

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
РЕКСЕТИН
(REXETIN)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: пароксетин;

основні фізико-хімічні властивості: *таблетки по 20 мг:* білі або майже білі, круглі, опуклі таблетки, вкриті оболонкою; на одному боці риска, на другому – вигравірувано х20;

таблетки по 30 мг: білі або майже білі, круглі, опуклі таблетки, вкриті оболонкою; на одному боці риска, на другому – вигравірувано х30;

склад: 1 таблетка містить 20 мг пароксетину (22,76 мг у вигляді пароксетину гідрохлориду гемігідрату) або 30 мг пароксетину (34,140 мг у вигляді пароксетину гідрохлориду гемігідрату);

допоміжні речовини:

ядро таблетки: магнію стеарат, кальцію гідрофосфат дигідрат, натрію крохмалю гліколят (тип А), гіпромелоза;

оболонка: гіпромелоза, макрогол 400, макрогол 6000, полісорбат 80, титану діоксид, Е 171.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

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

Фармакологічні властивості. *Фармакокінетика.* Пароксетин – селективний інгібітор зворотного захоплення 5-гідрокситриптаміну (5-ГТ, серотоніну). Механізм дії пароксетину в лікуванні депресії, нав'язливих компульсивних станів та панічних розладів базується на гальмуванні зворотного захоплення серотоніну нейронами. За хімічною структурою пароксетин відрізняється від трициклічних, тетрациклічних та інших антидепресантів.

Фармакокінетика. **Всмоктування.** Після перорального застосування пароксетин добре всмоктується і піддається первинному метаболізму. Завдяки пресистемному метаболізму препарату кількість активної речовини, що потрапила в системну циркуляцію, менше кількості препарату, котра всмокталась в травному каналі, тому абсолютна біологічна доступність різна. Одночасний з препаратом прийом їжі не впливає на його всмоктування та фармакокінетику. При регулярному прийомі 20 мг препарату на добу стабільна максимальна концентрація препарату в плазмі крові становить 12 – 90 нг/мл (у середньому 41 нг/мл), а час досягнення максимальної концентрації становить 3 – 7 (у середньому 5) год.

Розподілення. Пароксетин розподіляється в тканинах організму екстенсивно, включаючи й ЦНС (середній об'єм розподілення 10 – 20 л/кг, у плазмі крові залишається всього 1% препарату). Пароксетин потрапляє в грудне молоко та проникає крізь плаценту.

Зв'язування з білками крові. Приблизно 93 – 95% пароксетину зв'язуються з білками плазми крові.

Метаболізм. Після застосування внутрішньо метаболізм пароксетину відбувається в основному в печінці. Головні метаболіти – полярнізовані та асоційовані продукти окислення та метилювання. Переважають форми, зв'язані з глюкуроновою кислотою або сульфатною групою. Фармакологічна ефективність основного метаболіту становить приблизно 1/50 від самого препарату: таким чином, метаболіт практично не виявляє біологічної активності. Метаболізм пароксетину пов'язаний із системою цитохром Р₄₅₀ ІІD₆. У окремих осіб внаслідок генетичного дефекту активність цього ізоферменту може бути зниженою. Нелінійність фармакокінетики пароксетину обумовлена наповненням системи ферменту цитохром Р₄₅₀ ІІD₆. При підвищенні разової дози або при повторному застосуванні виникає ефект часткового насичення метаболічного шляху первинного проходження через печінку та спостерігається зниження плазменного кліренсу. Це призводить до

непропорційного підвищення концентрації препарату у плазмі крові та зміні фармакокінетичних параметрів з появою нелінійної залежності. Разом з тим така нелінійність є незначною та спостерігається лише у тих пацієнтів, у котрих при введенні препарату у низьких дозах досягається невисока концентрація активної речовини у плазмі крові.

Елімінація. Період напіввиведення пароксетину перебуває в межах від 6 до 71 год, але в середньому становить одну добу. Стабільна концентрація в плазмі досягається через 7 – 14 днів після початку терапії, у подальшому фармакокінетика при тривалій терапії не змінюється. Приблизно 64% пароксетину виводиться з сечею (2% в незміненому вигляді, 62% у вигляді метаболітів); приблизно 36% виділяється з калом (ймовірно з жовчю), переважно у вигляді метаболітів, менше 1% виділяється з калом у незміненому вигляді.

Показання для застосування. *Депресія:* пароксетин показаний для лікування симптомів та профілактики рецидивів депресії різної етіології, у т. ч. стану, що супроводжується занепокоєнням.

Обсесивно-компульсивні розлади (синдром нав'язливості): лікування симптомів та профілактика рецидивів обсесивно-компульсивних розладів (синдрому нав'язливості).

Панічні розлади: лікування симптомів та профілактика рецидивів панічних розладів, у тому числі агорафобії.

Синдром соціофобії: лікування та профілактика рецидивів.

Посттравматичні стресові розлади: лікування посттравматичних стресових розладів (тривожна відповідь на травматичні події, небезпечні для життя ситуації та катастрофи).

Спосіб застосування та дози. Рексетин слід приймати один раз на добу, бажано вранці, під час їжі, не розжовуючи. Як і при терапії іншими антидепресантами, залежно від клінічного стану хворого, через два-три тижні дозу препарату можна змінити.

Раптова відміна препарату може спричинити запаморочення, порушення чутливості (наприклад, парестезії), почуття страху, порушення сну, ажитацію, тремор, нудоту, пітливість та сплутаність свідомості, тому зупинення терапії препаратом необхідно здійснювати поступово або доцільно було б зменшувати дозу через день.

При депресіях рекомендована добова доза у дорослих становить 20 мг. Як і при застосуванні інших антидепресантів, ефект у більшості випадків розвивається поступово. Деяким хворим може знадобитися підвищення дози препарату. Залежно від реакції хворого на терапію добова доза може бути збільшена на 10 мг кожного тижня (до досягнення ефекту); максимальна добова доза для дорослих становить 50 мг.

При обсесивно-компульсивних розладах (синдром нав'язливості) початкова доза для дорослих становить 20 мг на добу. Доза може бути збільшена на 10 мг щотижня до досягнення необхідної терапевтичної відповіді. Добова доза для дорослих становить як правило 40 мг, максимальна добова доза – 60 мг.

При панічних розладах рекомендована терапевтична доза для дорослих становить 40 мг на добу. Терапію слід починати з невеликої (10 мг на добу) дози, зі щотижневим збільшенням дози на 10 мг на добу, до досягнення потрібного ефекту. Максимальна добова доза для дорослих не повинна перевищувати 60 мг. Рекомендована невисока початкова доза препарату обумовлена можливістю тимчасового наростання інтенсивності симптомів захворювання на початку терапії.

При соціофобіях терапію у дорослих рекомендується починати з дози 20 мг на добу. Якщо після двотижневого курсу лікування не відмічається істотного покращання стану хворого, дозу препарату можна підвищувати щотижнево на 10 мг, до досягнення бажаного ефекту. Максимальна добова доза у дорослих не повинна перевищувати 50 мг.

При посттравматичних стресових розладах

Рекомендована терапевтична доза для дорослих становить 20 мг на добу. Залежно від реакції

хворого на терапію добова доза може бути збільшена на 10 мг щотижнево, максимальна добова доза для дорослих становить 50 мг.

Залежно від клінічного стану хворого з метою попередження можливості рецидивів необхідно проводити підтримуючу терапію. Цей курс після зникнення симптомів депресії може становити 6 – 8 місяців, а при обсесивних та панічних розладах і більше. Як і при застосуванні інших психоактивних препаратів, слід уникати раптового припинення курсу лікування.

У ослаблених та пацієнтів літнього віку може наростати (вище ніж звичайно) рівень препарату в сироватці крові, тому рекомендована початкова доза становить 10 мг на добу. Цю дозу можна збільшити на 10 мг щотижня, залежно від стану хворого. Максимальна доза не повинна перевищувати 40 мг на добу.

При печінковій та нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл на хвилину) зростає концентрація пароксетину в плазмі крові, тому рекомендована добова доза препарату в таких випадках становить 20 мг. Цю дозу можна збільшувати залежно від стану хворого, але необхідно намагатись підтримувати дозу на мінімально можливому рівні.

Побічна дія. Частота проявів та інтенсивність побічних ефектів у процесі терапії зменшується, тому їх наявність у більшості випадків дозволяє продовжити застосування препарату.

Побічна дія щодо органів та систем (у відсотках виявленого співвідношення від загальної кількості отриманих даних при лікуванні хворих).

З боку ШКТ, печінки: нудота (12%); інколи – запор, пронос, зниження апетиту. Рідко – підвищення печінкових функціональних проб; інколи – тяжке порушення функції печінки.

З боку ЦНС: сонливість (9%); тремор (8%); загальна слабкість та підвищена втомлюваність (7%); безсоння (6%); в окремих випадках – головний біль, підвищена дратівливість, парестезії, епізоди запаморочення, сомнамбулізм. Рідко спостерігались екстрапірамідні порушення та орофасціальна дистонія. Екстрапірамідні порушення відзначаються переважно в тих випадках, коли порушення рухів є симптомами основного захворювання, або при попередньому інтенсивному застосуванні нейролептиків. Рідко спостерігались епілептиформні напади, що притаманно і для терапії іншими антидепресантами.

З боку вегетативної нервової системи: пітливість (9%), сухість у роті (7%).

З боку органів чуття: в окремих випадках відмічені порушення зору, мідріаз; рідко – напади гострої глаукоми.

З боку серцево-судинної системи: в окремих випадках описані тахікардія, зміни на ЕКГ, вазодилатація, зміни артеріального тиску, непритомний стан.

З боку статевої сфери та сечовидільної системи: розлади еякуляції (13%), в окремих випадках інші прояви сексуальної дисфункції, рідко – утруднене сечовиділення.

Порушення електролітного балансу: в окремих випадках відзначена гіпонатріємія з розвитком набряків, порушенням свідомості або епілептиформною симптоматикою. Більшість подібних випадків спостерігались у хворих літнього віку. Після відміни препарату рівень натрію в крові нормалізується.

Дерматологічні реакції та реакції гіперчутливості: в окремих випадках описані гіперемія шкіри, підшкірні крововиливи, набряки обличчя та кінцівок, анафілактичні реакції (кропив'янка, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк), свербіж шкіри.

Інші: у поодиноких випадках відзначались міопатії, міалгії, гіперглікемія, гіпоглікемія, гіперпролактинемія, галакторея, підвищення температури та розвиток грипоподібного стану. Рідко розвивається тромбоцитопенія, але причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату не доведено. Прийом пароксетину може супроводжуватися збільшенням або зменшенням маси тіла. Описано декілька випадків підвищеної кровоточивості. Пароксетин порівняно з трициклічними антидепресантами рідше спричиняє сухість у роті, запор та сонливість.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Застосування у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (МАО).

Застосування в перші два тижні після закінчення курсу лікування інгібіторами МАО, тобто Рексетин можна призначати не раніше, ніж через два тижні після припинення лікування інгібіторами МАО.

Одночасне застосування пароксетину з триптофаном або з тіоридазинном.

Дітям та підліткам до 18 років.

Передозування. Терапія пароксетином безпечна у великому діапазоні доз. Пароксетин має високий поріг токсичності. Ознаки передозування з'являлися при одномоментному застосуванні 2000 мг пароксетину або при застосуванні великої дози пароксетину з іншими препаратами, або з алкоголем. Ознаки передозування: нудота, блювання, тремор, розширення зіниць, сухість у роті, загальне збудження, пітливість, сонливість, запаморочення, почервоніння шкіри обличчя; не відзначались коматозний стан або конвульсії. Летальний кінець при цьому відзначався рідко, як правило, при передозуванні пароксетину та іншого препарату, який стає причиною несприятливої взаємодії. Специфічного антидоту немає. При передозуванні необхідно забезпечити прохідність дихальних шляхів, за необхідності – оксигенація, промивання шлунка або викликати блювання, дати 20 – 30 г активованого вугілля кожні 4 – 6 год у період перших 24 – 48 год. Рекомендується постійний контроль серцевої та інших життєво важливих функцій. Форсований діурез, гемодіаліз або гемоперфузія мало ефективні, якщо велика доза пароксетину надійшла з крові в тканини.

Особливості застосування.

1. Після закінчення курсу лікування інгібітором МАО курс терапії пароксетином потрібно починати через 2 тижні після припинення лікування інгібіторами МАО, обережно, починаючи з низьких доз, поступово підвищуючи дозу до досягнення оптимального ефекту.
2. *Наявність маніакального стану в анамнезі:* як і при застосуванні інших антидепресантів, якщо хворий раніше знаходився у маніакальному стані, під час застосування пароксетину може виникнути рецидив.
3. *Захворювання серця:* при порушенні серцевої функції пароксетин слід застосовувати з обережністю.
4. *Епілепсія:* як й інші антидепресанти, пароксетин слід застосовувати з обережністю за наявності епілепсії в анамнезі. За клінічними спостереженнями, пароксетин у 0,1% хворих спричиняє епілептиформні напади. Необхідно перервати курс лікування хворих, у яких виникли подібні розлади!
5. *Електросудомна терапія (ЕСТ):* немає достатнього досвіду одночасного застосування ЕСТ та терапії пароксетином.
6. *Суїцидальні тенденції:* схильність до самогубства також характерна для хворих на депресію, тому цих хворих необхідно тримати під суворим лікарським контролем під час терапії.
7. *Гіпонатріємія:* у багатьох випадках була відзначена гіпонатріємія, особливо у гіповолемічних хворих літнього віку, які отримують діуретики. Після відміни пароксетину рівень натрію в крові нормалізується.
8. *Підвищена кровоточивість:* у деяких випадках курс пароксетину супроводжувався патологічними кровотечами (в основному екхімози та пурпура). У цих хворих виявили патологічну агрегацію тромбоцитів. Хоча причина явища незрозуміла, патологічна агрегація тромбоцитів може бути пов'язана з утилізацією серотоніну тромбоцитами.
9. *Глаукома:* як й інші селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, пароксетин спричиняє мідріаз, тому за наявності глаукоми його слід застосовувати з обережністю.
10. Рідко відзначався гіперглікемічний стан під час застосування пароксетину.

У випадку порушення функції печінки рекомендується припинити застосування пароксетину, хоча між застосуванням пароксетину та зміною активності ферментів печінки не доведений причинно-наслідковий зв'язок.

Застосування пароксетину під час вагітності та годування груддю можливе тільки у випадку завчасно відомої переваги лікувального ефекту над можливою небезпекою. Як й інші ліки, пароксетин

проникає в материнське молоко, тому потрібна обережність при його призначенні під час лактації.

Жінкам дітородного віку під час терапії пароксетином рекомендується застосовувати контрацепцію. (Як описано в літературі, при застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну в останній третині вагітності збільшилась частота передчасних пологів та інших перинатальних ускладнень, що можливо і при застосуванні пароксетину).

Керування автомобілем: на початку курсу терапії (протягом індивідуально встановленого терміну) рекомендується утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, які вимагають підвищеної уваги та швидких психомоторних реакцій

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Їжа, антациди: їжа та антацидні препарати не впливають на всмоктування та фармакокінетику пароксетину.

Інгібітори MAO: після закінчення курсу Рексетину протягом двох тижнів неприпустимо застосовувати інгібітори MAO. Одночасне лікування хворих пароксетином та інгібітором MAO або відсутність необхідного проміжку між їх курсами загрожує небезпекою розвитку серотонінергічних реакцій: нудота, блювання, діарея, судоми, тремор, гіперрефлексія, порушення координації рухів, рясне потовиділення, гіперемія шкіри, зміни (у більшості випадків підвищення) артеріального тиску, загальмованість, сонливість, які в окремих випадках можуть бути яскраво вираженими, навіть до летального кінця. У окремих випадках відмічались ознаки подібні до зловиясного нейролептичного синдрому. В дослідях на тваринах встановлено, що одночасне введення пароксетину та інгібітора MAO синергічно підвищує артеріальний тиск та загальне збудження.

Триптофан: у хворих при одночасному застосуванні триптофану та пароксетину були відзначені головний біль, нудота, підвищена пітливість, запаморочення, тому потрібно уникати сумісного застосування пароксетину та триптофану.

Варфарин: між пароксетином та варфарином передбачається фармакодинамічна взаємодія (при незмінному протромбіновому часі відзначена підвищена кровоточивість). Тому пароксетин необхідно особливо обережно призначати хворим, які застосовують пероральні антикоагулянти.

Суматриптан: у поодиноких випадках одночасного застосування відзначались слабкість, гіперрефлексія, інкоординація. При необхідності одночасного застосування суматриптану та інгібітора зворотного захоплення серотоніну останнє потрібно здійснювати під суворим лікарським контролем.

Галоперидол, амілобарбітон, оксазепам: при сумісному застосуванні пароксетину та вказаних препаратів даних про посилення характерного для них седативного ефекту (сонливості) не відзначено.

Трициклічні антидепресанти (ТЦА): небажана взаємодія з трициклічними антидепресантами, що характерна для всіх інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Як і при сумісному застосуванні інших інгібіторів зворотного захоплення серотоніну з препаратами ТЦА, необхідна обережність, оскільки пароксетин може гальмувати метаболізм ТЦА, який здійснюється за участю ферменту цитохром P450 3D6. Тому дозу ТЦА необхідно зменшити (див.: *застосування разом з препаратами, що індують та інгібують метаболічну ферментативну систему*).

Нейролептики: досвіду щодо сумісного застосування пароксетину з нейролептиками недостатньо, тому в цих випадках слід застосовувати препарат з обережністю.

Препарати літію: достатнього досвіду спільного застосування препаратів літію з пароксетином або з іншими інгібіторами зворотного захоплення серотоніну ще не накопичено, тому застосовують з обережністю, під регулярним контролем рівня літію в крові.

Спільне застосування з препаратами, що індують та інгібують метаболічну ферментативну систему: препарати, які посилюють або гальмують активність ферментних систем печінки, можуть впливати на метаболізм та фармакокінетику пароксетину. При застосуванні разом з інгібіторами метаболічних ферментів печінки необхідно застосовувати найменшу ефективну дозу пароксетину. При застосуванні одночасно з індукторами печінкових ферментів не потрібно коригувати початкову дозу пароксетину: подальша зміна доз залежить від клінічного ефекту (ефективності та переносимості).

Препарати, метаболізм яких здійснюється за участю ізоферменту цитохром P450 IID6: як й інші антидепресанти, що метаболізуються за участю ізоферменту цитохром P450 IID6, пароксетин достовірно гальмує активність цього ферменту. Тому особливо обережно потрібно застосовувати його спільно з препаратами, у метаболізмі яких бере участь ізофермент цитохром P450 IID6, у т. ч. з деякими антидепресантами (наприклад, нортриптилін, амітриптилін, іміпрамін, дезипрамін та флуоксетин), феногіазинами, антиаритмічними препаратами групи IC (наприклад, пропафенон, флекаїнід та енкаїнід) або з препаратами, які блокують його дію (наприклад хінідин, циметидин, кодеїн).

Препарати, метаболізм яких здійснюється за участю ізоферменту цитохром CYP450 IIIA4: достовірних клінічних даних про те, що пароксетин інгібує ізофермент CYP450 IIIA4 немає, тому з препаратами, які інгібують цей фермент (наприклад, терфенадін), ймовірно пароксетин можна застосовувати.

Циметидин: циметидин інгібує деякі ізоферменти цитохрому P450. Внаслідок цього при одночасному застосуванні підвищується стабільний рівень концентрації пароксетину в плазмі крові.

Фенобарбітал: фенобарбітал підвищує активність деяких ізоферментів цитохрому P450. При разовому одночасному застосуванні знижується концентрація пароксетину в плазмі крові, а також скорочується період напіввиведення.

Фенітоїн, антиконвульсанти: при одночасному застосуванні пароксетину та фенітоїну зменшується концентрація пароксетину в плазмі крові, можуть підсилюватися побічні ефекти. При застосуванні інших антиепілептичних препаратів також може підсилюватися клінічний прояв побічних ефектів. У клінічних дослідженнях у хворих на епілепсію, які лікувалися тривалий час карбамазепіном, фенітоїном або вальпроатом натрію, початок терапії пароксетином не спричиняв змін у фармакокінетичних та фармакодинамічних показниках антиконвульсивних препаратів; підвищення судомної готовності не відзначалося.

Лікарські препарати, які зв'язуються з білками плазми: пароксетин значною мірою зв'язується з білками плазми. При застосуванні одночасно з препаратами, які також зв'язуються з білками плазми, на фоні підвищення концентрації пароксетину в плазмі крові ймовірно посилення побічних ефектів.

Дигоксин: оскільки достатнього клінічного досвіду щодо одночасного застосування недостатньо, рекомендується обережність при їх спільному застосуванні.

Діазепам: постійний рівень діазепаму в крові не впливає на фармакокінетику пароксетину.

Проциклідин: пароксетин достовірно збільшує концентрацію проциклідину в плазмі, тому при появі антихолінергічних побічних ефектів необхідно зменшити дозу проциклідину.

β-блокатори: у клінічних дослідженнях пароксетин не впливав на постійний рівень пропранололу в крові.

Теофілін: у деяких випадках відзначено підвищення концентрації теофіліну в крові. Незважаючи на те, що під час клінічних досліджень взаємодія між пароксетином та теофіліном не доведена, рекомендується регулярний контроль рівня теофіліну в крові.

Пероральна антикоагулянтна терапія: хворим, що застосовують пероральний антикоагулянт, можна призначати пароксетин тільки з великою обережністю.

Алкоголь: внаслідок впливу пароксетину на ферментні системи печінки необхідно виключити застосування спиртних напоїв під час лікування пароксетином.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі 15 – 30 С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Термін придатності для таблеток по 20 мг – 3 роки.

Термін придатності для таблеток по 30 мг – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 10 таблеток, вкритих оболонкою, у блістері; 3 блістери в картонній упаковці.

Виробник. ВАТ „Гедеон Ріхтер”.

Адреса. Н-1103, Будапешт, ул. Демреї, 19-21, Угорщина.