

SEMPRAVYL®

20 MG TABLETS/UA

30551306000806A

**ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу****СЕМПРАВІЛ®
(SEMPRAVYL®)****Склад:**

діюча речовина: пароксетин;
 1 таблетка, вкрита пілковою оболонкою, містить пароксетину гідрохлориду напівгідрату в перерахуванні на пароксетин 20 мг;
 допоміжні речовини: кальцію гідрофосфату дигідрат, натрію крохмальглікополіят, магнію стеарат, покриття для нанесення оболонки «Opradyl 13B58802 white».*
 * «Opradyl 13B58802 white»: гіпромелоза, титан діоксид (E 171), макрогол, полісorbitat 80.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті пілковою оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Селективні інгібitori зворотного нейронального захвату серотоніну. Код ATX N06AB05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Пароксетин є потужним і селективним інгібitorом захоплення 5-гідроксітритаміну (5-HT, серотоніну), і вважається, що його антидепресивна дія є ефективністю при лікуванні обесевально-компульсивного розладу, соціальних тривожних розладів / соціальних фобій, загальних тривожних розладів, посттравматичних стресових розладів і панічних розладів зумовлені специфічним гальмуванням захоплення 5-HT нейронами мозку.

За свою хімічну структурою пароксетин відрізняється від трициклічних, тетрациклічних та інших відомих антидепресантів.

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

Він, на відміну від трициклічних антидепресантів, має незначну спорідненість з альфа1-, альфа2- і бета-адренорецепторами, допаміновими (D2), 5-HT1-подібними, 5-HT2- та гістаміновими (H1-) рецепторами. Відомо, що пароксетин не чинить депресивної і гіпотензивної дії щодо центральної нервової системи, а також не впливає на психомоторну функцію і не посилює депресивну дію етанолу.

Як і інші селективні інгібitori захоплення 5-HT, пароксетин викликає симптоми надмірної стимуліації 5-HT-рецепторів при введенні тваринам, яких раніше вводили інгібitori monoаміноксидаз (MAO) або триптофан.

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

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

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

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

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

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

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після перорального прийому швидко всмоктується і зазнає перетворення у печені. Завдяки розпаду препарату в печені кількість пароксетину, що циркулює у крові, менша за кількість, яка всмоктується у шлунково-кишковому тракті. При збільшенні одноразової дози або при баґаторазовому застосуванні виникає ефект часткового насищення метаболічного шляху першого проходження через печені і спостерігається зниження плаズмового кліренсу. Це призводить до непропорційного збільшення концентрації пароксетину в плаズмі крові та зміни фармакокінетичних параметрів із появою неспільній залежності. Проте така неспільність заобільшого незначна і спостерігається тільки у пацієнтів, у яких при застосуванні низьких доз досягається невелика концентрація препарату в плаズмі крові.

Постійна концентрація у крові дослістяється через 7-14 діб після початку лікування, і протягом подальшого тривалого лікування фармакокінетика препарату майже не змінюється.

Розподіл.

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

При застосуванні в терапевтичних концентраціях приблизно 95 % пароксетину з'являється з білками плаズми крові.

Мік концентрацію пароксетину в плаズмі крові і клінічним ефектом (ефективністю і несприятливі реакції) не було виявлено кореляції.

Метаболізм.

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

Виведення.

Приблизно 64 % від застосованої дози пароксетину виводиться разом із сечою, при цьому кількість ексcretованого пароксетину в незміненому вигляді становить менше 2 %. Приблизно 36 % дози виводиться з фекаліями, імовірно з жовчю, з яких неzmінений пароксетин становить менше 1 % дози. Таким чином, пароксетин майже повністю виводиться шляхом метаболізму.

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

Період напіввиведення в середньому становить приблизно 1 добу.

Особливості групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку і хворі з нирковою/печінковою недостатністю.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування:

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до пароксетину або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

- Комбінація пароксетину з інгібitorами моноаміноксидаз (MAO). У виняткових випадках лінезолід (антибіотик, який є оборотним неселективним інгібitorом MAO) можна призначати у комбінації з пароксетином за умови наявності засобів для ретельного спостереження за симптомами серотонінового синдрому та моніторингу артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Лікування пароксетином можна розпочати:

- через два тижні після припинення прийому необоротних інгібitorів MAO або через 24 години після припинення лікування;
- принаїмні через 24 години після припинення прийому оборотних інгібitorів MAO, наприклад: моклобеміду, лінезоліду, метилтіоніну хлориду (метилевого синього).

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

- Пароксетин протипоказаний у комбінації тіорідазином або пімоцидом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Серотонінергічні лікарські засоби.

Як і при застосуванні інших селективних інгібitorів зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), сумісне застосування із серотонінергічними лікарськими засобами може призводити до 5-HT-асоційованого ефекту (серотонінового синдрому — див. розділ « Особливості застосування»). Застосування пароксетину із такими серотонінергічними лікарськими засобами, як L-триptofan, триptan, трамадол, лінезолід, метилтіонінний хлорид (метилевий синій), СІЗС, літій, петидин, бупренорін та трава звіробоя (*Hupericum perforatum*), спід з обережністю до з обв'язковим ретельним контролем клінічного стану пацієнта. Також рекомендуються будь обережними з фентанілом, який використовується під час загальній анестезії або для лікування хронічного болю. Однакове застосування пароксетину й інгібitorів MAO протипоказано через ризик розвитку серотонінового синдрому (див. розділ «Протипоказання»).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT.

Ризик подовження інтервалу QTc та/або шлуночкових аритмій (наприклад, *Torsades de Pointes*) може підвищуватися при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QTc (наприклад, деякі антипсихотики) (див. розділ « Особливості застосування»). Однакове застосування тіорідазину та пароксетину протипоказане, оскільки, як і інші препарати, які пригнічують поглинання 5-HT, вони можуть підвищувати рівень серотоніну в плаズмі крові.

Ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів.

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

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

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

Міорелаксанти.

СІЗС можуть знижувати активність холінергетаз плазми крові, що призводить до подовження нейром'язової блокадної дії мівакуруму та суксаметоніуму.

Фосампренавір/ритонавір.

Сумісне застосування здоровими добровольцями фосампренавіру/ритонавіру (у дозі 700/100 мг двічі на добу) з пароксетином (20 мг на добу) протягом 10 днів значно (приблизно на 55 %) знижується рівень пароксетину в плазмі крові під час одночасного застосування пароксетину будь-домінами до контролю значень інших досліджень, що вказує на те, що пароксетин не має значного впливу на метаболізм фосампренавіру/ритонавіру. Дані щодо ефекту тривалого (понад 10 днів) одночасного застосування пароксетину та фосампренавіру/ритонавіру відсутні.

Проциклідин.

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

Антиконуальні: карбамазепін, фенітоїн, вальпроат натрію.

Сумісне застосування з цими препаратами не спостерігається жодного впливу на фармакокінетику/фармакодинаміку препарату у хворих на епілепсію.

Здатність пароксетину пригнічується ферментом CYP2D6.

Пароксетин, як і інші антидепресанти, що є інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, уповільнює активність ферменту CYP2D6 системи цитохрому P450. Пригнічення CYP2D6 може приз

ЦОГ-2), а також пацієнтам із частими коагулопатіями в анамнезі або захворюваннями, що можуть призводити до кровотеч (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з тамоксифеном.

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

Переломи кісток.

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

Симптоми відміні, що спостерігаються при припиненні застосування пароксетину

Симптоми відміні при припиненні лікування з частими, особливо якщо препарат відмінено раніше (див. розділ «Побічні реакції»). За даними клінічних досліджень, серед дорослих побічні реакції при відміні лікування пароксетином виникали у 30 % хворих порівняно з 20 % хворих, які застосовували плацебо.

Поява симптомів при відміні препарату не є аналогочною ситуацією, коли виникає звінкання або залежність від препаратору при зловживанні ним.

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

Повідомлялося про такі симптоми, як запаморочення, розлади чутливості (включно з парестезіями, відчуттям електрошоку та шумом у вухах), порушення сну (включно з інтенсивними сновидіннями), ажитация або тривожність, нудота, тривога, сплютаність свідомості, підвищена пітливість, головний біль, діарея, посилення серебіття, емоційна нестабільність, дративливість і порушення зору. Загалом ці симптоми є легкими або мають помірний характер, хоча в деяких пацієнтів вони можуть бути дуже інтенсивними. Вони виникають зазвичай протягом перших кількох днів після відміні препаратору, але були походином випадків виникнення цих симптомів у пацієнтів, які випадково пропускають цей процес між дозами. Зазвичай ці симптоми минають самостійно протягом 2 тижнів, хоча в деяких пацієнтів цей процес може бути тривалишим (2–3 місяці і довше).

Тому рекомендується при відміні пароксетину дозу зменшувати поступово протягом кількох тижнів або місяців, залежно від індивідуальних особливостей пацієнта (див. розділ «Способ застосування та дози»).

Статева дисфункция.

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

Натрій.

Ціліквартирний засіб містить менше 1 ммол/ (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування грудью.

Вагітність.

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

Пароксетин спід застосування під час вагітності лише за суворими показаннями. Лікар, який признає пароксетин зважити варіант алтернативного лікування для вагітних або жінок, які планують вагітність. Під час вагітності треба уникати різкого припинення прийому препаратору (див. розділ «Особливості застосування», «Способ застосування та дози»).

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

Слід обстежувати новонароджених, якщо вагітна продовжується приймати пароксетин на пізніх термінах вагітності, особливо в третій триместр.

До симптомів, що можуть виникнути у новонароджених після застосування пароксетину вагітною на пізніх термінах, належать: респираторний дистрес, ціаноз, апне, судомі, коливання температури, труднощі при годуванні, блювания, гіпоглікемія, гіпертонія, гіпотонія, гіперрефлексія, тривор, тримтінія, збудливість, лєтаргія, постійний плач, сонливість і труднощі зі сном. Ці симптоми можуть бути викликані серотонін-ергічними ефектами або симптомами відміні. У деяких повідомленнях симптоми були описані як неонатальні прояви синдрому відміні. У більшості випадків вони виникають одразу або невдовзі (<24 годин) після пологів.

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

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

Період годування грудью.

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

Фертильність.

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

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

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

Пароксетин не підсилює порушення розумових та моторних реакцій, які спричинені алкогольм, проте сумісне застосування пароксетину та алкоголь не рекомендується.

Способ застосування та доза.

Великий депресивний розлад.

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

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

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

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

Обсесивно-компульсивний розлад.

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

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

Панічний розлад.

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

Соціальні тривожні розлади / соціальні фобії.

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

Генералізований тривожний розлад.

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

Симптоми відміні, що спостерігаються після припинення прийому пароксетину.

Потрібно уникати ративного припинення прийому (див. розділ «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Під час клінічних досліджень використовувався режим поступового зменшення дози препаратору, що включає зменшення дози або після відміні.

Способ застосування.

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

Таблетку слід ковтати не розжувуючи.

Діти.

Пароксетин не слід застосовувати для лікування дітей (віком до 18 років), оскільки контролювані клінічні дослідження зв'язали з дозами застосуванням пароксетину і підвищеним ризиком супіцидальної поведінки та ворожості. Крім того, у цих дослідженнях ефективність не була адекватно продемонстрована.

Безпека та ефективність препаратору для дітей віком до 7 років не досліджувалася.

Передозування.

Симптоми.

У разі передозування пароксетину, крім симптомів, зазначених у розділі «Побічні реакції», спостерігається підвищена температура тіла та мимовільне скорочення м'язів.

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

Лікування.

Специфічний антидот невідомий.

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

Побічні реакції.

Декілька дослідженнях відміні, що спостерігається при при