Паксил



Код АТХ:

- N06AB05

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Пароксетин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "20" на одной стороне и риской - на другой.

	1 таб.
пароксетина гидрохлорида гемигидрат	22.8 мг,
что соответствует содержанию пароксетина	20 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат - 317.75 мг, карбоксиметилкрахмал натрия тип А - 5.95 мг, магния стеарат - 3.5 мг.

Состав оболочки: опадрай белый - 7 мг (гипромеллоза - 4.2 мг, титана диоксид - 2.2 мг, макрогол 400 - 0.6 мг, полисорбат 80 - 0.1 мг).

10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Пароксетин - это мощный и селективный ингибитор обратного захвата 5-гидрокситриптамина (5-НТ, серотонин). Принято считать, что его антидепрессивная активность и эффективность при лечении обсессивно-компульсивного (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 холино-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 допаминовым (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 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 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 АД, ЧСС и ЭКГ.

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

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь пароксетин хорошо абсорбируется и подвергается метаболизму при "первом прохождении".

Вследствие метаболизма при "первого прохождении", в системный кровоток поступает меньшее количество пароксетина, чем то, которое абсорбируется из ЖКТ. 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.

Выведение

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.

$T_{1/2}$ 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 терапии 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.

Относится к болезням:

- Депрессивное расстройство
- Депрессия
- Стрессовые расстройства
- Тревожное расстройство
- Фобия

Противопоказания:

— сочетанное применение пароксетина с ингибиторами МАО и метиленовым синим. Пароксетин не следует применять одновременно с ингибиторами МАО или в течение 2 недель после их отмены. Ингибиторы МАО нельзя назначать в течение 2 недель после окончания лечения пароксетином;

— сочетанное применение с тиоридазином. Пароксетин не следует назначать в комбинации с тиоридазином, поскольку, как и другие препараты, угнетающие активность печеночного фермента CYP450 2D6, пароксетин может повышать концентрации тиоридазина в плазме, что может привести к удлинению интервала QT и связанной с этим аритмии "пируэт" (torsade de pointes) 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 эффективности, 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);

— повышенная чувствительность к пароксетину и другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Пароксетин рекомендуется принимать 1 раз/сут утром во время еды. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая.

Депрессия

Рекомендуемая доза у взрослых составляет 20 мг/сут. При необходимости в зависимости от терапевтического эффекта суточная доза может увеличиваться еженедельно на 10 мг/сут до максимальной дозы 50 мг/сут. 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/сут. Лечение начинают с дозы 20 мг/сут, которую можно еженедельно повышать на 10 мг/сут. При необходимости доза может быть повышена до 60 мг/сут. Необходимо соблюдать адекватную длительность терапии (несколько месяцев и дольше).

Паническое расстройство

Рекомендуемая доза равна 40 мг/сут. Лечение пациентов следует начинать с дозы 10 мг/сут и еженедельно повышать дозу на 10 мг/сут, ориентируясь на клинический эффект. При необходимости доза может быть увеличена до 60 мг/сут. 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/сут. При необходимости доза может быть увеличена еженедельно на 10 мг/сут в зависимости от клинического эффекта до 50 мг/сут.

Генерализованное тревожное расстройство

Рекомендуемая доза составляет 20 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена еженедельно на 10 мг/сут в зависимости от клинического эффекта до 50 мг/сут.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Рекомендуемая доза составляет 20 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена еженедельно на 10 мг/сут в зависимости от клинического эффекта до 50 мг/сут.

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

У **пожилых пациентов** концентрации пароксетина в плазме 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/сут.

Концентрации пароксетина в плазме повышены у **пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК 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 пароксетина у **детей и подростков (младше 18 лет)** противопоказано.

Побочное действие:

Частота и интенсивность некоторых перечисленных ниже побочных эффектов пароксетина могут уменьшаться по мере продолжения лечения, и такие эффекты обычно не требуют отмены препарата. Побочные эффекты стратифицированы ниже по системам органов и частоте. Градация частоты следующая: очень частые (>1/10), частые (>1/100, <1/10) нечастые (>1/1000, <1/100), редкие (>1/10 000, <1/1000) и очень редкие (<1/10 000), включая отдельные случаи. Встречаемость частых и нечастых побочных эффектов была определена на основании обобщенных данных о безопасности препарата на более чем 8000 пациентов, участвовавших в клинических испытаниях, ее рассчитывали по разнице между частотой побочных эффектов в группе пароксетина и в группе плацебо. Встречаемость редких и очень редких побочных эффектов определяли на основании постмаркетинговых данных, и она касается скорее частоты сообщений о таких эффектах, чем истинной частоты самих эффектов.

Со стороны системы кроветворения: нечастые - аномальное кровотечение, преимущественно кровоизлияние в кожу и слизистые оболочки (чаще всего - кровоподтеки); очень редкие - тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: очень редкие - аллергические реакции (включая крапивницу и ангионевротический отек).

Со стороны эндокринной системы: очень редкие - синдром нарушения секреции АДГ.

Метаболические нарушения и нарушения питания: частые - снижение аппетита, повышение уровня холестерина; редкие - гипонатриемия. Гипонатриемия встречается преимущественно у пожилых пациентов и может быть обусловлена синдромом нарушения секреции АДГ.

Психические расстройства: частые - сонливость, бессонница, ажитация, необычные сновидения (включая кошмарные сновидения); нечастые - спутанность сознания, галлюцинации; редкие - маниакальные реакции. Эти симптомы могут быть также обусловлены собственно заболеванием.

Со стороны нервной системы: частые - головокружение, тремор, головная боль; нечастые - экстрапирамидные расстройства; редкие - судороги, акатизия, синдром беспокойных ног; очень редкие - серотониновый синдром (симптомы могут включать ажитацию, спутанность сознания, усиленное потоотделение, галлюцинации, гиперрефлексию, миоклонус, тахикардию с дрожью и тремор). У больных с нарушением двигательных функций или получавших нейролептики редко сообщалось о развитии экстрапирамидной симптоматики, включая оро-фациальную дистонию.

Со стороны органа зрения: частые - нечеткость зрения; нечастые - мидриаз; очень редкие - острая глаукома.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечастые - синусовая тахикардия, постуральная гипотония.

Со стороны дыхательной системы: частые - зевота.

Со стороны пищеварительной системы: очень частые - тошнота; частые - запор, диарея, рвота, сухость во рту; очень редкие - желудочно-кишечное кровотечение.

Гепатобилиарные нарушения: редкие - повышение уровня печеночных ферментов; очень редкие - гепатит, иногда сопровождающийся желтухой, и/или печеночная недостаточность. Иногда наблюдается повышение уровней печеночных ферментов. Постмаркетинговые сообщения о поражениях печени (таких, как гепатит, иногда с желтухой, и/или печеночная недостаточность) 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: частые - потливость; нечастые - кожные высыпания; очень редкие - реакции фоточувствительности, тяжелые кожные реакции (включая многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз).

Со стороны мочевыделительной системы: редкие - задержка мочеиспускания, недержание мочи.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень частые - сексуальная дисфункция; редкие - гиперпролактинемия/галакторея.

Прочие: частые - астения, увеличение массы тела; очень редкие - периферические отеки.

Симптомы, возникающие при прекращении лечения пароксетином

Частые: головокружение, сенсорные нарушения, нарушения сна, тревога, головная боль.

Нечастые: ажитация, тошнота, тремор, спутанность сознания, потливость, диарея.

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), ажитация или тревога, тошнота, головная боль, тремор, спутанность сознания, диарея и потливость. У большинства пациентов эти симптомы являются легкими или умеренно выраженными и проходят самопроизвольно. Не известно 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

В клинических исследованиях у детей перечисленные ниже побочные эффекты возникали у 2% пациентов и встречались в группе пароксетина в два раза чаще, чем в группе плацебо: эмоциональная лабильность (включая причинение вреда самому себе, суицидальные мысли, суицидальные попытки, плаксивость и колебания настроения), враждебность, снижение аппетита, тремор, потливость, гиперкинезия и ажитация. Суицидальные мысли и суицидальные попытки в основном наблюдались в клинических исследованиях у подростков с большим депрессивным расстройством, при котором эффективность пароксетина не доказана. Враждебность отмечалась у детей с обсессивно-компульсивным расстройством, в особенности у детей моложе 12 лет. Симптомы отмены пароксетина (эмоциональная лабильность, 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.

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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Исследования на животных не выявили у пароксетина тератогенной или избирательной эмбриотоксической активности.

Последние эпидемиологические исследования исходов беременности при приеме антидепрессантов в I триместре выявили увеличение риска врожденных аномалий, в частности, сердечно-сосудистой системы (например, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок), связанных с приемом пароксетина. По 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 у беременных и планирующих беременность женщин. Есть сообщения о преждевременных родах у женщин, которые получали во время беременности пароксетин или другие препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако причинно-следственная связь между этими препаратами и преждевременными родами не установлена. Пароксетин не следует применять во время беременности, если его потенциальная польза не превышает возможный риск.

Необходимо особенно внимательно 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 III триместре беременности. Следует отметить, однако, что и в данном случае причинно-следственная связь между упомянутыми осложнениями и этой медикаментозной терапией не установлена. Описанные клинические осложнения включали: респираторный дистресс-синдром, цианоз, апноэ, судорожные припадки, нестабильность температуры, трудности с кормлением, рвоту, гипогликемию, артериальную гипертензию, гипотензию, гиперрефлексию, тремор, дрожь, нервную возбудимость, 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) на поздних сроках беременности сопряжен с увеличением риска развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Повышенный риск наблюдается у детей, рожденных от матерей, принимавших СИОЗС на поздних сроках беременности, в 4-5 раз превышает наблюдаемый в общей популяции (1-2 на 1000 случаев беременности).

В грудное молоко проникают незначительные количества пароксетина. Тем не менее, пароксетин не следует принимать во время грудного вскармливания за исключением тех случаев, когда польза терапии для матери превышает потенциальные риски для ребенка.

Фертильность

СИОЗС (включая пароксетин) могут влиять на качество семенной жидкости. Этот эффект обратим после отмены препарата. Изменение свойств спермы могут повлечь нарушение фертильности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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). Применение пароксетина с ингибиторами МАО (включая линезолид, антибиотик, трансформирующийся в неселективный ингибитор МАО) противопоказано.

Пимозид

В исследовании возможности совместного применения пароксетина и пимозида в низкой дозе (2 мг однократно) 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, совместное применение пимозида и пароксетина противопоказано. При использовании указанных препаратов в комбинации с пароксетином необходимо соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг.

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 использовании пароксетина одновременно ингибитором 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 лекарственным средств (например, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин). Любая последующая корректировка дозы пароксетина должна определяться его клиническими эффектами (переносимость и эффективность).

Фосампренавир/ритонавир

Совместное применение фосампренавира/ритонавира с пароксетином приводило к значительному снижению концентрации пароксетина в плазме крови.

Любая последующая корректировка дозы пароксетина должна определяться его клиническими эффектами (переносимость и эффективность).

Прициклидин

Ежедневный прием пароксетина значимо повышает концентрации прициклидина в плазме крови. При возникновении антихолинергических эффектов дозу прициклидина следует снизить.

Противосудорожные препараты: карбамазепин, фенитоин, вальпроат натрия.

Одновременное применение пароксетина и указанных препаратов не влияет на их фармакокинетику и фармакодинамику у пациентов с эпилепсией.

Способность пароксетина угнетать фермент 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 одновременно используемых препаратов, которые метаболизируются этим ферментом. К таким препаратам относятся 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.

Применение пароксетина, который угнетает систему CYP2D6, может привести к снижению концентрации его активного метаболита - эндоксифена в плазме крови, и как следствие, снизить эффективность тамоксифена.

Способность пароксетина угнетать фермент CYP3A4

Исследование взаимодействия in vivo при одновременном применении, в условиях равновесного состояния, пароксетина и терфенадина, который является субстратом фермента 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 фермента 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).

Особые указания и 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 суицидального поведения. В клинических исследованиях нежелательные явления, 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-контролируемьгх 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 на 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 (суицидальность) 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 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 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 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 серотонинового 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.

Ингибиторы МАО

Лечение пароксетином следует начинать осторожно не ранее чем через 2 недели после прекращения терапии ингибиторами МАО; дозу пароксетина нужно повышать постепенно до достижения оптимального терапевтического эффекта.

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, тремор, 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 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.

Тамоксифен

Некоторые исследования показали, что эффективность тамоксифена, измеренная как отношение рецидив рака груди/летальность, уменьшается при совместном назначении с пароксетином, в результате необратимого ингибирования CYP2D6. Риск может возрастать при совместном назначении в течении долгого времени. При лечении или профилактики рака груди следует рассмотреть возможность использования альтернативных антидепрессантов которые не воздействуют на CYP2D6 или воздействуют в меньшей степени.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Клинический опыт применения пароксетина свидетельствует о том, что он не ухудшает когнитивные и психомоторные функции. Вместе с тем, как и при лечении любыми другими психотропными препаратами, пациенты должны быть особенно осторожными при вождении автомобиля и работе с механизмам.

Несмотря на то, что пароксетин не усиливает негативное влияние алкоголя на психомоторные функции, не рекомендуется одновременно применять пароксетин и алкоголь.

При нарушениях функции почек

У **пациентов с выраженными нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин)** дозу препарата следует уменьшить до нижней границы диапазона доз.

При нарушениях функции печени

У **пациентов с выраженными нарушениями функции печени** дозу препарата следует уменьшить до нижней границы диапазона доз.

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов пожилого возраста** лечение следует начинать с дозы для взрослых, в дальнейшем доза может быть увеличена до 40 мг/сут.

Применение в детском возрасте

Лечение антидепрессантами детей и подростков с большим депрессивным расстройством и другими психическими заболеваниями, ассоциировано с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения.

В клинических испытаниях нежелательные явления, связанные с суицидальностью (суицидальные попытки и суицидальные мысли) и враждебностью (преимущественно агрессия, девиантное поведение и гнев), чаще наблюдались у детей и подростков, получавших пароксетин, чем у тех пациентов этой возрастной группы, которые получали плацебо. В настоящее время нет данных о долгосрочной безопасности пароксетина для детей и подростков, которые касались бы влияния препарата на рост, созревание, когнитивное и поведенческое развитие.

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%.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Paksil