

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КСЕТ
(ХЕТ)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: пароксетин; (3S,4R)-3-[(1,3-бензодіоксол-5-ілокси) метил] -4-(4-фторфеніл) піперидин гідрохлорид гемігідрат;

основні фізико-хімічні властивості: блакитного кольору, гладкі, овальної форми двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, рівні з обох боків;

склад: 1 таблетка містить пароксетину 20 мг;

допоміжні речовини: кальцію фосфат двоосновний, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний, лак індиго кармін, полісорбат-80, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят, гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид, поліетиленгліколь-6000, тальк очищений.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного нейронального захоплення серотоніну. Код АТС N06AB05.

Фармакологічні властивості. Пароксетин (активна речовина препарату Ксет) –представник нової групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну в нейронах центральної нервової системи (ЦНС), справляє антидепресивну дію.

Фармакодинаміка. Антидепресивна дія пароксетину зумовлена специфічним гальмуванням захоплення серотоніну пресинаптичною мембраною шляхом зв'язування спеціальних транспортерів 5-гідрокситриптаміну (серотоніну). Пароксетин блокує зворотне захоплення цього нейромедіатора нейронами, з чим пов'язано підвищення вмісту вільної фракції цього нейромедіатора в синаптичній щілині, посилення дії серотоніну та відповідно розвиток тимоаналептичного, анксиолітичного, активізуючого та антифобічного ефекту. Пароксетин відрізняється від трициклічних, тетрациклічних та інших відомих антидепресантів за своєю хімічною будовою, є одним з найбільш селективних блокаторів зворотного захоплення серотоніну та найменш афінних до α_1 -, α_2 - та β - адренорецепторів, дофамінових (D2), 5-HT-подібних, 5-HT₂-, мускаринових і гістамінових (1H-) рецепторів. Це забезпечує потужну тимоаналептичну дію пароксетину та низьку ймовірність виникнення холінолітичного, кардіоваскулярного (зміни ЧСС, параметрів ЕКГ), психомоторного, гіпотензивного та седативного побічного ефекту. Темп редукції симптоматики також є одним з найбільш важливих показників антидепресивної дії пароксетину. В динаміці терапевтичної дії пароксетину вже після першого тижня лікування відмічається тимоаналептична та транквілізуюча дія препарату: поліпшення настрою, зниження відчуття занепокоєння, підвищення швидкості засинання.

Фармакокінетика. Після перорального прийому пароксетин швидко та майже повністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту (ШКТ), метаболізується при первинному проходженні через печінку. Біодоступність препарату становить 90–100%. Прийом їжі

не впливає на всмоктування препарату. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить близько 21 год після прийому 20 або 40 мг для здорових добровольців, однак можливі значні індивідуальні коливання. Це дає змогу застосовувати препарат один раз на добу. Внаслідок часткового насичення метаболічного шляху первинного проходження (ферментів системи цитохрому P450 (CYP)) після повторного застосування або при збільшенні разової дози біодоступність підвищується та спостерігається зниження плазмового кліренсу. Це призводить до нелінійної залежності зміни фармакокінетичних параметрів від зміни концентрації препарату в плазмі крові. Однак така нелінійність не властива для застосування пароксетину в дозах 20–50 мг. Максимальна концентрація (C_{max}) пароксетину в плазмі – від 0,8 до 65 мкг/л після прийому 20–50 мг для здорових добровольців. Середній час для досягнення C_{max} (t_{max}) становить 5 год (діапазон (0,5–11 год). При тривалому застосуванні пароксетину C_{max}

Сторінка 2 з 6. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України

знаходиться в діапазоні 14,2–89,6 мкг/л. Постійні концентрації в плазмі досягаються через 7–14 днів. Випробування не показали залежності між концентраціями пароксетину в плазмі та клінічною ефективністю або переносимістю, тому що пароксетин має відносно плоску дозозалежну криву в діапазоні 20–40 мг. Близько 95% пароксетину в плазмі зв'язується з протеїнами. Невелика кількість пароксетину проникає в грудне молоко та крізь плаценту. Внаслідок окислення та метилювання пароксетину в печінці утворюються основні метаболіти пароксетину: глюкуронід і сульфатні метаболіти, які швидко виводяться з організму. Тільки 1–2% дози пароксетину виводиться в незміненому вигляді із сечею. Решта виводиться у вигляді метаболітів із сечею – 64%, а з жовчю та калом – 36%. Фармакологічна активність і спорідненість з М-холінорецепторами цих метаболітів незначна. Пароксетин метаболізується ферментом CYP2D6 та інгібує його, а це уможливорює взаємодію з іншими препаратами, що метаболізуються CYP2D6. На фоні нещодавнього застосування інгібіторів MAO або триптофану пароксетин спричинює симптоми надмірної стимуляції 5-HT-рецепторів. Відсутність активних метаболітів сприяє швидкому встановленню стабільної концентрації в крові. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок і/або у хворих на цироз печінки постійний рівень концентрації пароксетину в плазмі є значно вищим, ніж у молодих людей, а $t_{1/2}$ – довше. Пацієнтам літнього віку, хворим з тяжкими ураженнями нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або з печінковою недостатністю, пароксетин повинен призначатися з обережністю і в мінімальній рекомендованій дозі.

Показання для застосування.

Депресії будь-якої вираженості, включаючи тяжку депресію будь-якого походження і пов'язані з нею симптоми (тривога, ідеаторна та моторна загальмованість, порушення сну). Депресивні стани, пов'язані з фізіологічними та гормональними розладами: при вегетативних кризах і розладах сну, в кардіологічній практиці: серед хворих ішемічною хворобою серця, в післяінфарктний період, при рецидивах стенокардії; при депресивному епізоді та явищах припливів у період менопаузи у жінок. Терапія Ксетом може бути також ефективною, якщо попереднє лікування іншими антидепресантами було малоефективним.

Обсесивно-компульсивні розлади.

Лікування та профілактика панічних розладів із супутньою агарофобією або без неї. Лікування та профілактика соціальних фобій/соціально-тривожних розладів, а також при прояві вторинної заїкуватості.

Лікування та профілактика генералізованого тривожного розладу.

Посттравматичний стресовий розлад (ПСТР). Терапія пароксетином у хворих на ПСТР ефективна і для корекції таких реакцій на стресовий фактор, як порушення пам'яті та інших когнітивних функцій, статевої дисфункції, не зумовленої органічними хворобами.

Спосіб застосування та дози

Депресія. Рекомендована середня доза – 20 мг на добу, вранці, під час їди. При недостатньому лікувальному ефекті дозу поступово підвищують кожні 1–2 тижні до 50 мг на добу. Доза призначається індивідуально протягом перших 2–3 тижнів лікування та коригується з урахуванням клінічних проявів.

Обсесивно-компульсивні розлади. Рекомендована середня доза – 40 мг на добу. Лікування починають з добової дози 20 мг, а надалі кожні 1–2 тижні добову дозу поступово підвищують. Лікування деяких хворих потребує застосування максимальної добової дози 60 мг.

Панічні розлади. Рекомендована добова доза – 40 мг. Лікування починають з добової дози 20 мг, надалі кожні 1–2 тижні добову дозу поступово підвищують залежно від ефективності та переносимості. Лікування деяких хворих потребує застосування максимальної добової дози – 60 мг. Щоб знизити ризик посилення прояву симптомів панічного розладу, який може спостерігатися на початку лікування цього захворювання, рекомендується починати лікування з невисокої дози.

Соціальні фобії/соціально-тривожні розлади. Генералізований тривожний розлад. Посттравматичний стресовий розлад. Рекомендована добова доза – 20 мг. При недостатньому терапевтичному ефекті добову дозу поступово підвищують кожні 1–2 тижні до 50 мг на добу.

Ксет рекомендовано застосовувати 1 раз на добу, вранці, під час їди. Таблетку слід ковтати з необхідною кількістю води, не розжовуючи.

Лікування хворих на депресію або з обсесивно-компульсивним розладом повинно бути досить тривалим, при цьому мінімальна тривалість терапії може становити декілька місяців, а при лікуванні панічних розладів і більший термін.

Оскільки більшість цих захворювань є хронічними, для профілактики нападів і підтримуючої терапії, необхідність якої лікар встановлює шляхом періодичного обстеження пацієнта, призначають мінімально ефективно для хворого дозування.

Безпека та ефективність застосування препарату у дітей не визначені.

Лікування пацієнтів похилого віку, пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) або печінковою недостатністю треба починати з добової дози 10 мг. Доза може поступово збільшуватися з інтервалом 1–2 тижні, якщо є необхідність підвищити терапевтичний ефект, але вона не повинна перевищувати 40 мг на добу.

Ефект лікування зберігається протягом року.

Побічна дія. Звичайно побічні явища незначні та більшість з них зменшується після перших декількох днів лікування. Клінічно значущі побічні дії, які спостерігались у зв'язку із застосуванням пароксентину, наведені нижче:

З боку травної системи: нудота (2–4%) – щоб зменшити цей ефект, бажано приймати препарат під час сніданку, рідко – запор (внаслідок сповільнення перистальтики), блювання, діарея, сухість у роті (однак це явище виражено менше, ніж при лікуванні трициклічними антидепресантами), блювання, метеоризм, втрата апетиту;

з боку нервової системи: сонливість (2,0–3,5%), що може бути пов'язано з гіпонатріємією, особливо у людей похилого віку, безсоння (1–3%); збудження, дезорієнтація, надмірне потовиділення, галюцинації, підвищені рефлекси, м'язові спазми, тремтіння, тахікардія (1–3%), що може бути проявами серотонінергічного синдрому (СС); запаморочення (1–2%). Терапія СС полягає у відміні пароксетину та інших серотонінергічних препаратів. У більш тяжких випадках для зменшення симптоматики СС рекомендовано призначення неспецифічних антагоністів серотонінових рецепторів, таких як метисергід і ципрогептадин, а також β-блокатора пропранололу. Необхідні дезінтоксикаційна терапія та інші заходи на підтримку гомеостазу, штучна вентиляція легенів (за необхідності) та введення міорелаксантів, що попереджують розвиток таких ускладнень, як рабдоміоліз і синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Для зменшення м'язової ригідності, пов'язаної із СС, можуть застосовуватися бензодіазепіни (лоразепам, діазепам, але не клоназепам) та прямий міорелаксант – дантролен. Для зняття помірних симптомів СС можна застосовувати деякі антигістамінні препарати (бікарфен, астемізол), які виявляють антисеротонінову активність.

Шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання та діарея) можуть бути усунені застосуванням домперидону. Спричинені СС порушення статевої функції можуть бути усунені застосуванням амантадину в дозі 100–200 мг на добу. Застосування блокатора серотонінових рецепторів ципрогептадину в дозі 4–12 мг до статевого акту є ефективним засобом корекції порушень оргазму; *інші побічні явища*: статеві розлади (1,5–6%), слабкість (1,5–2,5%), пітливість (1%). Дуже рідко спостерігаються гострий напад глаукоми, утруднення сечовиділення, тромбоцитопенія, кровоточивість, неконтрольовані рухи, напади, прояви манії (напади збудження, неконтрольованої поведінки), гіперпролактинемія/галакторея, слабкість, втомлюваність, сплутаність свідомості, підвищення рівня печінкових ферментів (якщо спостерігається стійке підвищення, Ксет рекомендовано відмінити), більш тяжкі прояви з боку печінки (пожовтіння очей), алергічні реакції (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, шкірне висипання), екстрапірамідні симптоми, включаючи орофациальну дистонію (у хворих з порушенням рухів).

Раптова відміна препарату, як і інших психотропних засобів, може призвести до виникнення запаморочення, сенсорних розладів, порушення сну, підвищеного збудження, тривожності, блювання та пітливості. Лікування Ксетом, як і іншими інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, іноді може супроводжуватись транзиторним підвищенням рівня тиску (у хворих на артеріальну гіпертензію та у пацієнтів з тривожними станами), іноді судомами та фотосенсибілізацією.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини препарату або до будь-якого його компонента (див. «Склад»). Одночасне застосування інгібіторів MAO та протягом 2 тижнів після їх відміни. Одночасне застосування тіоридазину, препаратів, що містять триптофан.

Вагітність, період лактації; діти до 18 років.

Передозування. При передозуванні зростає ймовірність розвитку таких побічних явищ, як сонливість, нудота, тремор, тахікардія, блювання, запаморочення. Можуть також виникати мідріаз, конвульсії (включаючи епілептичний статус), вентрикулярна аритмія, пропасниця, зміни артеріального тиску, непритомність, ступор, брадикардія, дистонія, рабдоміоліз, симптоми печінкової дисфункції (включаючи печінкову недостатність, гепатонекроз, жовтуху, гепатит та ожиріння печінки), серотоніновий синдром, маніакальні реакції, міоклонус, гостре ниркове порушення та затримка сечі. В поодиноких випадках були відмічені розвиток коми та зміни параметрів ЕКГ. Коли передозування пароксетину супроводжувалося застосуванням інших психотропних препаратів або вживанням алкоголю, спостерігалися летальні випадки.

Як і при передозуванні будь-яких антидепресивних лікарських препаратів, відповідними заходами захисту повинні бути забезпечення адекватного доступу кисню, якісна вентиляція, нагляд за серцевим ритмом та основними показниками стану організму, а також загальні підтримуючі та симптоматичні заходи. Рекомендується промивання шлунка (при відповідному захисті дихальних шляхів) невдовзі після застосування препарату, прийом 20–40 г активованого вугілля кожні 4–6 год протягом першої доби після передозування. Завдяки великому об'єму розподілу Ксету малоімовірно, що форсований діурез, діаліз, гемоперфузія та гемотрансфузія будуть корисними. Специфічних антидотів пароксетину не існує. Особливу увагу та заходи треба застосовувати по відношенню до пацієнтів, які перебільшили дозування пароксетину одночасно з великою кількістю трициклічних антидепресантів.

Особливості застосування. Поліпшення стану у більшості хворих звичайно відбувається після 1-го тижня застосування препарату. Якщо приймати Ксет уранці, він не буде негативно впливати на якість і тривалість сну.

Треба бути обережними при лікуванні Ксетом хворих з маніакальним синдромом в анамнезі, як і іншими антидепресантами.

З обережністю призначають Ксет при підвищеному ризику геморагій.

З обережністю призначають Ксет пацієнтам із супутніми захворюваннями серця та хворим на епілепсію. Частота виникнення епілептичних нападів при лікуванні пароксетином становить близько 0,1%. Якщо у пацієнта трапився епілептичний напад під час лікування Ксетом, препарат відмінюють.

Як і при застосуванні всіх інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, при лікуванні Ксетом можливо виникнення мідріазу, тому препарат треба з обережністю призначати у хворим на закритокутову глаукому.

Іноді при застосуванні пароксетину відмічали випадки розвитку гіпонатріємії, в основному у хворих похилого віку. Після відміни препарату гіпонатріємія зникала.

Ксет не впливає на психомоторні реакції, однак пацієнтів треба попередити про можливість порушення здатності керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги протягом лікування препаратом. Ксет звичайно не посилює дію алкоголю на ЦНС, однак вживати алкогольні напої під час лікування Ксетом не можна.

Треба рекомендувати членам сім'ї та близьким пацієнта бути уважними та звертатися до лікаря у разі виникнення симптомів, що можуть свідчити про появу суїцидальних думок та поведінки у пацієнта, таких як тривожність, збудження, панічні атаки, безсоння, дратівливість, ворожість, агресивність, акатизія, гіпоманія, інші незвичні зміни поведінки, особливо на початку антидепресивної терапії або при збільшенні чи зменшенні дози за призначенням лікаря. Така поведінка спостерігалась у короткотривалих випробуваннях у 4% пацієнтів, які застосовували пароксетин у порівнянні з 2% пацієнтів, які застосовували плацебо. В разі постійної тенденції погіршення депресії, посилення суїцидальної поведінки, особливо при комбінації таких симптомів або виникненні симптомів, які не були характерними для первинного стану пацієнта, терапію препаратом треба припинити або змінити режим терапії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Індуктори або інгібітори мікосомальних ферментів печінки можуть впливати на метаболізм і фармакокінетику Ксету, змінюючи його біодоступність. Тому необхідно призначати мінімально ефективну дозу Ксету. Потрібно змінювати дозу протягом лікування залежно від клінічного ефекту (переносимості та ефективності). Фармакокінетика та фармакодинаміка цих препаратів не змінюються при одночасному застосуванні з Ксетом.

При щоденному застосуванні Ксету підвищується концентрація проциклідину в плазмі крові. Якщо спостерігається антихолінолітичний ефект, необхідно зменшити дозу Ксету.

Як і інші інгібітори зворотного захоплення серотоніну, Ксет може інгібувати активність одного з ензимів цитохрому P450 (CYP2D6), тому рівень деяких лікарських засобів у плазмі крові (наприклад деяких трициклічних антидепресантів: амітриптиліну, нортриптиліну, іміпраміну, дезипраміну), феногіазинових нейролептиків (перфеназину, тіоридазину), протиаритмічних засобів (пропафенону, флекаїніду), метопрололу може підвищуватись, оскільки вони метаболізуються за участі CYP2D6.

Безпечно застосовувати одночасно з Ксетом препарати, що є субстратами для цитохрому CYP3A4 (наприклад терфенадин).

Одночасне застосування Ксету із серотонінергічними препаратами (такими як інгібітори MAO, L-триптофан, декстрометорфан, псевдоефедрин, фенілпропаноламін) може призвести до розвитку ефектів, зумовлених 5-гідрокситриптаміном. Не можна призначати інгібітори MAO раніше, ніж за 2 тижні після закінчення лікування Ксетом.

На фармакокінетику пароксетину не впливає одночасний з ним прийом пропранололу, солей літію, дигоксину, антацидів.

Тіоридазин, як і всі інгібітори CYP450 2D6, не можна застосовувати одночасно з Ксетом, оскільки це призводить до підвищення концентрації тіоридазину в плазмі крові, подовженню інтервалу Q-T на ЕКГ, розвитку тяжкої шлуночкової аритмії, а також до раптової смерті.

Треба з обережністю призначати Ксет хворим, які приймають нейролептики, оскільки при одночасному застосуванні з цими препаратами Ксету можливий розвиток злякисного нейролептичного синдрому.

Треба з обережністю призначати Ксет пацієнтам одночасно із застосуванням варфарину, тому що при цьому підвищується ризик виникнення кровоточивості. Слабкість, гіперрефлексію та порушення координації може спричинити одночасний прийом селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (флуоксетину, сертраліну) та суматриптану з Ксетом. Метаболізм і фармакокінетика Ксету можуть бути порушені циметидином, фенобарбіталом, фенітоїном.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі нижче 25 С у сухому та недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у блістерному стрипі. Кожний стрип – у картонній коробці.

Виробник. Каділа Хелткер Лтд.

Адреса. Каділа Хелткер Лтд. Sarkhej-Bavla NH No. 8A, Moraiya, Tal. Sanand, Ahmedabad 382 210, India.