебиения, эмоциональная нестабильность, раздражительность и нарушения зрения.

Эти нежелательные явления обычно классифицируются как легкие или умеренные, но у некоторых пациентов могут протекать тяжело и/или длительное время. Поэтому, если в лечении больше нет необходимости, рекомендуется начать постепенную отмену препарата.

Дети и подростки

Нежелательные явления в педиатрических клинических исследованиях

Наблюдались следующие нежелательные явления: суицидальное поведение (включая суицидальные попытки и суицидальные мысли), причинение вреда себе и усиление враждебности. 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, особенно у детей младше 12 лет. Также наблюдались следующие нежелательные явления: снижение аппетита, трепет, потливость, гиперкинезия, ажитация и эмоциональная лабильность (включая плаксивость и колебания настроения), явления, связанные с повышенной кровоточивостью, в основном кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки.

После прекращения приема / постепенного снижения дозы пароксетина сообщалось о следующих нежелательных явлениях: эмоциональная лабильность (включая плаксивость, колебания настроения, причинение вреда себе, суицидальные мысли и суицидальные попытки), нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе (см. **Меры предосторожности**).

Передозировка

Симптомы: помимо симптомов, описанных в разделе «Побочные эффекты», наблюдаются лихорадка, изменения артериального давления, 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: стандартные мероприятия, связанные с передозировкой антидепрессантов. Показана поддерживающая терапия и частый мониторинг физиологических показателей. Специфический антидот неизвестен. Раннее назначение активированного угля может приостановить всасывание Аркетиса.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Серотонинергические препараты: Применение пароксетина, как и других СИОЗС, вместе с серотонинергическими лекарственными препаратами может повышать частоту эффектов, связанных с 5-HT (серотониновый синдром, см. раздел **Меры предосторожности**).

Следует соблюдать осторожность и проводить клинический мониторинг при совместном применении пароксетина и серотонинергических препаратов, напр., L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, метилтиониния хлорид (метиленовый синий), СИОЗС, литий, петидин и препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Также необходимо соблюдать осторожность при применении фентанила для общего наркоза или для лечения хронической боли.

Одновременное применение пароксетина и ИМАО противопоказано из-за риска развития серотонинового синдрома.

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

Пимозид: В исследовании с однократным приемом низкой дозы пимозида (2 мг) вместе с 60 мг пароксетина концентрации пимозида были повышенены в среднем в 2,5 раза, что можно объяснить известным свойством пароксетина подавлять активность изофермента CYP2D6. Из-за узкого терапевтического индекса пимозида и его известной способности увеличивать длительность интервала QT, одновременное применение пимозида и пароксетина противопоказано.

Ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов: Метаболизм и фармакокинетика пароксетина могут меняться при индукции или подавлении активности ферментов, участвующих в лекарственном метаболизме. Если предполагается прием пароксетина вместе с известным ингибитором соответствующих ферментов, следует рассмотреть возможность назначения более низких доз пароксетина. Коррекция дозы не считается необходимой, если препарат планируется применять одновременно с известными индукторами ферментов, участвующими в лекарственном метаболизме (напр., карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин) или с фосампренавиром/ритонавиром. Любая коррекция дозы пароксетина (после начала применения или после отмены индуктора) должна проводиться с учетом клинического эффекта (переносимость и эффективность).

Миорелаксанты: СИОЗС снижают активность сывороточной холинестеразы, что приводит к увеличению длительности действия таких миорелаксантов, как мивакурий и сукцинилхолин.

Фосампренавир/ритонавир: При совместном применении фосампренавира/ритонавира 700/100 мг два раза в сутки с пароксетином 20 мг/сутки у здоровых добровольцев в течение 10 дней значительно снижались концентрации пароксетина в плазме крови приблизительно на 55%. Концентрации в плазме фосампренавира/ритонавира при совместном применении с пароксетином не отличались от контрольных значений в других исследованиях, что указывает на отсутствие значительного влияния пароксетина на метаболизм фосампренавира/ритонавира. Относительно эффектов длительного (более 10 дней) совместного применения пароксетина и фосампренавира/ритонавира данные отсутствуют.

Проциклидин: Ежедневный прием пароксетина значительно повышает концентрации проциклидина в плазме крови. При возникновении антихолинергических эффектов дозу проциклидина следует снизить.

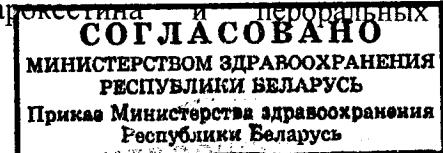
Противосудорожные препараты: карbamазепин, фенитоин, вальпроат натрия: Одновременное применение пароксетина и указанных препаратов не влияет на их фармакокинетику и фармакодинамику у пациентов с эпилепсией.

Подавление пароксетином изофермента CYP2D6: Как и другие антидепрессанты, в том числе другие СИОЗС, пароксетин подавляет активность изофермента CYP2D6 цитохрома P450 печени. Подавление изофермента CYP2D6 может приводить к повышению концентраций в плазме крови совместно применяемых лекарственных препаратов, метаболизируемых этим ферментом, т.е. определенных трициклических антидепрессантов (напр., кломипрамин, нортриптилин и дезипрамин), фенотиазиновых нейролептиков (напр., перфеназин и тиоридазин, см. раздел **Противопоказания**), рисперидон, атомоксетин, некоторые антиаритмические препараты типа 1c (напр., пропафенон и флексанид) и метопролол. Не рекомендуется применять пароксетин в комбинации с метопрололом при сердечной недостаточности из-за узкого терапевтического индекса метопролола при применении по этому показанию.

Алкоголь: Как и при применении других психотропных препаратов, пациенты должны быть предупреждены, что следует воздерживаться от употребления алкоголя при терапии пароксетином.

Пероральные антикоагулянты

Возможно фармакодинамическое взаимодействие между пароксетином и пероральными антикоагулянтами. Одновременное применение пароксетина и пероральных антикоагулянты



антикоагулянтов может приводить к повышению антикоагулянтной активности и риска кровотечений. Поэтому пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (см. раздел **Меры предосторожности**).

НПВП, ацетилсалициловая кислота и другие антитромбоцитарные агенты: Возможно фармакодинамическое взаимодействие между пароксетином и НПВП/ацетилсалициловой кислотой. Одновременное применение пароксетина и НПВП/ацетилсалициловой кислоты может приводить к повышению риска кровотечений, (см. раздел **Меры предосторожности**).

Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих СИОЗС одновременно с пероральными антикоагулянтами, лекарственными препаратами с известным действием на функцию тромбоцитов или повышающими риск кровотечений (напр., атипичные антипсихотические препараты, такие как клозапин, фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловая кислота, НПВП, ингибиторы ЦОГ-2), а также у пациентов с нарушением свертываемости крови или заболеваниями, характеризующимися повышенной кровоточивостью.

Правастатин: Наблюдаемое в исследованиях взаимодействие между пароксетином и правастатином указывает на то, что совместное применение пароксетина и правастатина может приводить к повышению концентрации глюкозы в плазме крови. Пациентам с сахарным диабетом, получающим пароксетин и правастатин, может потребоваться коррекция дозы пероральных гипогликемических агентов и/или инсулина (см. раздел **Меры предосторожности**).

Формы выпуска

Таблетки 20 мг по 10 штук в ПВХ/алюминиевые блистеры. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Беречь от детей.

Срок годности: 3 года.

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек:

Отпускается по рецепту врача.

Фирма-производитель, страна

Фармацеутиш Аналитиш Лабораториум Дуйвен Б.В., Нидерланды/Медокеми Лтд., Кипр

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--