

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ПАКСИЛ
(PAXIL)

Торговое название: Паксил

Международное непатентованное название: пароксетин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой 20 мг

Состав препарата:

Действующее вещество: пароксетин 20,0 мг (в виде пароксетина гидрохлорида гемигидрата 22,8 мг).

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, натрия крахмалгликолят тип А, магния стеарат.

Оболочка таблетки: гидроксиметилпропилцеллюлоза (гипромеллоза) (E464), титана диоксид (E171), полиэтиленгликоль 400 (макрогол 400), полисорбат 80.

Описание: Белые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, овальной формы, с гравировкой «20» на одной стороне таблетки и линией разлома на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: Психоаналептические средства. Антидепрессанты. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: [N06AB05]

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Пароксетин – мощный и селективный ингибитор обратного захвата 5-гидрокситриптамина (5-НТ, серотонин). Принято считать, что его антидепрессивная активность, а также эффективность при лечении обсессивно-компульсивного расстройства, социальной фобии, генерализованого тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства и панического расстройства обусловлены 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 холинергическим 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 дофаминовым (D_2), 5-НТ₁-подобным, 5НТ₂ 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 (СИОЗС), пароксетин вызывает симптомы чрезмерной стимуляции 5-НТ-рецепторов при введении животным, которые ранее получали ингибиторы моноаминоксидазы (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 артериального давления, частоты сердечных сокращений и ЭКГ.

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

При лечении депрессивных расстройств эффективность пароксетина сравнима с эффективностью стандартных антидепрессантов.

Имеются данные о том, что пароксетин может показывать хорошие результаты у пациентов, у которых стандартная терапия 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.

Анализ суицидальности у взрослых

Анализ плацебо-контролируемых исследований у взрослых, страдающих психическими заболеваниями, свидетельствует о более высокой частоте суицидального поведения у молодых пациентов (в возрасте 18-24 лет) на фоне приема пароксетина по сравнению с группой плацебо (2,19% и 0,92% соответственно). У пациентов старших возрастных групп увеличения частоты суицидального поведения не наблюдалось. У взрослых всех возрастных групп, страдающих большим депрессивным расстройством, наблюдалось увеличение частоты случаев суицидального поведения на фоне лечения пароксетином, по сравнению с группой плацебо (0,32% и 0,05%, соответственно); во всех случаях наблюдались суицидальные попытки. Однако большинство из этих случаев на фоне приема пароксетина (8 из 11) было у более молодых пациентов (см. раздел «Меры предосторожности»).

Дозозависимый эффект

В исследованиях фиксированных доз пароксетина кривая доза-эффект была пологой, что свидетельствует об отсутствии преимуществ в отношении эффективности при использовании доз, превышающих рекомендуемые. Однако имеющиеся клинические данные позволяют полагать, что для некоторых пациентов титрование дозы в сторону увеличения может быть полезным.

Долгосрочная эффективность

Долгосрочная эффективность пароксетина при лечении депрессии была продемонстрирована в 52-недельном исследовании с применением поддерживающей дозы с целью профилактики рецидива. Последний имел место у 12% пациентов, получавших пароксетин (20-40 мг в сутки) по сравнению с 28% пациентов, получавшими плацебо.

Долгосрочная эффективность пароксетина в лечении обсессивно-компульсивного расстройства изучалась в трех 24-недельных исследованиях с использованием поддерживающей дозы с целью профилактики рецидива. В одном из этих исследований были получены достоверные различия в доле пациентов, у которых произошел рецидив, при приеме пароксетина (38%) и плацебо (59%).

Долгосрочная эффективность пароксетина в лечении панического расстройства была продемонстрирована в 24-недельном исследовании с применением

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

поддерживающей дозы с целью профилактики рецидива. Последний произошел у 5% пациентов, получавших пароксетин (10-40 мг сутки) и у 30% пациентов, получавших плацебо. Данные результаты были подтверждены в 36-недельном исследовании с применением поддерживающей дозы.

Долгосрочная эффективность пароксетина при лечении социального тревожного расстройства, генерализованного тревожного расстройства и посттравматического стрессового расстройства не была в достаточной мере продемонстрирована.

Побочные реакции в педиатрических клинических исследованиях

В краткосрочных (продолжительностью до 10-12 недель) исследованиях применения пароксетина у детей и подростков наблюдались следующие побочные реакции у не менее чем 2% пациентов и с частотой, не менее двух раз превышающей частоту появления данных побочных реакций при применении плацебо: увеличение выраженности суицидального поведения (включая суицидальные попытки и суицидальные мысли), нанесение вреда самому себе и повышенная враждебность. Суицидальные мысли и суицидальные попытки в основном наблюдались в клинических испытаниях у подростков с большим депрессивным расстройством. Повышенная враждебность, в частности, отмечалась у детей с обсессивно-компульсивным расстройством, в особенности у детей младше 12 лет. Дополнительные побочные реакции, которые чаще наблюдались в группе пароксетина, чем в группе плацебо, включали снижение аппетита, тремор, потливость, гиперкинезию, ажитацію, эмоциональную лабильность (включая плаксивость и колебания настроения).

В исследованиях с постепенной отменой препарата, симптомы, наблюдаемые во время снижения дозы или после отмены у не менее чем 2% пациентов и с частотой, не менее двух раз превышающей частоту появления при получении плацебо, включали: эмоциональную лабильность (включая плаксивость, колебания настроения, нанесение вреда самому себе, суицидальные мысли и суицидальные попытки), нервозность, головокружение, тошноту и боль в животе (см. раздел «Меры предосторожности»).

В 5 исследованиях в параллельных группах продолжительностью от 8 недель до 8 месяцев лечения кровотечения, в основном в кожу и слизистые оболочки, наблюдались в группе пароксетина с частотой 1,74% по сравнению с 0,74% в группе плацебо.

Фармакокинетика

Абсорбция. После приема внутрь пароксетин хорошо всасывается и подвергается метаболизму первого прохождения.

Вследствие метаболизма первого прохождения в системный кровоток поступает меньшее количество пароксетина, чем то, которое абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. По мере увеличения количества пароксетина в организме при однократном приеме больших доз или при многократном дозировании происходит частичное насыщение метаболического пути первого прохождения и уменьшается клиренс пароксетина из плазмы. Это приводит к непропорциональному повышению концентраций пароксетина в плазме и нестабильности фармакокинетических параметров, 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.

Равновесные системные концентрации в плазме достигаются через 7-14 дней после начала лечения пароксетином, его фармакокинетические параметры не изменяются во время длительной терапии.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 (с побочными реакциями и эффективностью).

Метаболизм. Главными метаболитами пароксетина являются полярные и конъюгированные продукты окисления и метилирования, которые легко удаляются из организма. Учитывая относительное отсутствие у этих метаболитов фармакологической активности, очень маловероятно, что они влияют на терапевтические эффекты пароксетина.

Метаболизм не ухудшает способность пароксетина избирательно ингибировать обратный захват серотонина.

Элиминация. С мочой в неизменном виде выводится менее 2% от принятой дозы пароксетина, тогда как экскреция метаболитов достигает 64% от дозы. Около 36% дозы выделяется с калом, вероятно с желчью; экскреция с калом пароксетина в неизменном виде 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.

Период полувыведения пароксетина вариабелен, но обычно составляет около 1 суток.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты и пациенты с нарушениями функции почек/печени

У пожилых пациентов, пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени, а также у пациентов с нарушениями функции печени концентрации пароксетина в плазме могут быть повышены, однако диапазон его концентраций в плазме совпадает с таковым у здоровых пациентов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение:

- Большого депрессивного эпизода
- Обсессивно-компульсивного расстройства
- Панического расстройства с агорафобией или без нее
- Социального тревожного расстройства и социальной фобии
- Генерализованного тревожного расстройства
- Посттравматического стрессового расстройства

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к пароксетину или вспомогательным веществам.
- Сочетанное применение пароксетина с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). В исключительных ситуациях линезолид (антибиотик, являющийся обратимым неизбирательным ингибитором МАО) может применяться в комбинации с пароксетином при условии возможности тщательного наблюдения за симптомами серотонинового синдрома и мониторинга артериального давления.

Лечение пароксетином можно начинать:

- через 2 недели после прекращения приема необратимых ингибиторов МАО или - минимум через 24 часа после прекращения приема обратимых ингибиторов МАО (например, моклобемид, линезолид, метилтиониния хлорид (метиленовый синий), обратимый неселективный ингибитор МАО, использующийся для

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

предоперационной визуализации).

Лечение ингибиторами MAO можно начинать не ранее чем через неделю после прекращения приема пароксетина.

- 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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»). Назначение тиоридазина может привести к удлинению интервала QT и связано с этим серьезной желудочковой аритмией по типу torsades de pointes и внезапной смерти.
- Пароксетин не следует назначать в сочетании с пимозидом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

При необходимости таблетку можно разломать пополам по линии разлома для получения половинной дозы.

БОЛЬШОЙ ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД

Рекомендуемая доза у взрослых составляет 20 мг в сутки. Как правило, улучшение у пациентов наступает спустя одну неделю после начала лечения, однако в некоторых случаях улучшение заметно только со второй недели терапии.

Как и при лечении любыми антидепрессантами, следует оценивать эффективность терапии и при необходимости корректировать дозу пароксетина в течение 3-4 недель после начала лечения и в дальнейшем в зависимости от клинической картины. У некоторых пациентов при недостаточном ответе на дозу 20 мг возможно постепенное повышение суточной дозы на 10 мг в соответствии с ответом пациента, ориентируясь на клинический эффект, до максимальной дозы 50 мг в сутки.

Пациентов с депрессией следует лечить в течение достаточного периода, как минимум, 6 месяцев, чтобы убедиться, что они избавились от симптомов.

ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

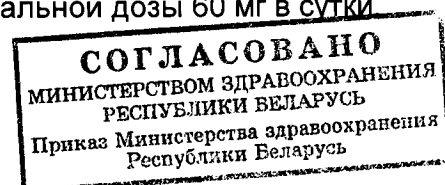
Рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Лечение начинают с дозы 20 мг в сутки, которую можно постепенно повышать на 10 мг до достижения рекомендуемой дозы. Если через несколько недель применения рекомендуемой дозы наблюдается недостаточный ответ на лечение, доза может быть постепенно увеличена до максимальной дозы 60 мг в сутки.

Необходимо соблюдать адекватную длительность терапии (несколько месяцев и дольше), чтобы убедиться, что пациенты избавились от симптомов.

ПАНИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

Рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Лечение пациентов следует начинать с дозы 10 мг в сутки и постепенно повышать дозу на 10 мг, ориентируясь на клинический эффект.

Низкая начальная доза рекомендуется для минимизации возможного усиления симптоматики панического расстройства, которая может возникать в начале лечения данного заболевания. Если через несколько недель применения рекомендуемой дозы наблюдается недостаточный ответ на лечение, доза может быть постепенно увеличена до максимальной дозы 60 мг в сутки.



Необходимо соблюдать адекватные сроки терапии (несколько месяцев и дольше) чтобы убедиться, что пациенты избавились от симптомов.

СОЦИАЛЬНОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО / СОЦИАЛЬНАЯ ФОБИЯ

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. Если через несколько недель применения рекомендуемой дозы наблюдается недостаточный ответ на лечение, доза может постепенно увеличиваться на 10 мг до максимальной дозы 50 мг в сутки. Длительное применение требует регулярной оценки.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. Если через несколько недель применения рекомендуемой дозы наблюдается недостаточный ответ на лечение, доза может постепенно увеличиваться на 10 мг до максимальной дозы 50 мг в сутки. Длительное применение требует регулярной оценки.

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО

Рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки. Если через несколько недель применения рекомендуемой дозы наблюдается недостаточный ответ на лечение, доза может постепенно увеличиваться на 10 мг до максимальной дозы 50 мг в сутки. Длительное применение требует регулярной оценки.

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Отмена пароксетина

Следует избегать резкой отмены пароксетина (см. раздел «Меры предосторожности»).

В клинических исследованиях использовался режим постепенного уменьшения суточной дозы на 10 мг в неделю.

Если во время снижения дозы или после отмены препарата развиваются непереносимые симптомы, можно рассмотреть возможность возобновления приема ранее назначенной дозы. В последующем врач может продолжить снижение дозы, но более медленными темпами.

Отдельные группы пациентов

• Пожилые пациенты

У пожилых пациентов концентрации пароксетина в плазме могут быть повышены, однако диапазон его концентраций в плазме совпадает с таковым у более молодых пациентов.

У данной категории пациентов терапию следует начинать с дозы, рекомендуемой для взрослых, которая может быть повышена при необходимости, но не более чем до 40 мг в сутки.

• Дети и подростки (7 – 17 лет)

Пароксетин не следует применять для лечения детей и подростков, так как контролируемые клинические исследования выявили увеличение риска суицидального поведения и враждебности на фоне лечения пароксетином. Кроме того, в данных исследованиях эффективность не была продемонстрирована должным образом.

• Дети в возрасте до 7 лет

Применение пароксетина у детей младше 7 лет не изучалось. В связи с тем, что безопасность и эффективность применения пароксетина у данной возрастной группы не установлена, лекарственное средство применять не следует.

• Пациенты с нарушениями функции почек или печени

Концентрации пароксетина в плазме повышены у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и у пациентов с нарушениями функции печени. Таким пациентам следует назначать дозы

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

препарата, находящиеся в нижней части диапазона терапевтических доз.

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 ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10\ 000$), включая отдельные случаи.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечастые: аномальное кровотечение, преимущественно кровоизлияние в кожу и слизистые оболочки (включая кровоподтеки и гинекологические кровотечения).

Очень редкие: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редкие: тяжелые и потенциально летальные аллергические реакции (включая анафилактикоидные реакции и ангионевротический отек).

Эндокринные нарушения

Очень редкие: синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

Метаболические нарушения и нарушения питания

Частые: повышение уровня холестерина, снижение аппетита.

Нечасто: изменение контроля гликемии у пациентов с диабетом (см. раздел «Меры предосторожности»).

Редкие: гипонатриемия.

Гипонатриемия встречается преимущественно у пожилых пациентов и может быть обусловлена синдромом нарушения секреции антидиуретического гормона.

Психические расстройства

Частые: сонливость, бессонница, агитация, необычные сновидения (включая кошмарные сновидения).

Нечастые: спутанность сознания, галлюцинации.

Редкие: маниакальные реакции, чувство тревоги, деперсонализация, приступы паники, акатизия.

Частота не известна: суицидальные мысли, суицидальное поведение и агрессия, бруксизм.

Случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения регистрировались во время лечения пароксетином или сразу же после отмены препарата.

В ходе пост-маркетингового наблюдения были отмечены случаи агрессии.

Эти симптомы могут быть также обусловлены собственно заболеванием.

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головокружение, тремор, головная боль, нарушение концентрации.

Нечастые: экстрапирамидные расстройства

Редкие: судороги, синдром беспокойных ног

Очень редкие: серотониновый синдром (симптомы могут включать агитацию, спутанность сознания, усиленное потоотделение, галлюцинации, гиперрефлексию, миоклонус, дрожь, тахикардию и тремор).

Имеются сообщения о развитии экстрапирамидной симптоматики, включая орофациальную дистонию, у пациентов с нарушением двигательных функций или получавших нейролептики.

Нарушения со стороны органов зрения

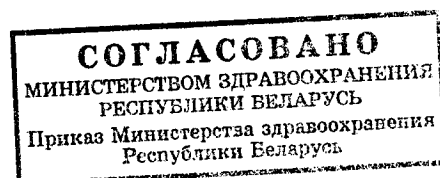
Частые: нечеткость зрения.

Нечастые: мидриаз (см. раздел «Меры предосторожности»)

Очень редкие: острая глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия:

Частота не известна: шум в ушах



Нарушения со стороны сердца:*Нечастые:* синусовая тахикардия*Редкие:* брадикардия**Сосудистые нарушения***Нечастые:* временное увеличение или снижение артериального давления, постуральная гипотония.

Имеются сообщения о случаях преходящего повышения или снижения артериального давления на фоне лечения пароксетином, обычно у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией или чувством тревоги.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения*Частые:* зевота.**Желудочно-кишечные нарушения***Очень частые:* тошнота.*Частые:* запор, диарея, рвота, сухость во рту.*Очень редкие:* желудочно-кишечное кровотечение.**Гепатобилиарные нарушения***Редкие:* повышение уровня печеночных ферментов.*Очень редкие:* поражения печени (такие как гепатит, иногда сопровождающийся желтухой, и/или печеночная недостаточность).

Имеются сообщения о повышении 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.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*Частые:* потливость.*Нечастые:* кожные высыпания, зуд.*Очень редкие:* тяжелые кожные реакции (включая полиморфную эритему, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз), крапивница, реакции фоточувствительности.**Нарушения со стороны почек и мочевого тракта***Нечастые:* задержка мочеиспускания, недержание мочи.**Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез***Очень частые:* сексуальная дисфункция.*Редкие:* гиперпролактинемия/галакторея, менструальные нарушения (включая меноррагию, метроррагию, аменорею, запаздывающую менструацию или нерегулярные менструации).*Очень редкие:* приапизм**Нарушения со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани:***Редкие:* артралгия, миалгия

Эпидемиологические исследования, в которых преимущественно участвовали пациенты в возрасте с 50 лет, показали увеличение риска переломов костей у пациентов, получающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к повышению данного риска, не известен.

Общие нарушения и реакции в месте введения*Частые:* астения, увеличение массы тела.*Очень редкие:* периферические отеки.**Симптомы, возникающие при прекращении лечения пароксетином:***Частые:* головокружение, сенсорные нарушения, нарушения сна, тревога, головная боль.

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Нечастые: ажитация, тошнота, тремор, спутанность сознания, потливость, эмоциональная лабильность, зрительные расстройства, учащенное сердцебиение, диарея, раздражительность.

Прекращение лечения пароксетином (в особенности резкое), как правило, ведет к появлению симптомов отмены. Сообщалось о таких симптомах, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение разряда электрического тока и шум в ушах), нарушения сна (включая выраженные сновидения), ажитация или тревога, тошнота, тремор, спутанность сознания, потливость, головная боль, диарея, учащенное сердцебиение, эмоциональная лабильность, раздражительность и зрительные расстройства.

У большинства пациентов эти симптомы являются легкими или умеренно выраженными и проходят самопроизвольно, однако у некоторых пациентов указанные симптомы могут быть тяжелыми и/или длительными. Поэтому если в лечении пароксетином более нет необходимости, его дозу нужно снижать медленно до полной отмены препарата (см. раздел «Дозировка и способ применения» и «Меры предосторожности»).

Нежелательные явления, наблюдавшиеся в клинических испытаниях у детей

Наблюдались следующие побочные эффекты: увеличение суицидальных особенностей поведения (включая суицидальные попытки и суицидальные мысли), нанесение вреда самому себе и повышенная враждебность. Суицидальные мысли и суицидальные попытки в основном наблюдались в клинических испытаниях у подростков с большим депрессивным расстройством. Повышенная враждебность отмечалась у детей с обсессивно-компульсивным расстройством, в особенности у детей младше 12 лет.

Также отмечались снижение аппетита, тремор, потливость, гиперкинезия, ажитация, эмоциональная лабильность (включая плаксивость и колебания настроения), кровотечения, преимущественно в кожу и слизистые оболочки.

Симптомы, наблюдаемые после отмены/снижения дозы пароксетина: эмоциональная лабильность (включая плаксивость, колебания настроения, нанесение вреда самому себе, суицидальные мысли и суицидальные попытки), нервозность, головокружение, тошнота и боль в животе).

Информирование о подозреваемых побочных реакциях

Предоставление информации о подозреваемых побочных реакциях, выявленных после регистрации, имеет большое значение, так как позволяет проводить постоянный мониторинг баланса пользы и риска лекарственного средства. Сообщить о любых подозреваемых побочных реакциях специалисты области здравоохранения могут посредством национальной системы информирования.

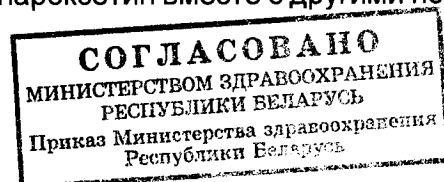
ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы и признаки

Имеющаяся информация о передозировке пароксетина свидетельствует о его широком диапазоне безопасности.

При передозировке пароксетина, помимо симптомов, описанных в разделе «Побочное действие», наблюдаются лихорадка и непроизвольные сокращения мышц.

Состояние пациентов обычно нормализовалось без серьезных последствий даже при разовом приеме доз до 2000 мг. Изредка описывались такие явления, как кома и изменения ЭКГ, в очень редких случаях с летальным исходом, 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. Следует рассмотреть возможность принятия пациентом 20-30 г активированного угля в течение нескольких часов после передозировки для снижения абсорбции пароксетина. Показана поддерживающая терапия и частый мониторинг основных физиологических показателей.

Лечение пациента должно проводиться в соответствии с клинической картиной.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Лечение пароксетином следует с осторожностью начинать через 2 недели после прекращения приема необратимых ингибиторов МАО, или через 24 часа после прекращения приема обратимых ингибиторов МАО. Дозу пароксетина следует увеличивать постепенно до достижения оптимального ответа на лечение (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).

Применение у детей и подростков (младше 18 лет)

Пароксетин не следует применять у детей и подростков младше 18 лет.

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 антидепрессанты, чем у пациентов этой возрастной группы, которые получали плацебо. Если, исходя из клинической необходимости, решение о лечении все-таки принято, пациенты должны тщательно мониториться на предмет возникновения суицидальных симптомов. 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

Пациенты с депрессией подвержены повышенному риску суицидальных мыслей, суицидального поведения и нанесения вреда самому себе. 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 до улучшения состояния. 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, а также пациенты с выраженными суицидальными мыслями до начала лечения, и поэтому всем им необходимо уделять особое внимание во время лечения. Мета-анализ проведенных плацебо-контролируемых исследований у взрослых, страдающих психическими заболеваниями, свидетельствует об увеличении частоты суицидального поведения у молодых

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

пациентов в возрасте до 25 лет на фоне приема антидепрессантов в сравнении с плацебо.

Лечение пациентов, и в особенности пациентов из группы повышенного риска, должно проходить под тщательным наблюдением, особенно в начале лечения и во время изменения дозы препарата. Пациенты (и те, кто за ними ухаживает) должны быть предупреждены о необходимости следить за появлением признаков ухудшения клинического состояния, появлением суицидальных мыслей/суицидального поведения, необычных изменений в поведении. В случае возникновения этих симптомов необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

Акатизия/ психомоторное возбуждение

Применение пароксетина может сопровождаться возникновением акатизии, которая проявляется чувством внутреннего беспокойства и психомоторного возбуждения, когда пациент не может спокойно сидеть или стоять, что обычно связано с субъективным дискомфортом. Вероятность возникновения акатизии наиболее высока в первые несколько недель лечения. При возникновении указанных симптомов увеличение дозы может привести к ухудшению состояния.

Серотониновый синдром/ злокачественный нейролептический синдром

В редких случаях на фоне лечения пароксетином может возникнуть серотониновый синдром или симптоматика, подобная злокачественному нейролептическому синдрому, в особенности, 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 возникновения данных явлений (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, раздражительность, крайне тяжелую агитацию, прогрессирующую до делирия и комы) начать поддерживающую симптоматическую терапию. Пароксетин не должен назначаться в комбинации с предшественниками серотонина (такими, как L-триптофан, окситриптан) в связи с риском развития серотонинергического синдрома (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).

Мания

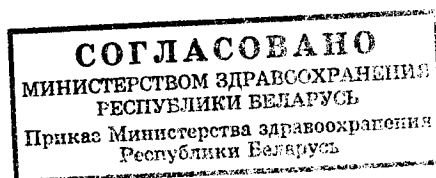
Как и при применении других антидепрессантов, пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе манию. Прием пароксетина должен быть прекращен у любого пациента, вступающего в маниакальную фазу.

Нарушения функции почек или печени

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

Диабет

У больных с сахарным диабетом применение СИОЗС может привести к изменению контроля гликемии. Может потребоваться корректировка дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических средств. Кроме того, некоторые исследования дают основание предположить, что совместное применение пароксетина и правастина может приводить к увеличению уровня глюкозы в крови (см. раздел



«Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).

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 ограниченный клинический опыт одновременного применения пароксетина и электросудорожной терапии.

Глаукома

Как и другие препараты группы СИОЗС, пароксетин может вызвать мидриаз, и его следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой или с глаукомой в анамнезе.

Заболевания сердца

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

Гипонатриемия

В редких случаях применения пароксетина, в основном пожилых пациентов, сообщалось о развитии гипонатриемии. Осторожность следует также соблюдать у пациентов с повышенным риском гипонатриемии вследствие применения сопутствующих препаратов и у пациентов с циррозом. Гипонатриемия обычно нивелируется после отмены пароксетина.

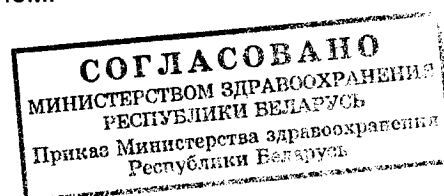
Кровотечения

Имеются сообщения о кровоизлияниях в кожу и слизистые оболочки (таких как экхимозы и пурпура), а также желудочно-кишечных и гинекологических кровотечениях у пациентов, применяющих СИОЗС. Пожилые пациенты могут подвергаться повышенному риску развития кровотечений неменструального характера.

Поэтому пароксетин следует применять с осторожностью у пациентов, которые одновременно получают пероральные антикоагулянты, препараты, влияющие на функцию тромбоцитов, или другие препараты, повышающие риск кровотечений (атипичные нейролептики, такие как клозапин, фенотиазины, ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ЦОГ-2, большинство трициклических антидепрессантов), а также у пациентов с кровотечениями в анамнезе и у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к кровотечениям (см. раздел «Побочное действие»).

Взаимодействия с тамоксифеном

Применение пароксетина, сильного ингибитора CYP2D6, может приводить к снижению концентрации эндоксифена, одного из наиболее важных активных метаболитов тамоксифена. Поэтому по возможности следует избегать применения пароксетина в ходе лечения тамоксифеном.



Симптомы, которые могут возникать при прекращении лечения пароксетином

При прекращении лечения пароксетином, особенно при резком прекращении, часто возникают симптомы отмены. В клинических исследованиях встречаемость нежелательных явлений при отмене пароксетина составляла 30%, тогда как встречаемость нежелательных явлений в группе плацебо составляла 20%. Возникновение симптомов отмены не означает, что препарат является предметом злоупотребления или вызывает зависимость.

Риск возникновения симптомов отмены зависит от различных факторов, включая длительность лечения, принимаемую дозу препарата и скорость снижения дозы.

Описаны такие симптомы отмены, как головокружение, сенсорные нарушения (включая парестезии, ощущение удара электрическим током и шум в ушах), нарушения сна (включая яркие сны), агитация или тревога, тошнота, тремор, спутанность сознания, потливость, головные боли, диарея, учащенное сердцебиение, раздражительность, эмоциональная лабильность, зрительные расстройства. Обычно эти симптомы выражены слабо или умеренно, но у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми. Обычно они возникают в первые несколько дней после прекращения лечения, однако имеются очень редкие сообщения об их возникновении у пациентов, которые непреднамеренно пропустили прием препарата. Как правило, эти симптомы проходят спонтанно и исчезают в течение двух недель, но у некоторых пациентов они могут длиться дольше (два-три месяца и более). Рекомендуется снижать дозу пароксетина постепенно, на протяжении нескольких недель или месяцев, в зависимости от потребностей конкретного пациента.

Половая дисфункция

Селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) может спровоцировать симптомы половой дисфункции (см. раздел «Побочное действие»). Были получены сообщения о продолжительной половой дисфункции, при этом симптомы продолжались несмотря на отмену СИОЗС.

Переломы костей

По результатам эпидемиологических исследований риска переломов костей выявлена связь такого риска с приемом антидепрессантов, включая группу СИОЗС. Риск имеет место в течение курса лечения антидепрессантами и является максимальным на его начальных этапах. Возможность переломов костей должна учитываться при назначении пароксетина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ.

Серотонинергические препараты:

Применение пароксетина, как и других препаратов группы СИОЗС, одновременно с серотонинергическими препаратами может вызывать эффекты, связанные с 5-НТ (серотониновый синдром). При применении серотонинергических препаратов (включая L-триптофан, триптаны, трамадол, линезолид, метилтиониния хлорид (метиленовый голубой), препараты группы СИОЗС, петидин, литий и растительные средства, содержащие зверобой продырявленный) в комбинации с пароксетином необходимо соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг. Следует соблюдать осторожность при совместном применении с фентанилом, используемым при общей анестезии или при лечении хронических болей. Применение пароксетина с ингибиторами МАО противопоказано в связи с риском серотонинового синдрома.

Пимозид:



В исследовании совместного применения пароксетина (в дозе 60 мг) и пимозида в низкой дозе (2 мг однократно) было зарегистрировано повышение уровня пимозида, в среднем в 2,5 раза. Данный факт объясняется известным свойством пароксетина угнетать CYP2D6. Вследствие узкого терапевтического индекса пимозида и его известной способности удлинять интервал QT совместное применение пимозида и пароксетина противопоказано.

Ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов:

Метаболизм и фармакокинетика пароксетина могут изменяться под влиянием индукции или ингибирования ферментов, которые участвуют в его метаболизме. При использовании пароксетина одновременно с известным ингибитором таких ферментов следует рассмотреть использование пароксетина в дозах, находящихся в нижней части диапазона терапевтических доз. Начальную дозу пароксетина корректировать не нужно, если его применяют одновременно с препаратом, который является известным индуктором ферментов (например, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин), или с фосампренавиром/ритонавиром. Любая корректировка дозы пароксетина (после начала или прекращения приема индуктора ферментов) должна определяться его клиническими эффектами (переносимостью и эффективностью).

Нейромышечные блокаторы:

Препараты группы СИОЗС могут снижать активность холинэстеразы в плазме, что приводит к более длительной нейромышечной блокирующей активности мивакурия и суксаметония.

Фосампренавир/ритонавир:

Совместное применение фосампренавира/ритонавира 700/100 мг два раза в сутки с пароксетином 20 мг/сут здоровыми добровольцами в течение 10 дней приводило к значительному снижению концентрации пароксетина в плазме крови приблизительно на 55%, в то время как плазменные уровни фосампренавира/ритонавира были схожи со значениями, наблюдаемыми в других исследованиях, что указывает на то, что пароксетин не оказывал значительного влияния на метаболизм фосампренавира/ритонавира. Данные о долгосрочном (более 10 дней) совместном применении пароксетина и фосампренавира/ритонавира отсутствуют.

Проциклидин:

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

Противосудорожные препараты: Одновременное применение пароксетина и карбамазепина, фенитоина или вальпроата натрия не влияет на их фармакокинетику и фармакодинамику у пациентов с эпилепсией.

Способность пароксетина угнетать фермент CYP2D6

Как и другие антидепрессанты, включая иные 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, кломипрамин, нортриптилин и дезипрамин), нейролептики фенотиазинового ряда (перфеназин и тиоридазин), рисперидон, атомоксетин, некоторые антиаритмические средства класса 1с (например, пропафенон и флекаинид) и метопролол. Не рекомендуется применять пароксетин одновременно с метопрололом при сердечной недостаточности вследствие узкого терапевтического индекса метопролола при применении по данному показанию.

В литературных источниках сообщалось о фармакокинетическом взаимодействии между ингибиторами CYP2D6 и тамоксифеном, которое приводило к снижению

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

плазменных уровней одного из более активных форм тамоксифена, эноксифена, на 65-75%. О снижении эффективности тамоксифена сообщалось при совместном применении с некоторыми антидепрессантами группы СИОЗС. Так как возможность снижения эффективности тамоксифена исключить нельзя, его совместного применения с мощными ингибиторами CYP2D6 (включая пароксетин) по возможности следует избегать.

Алкоголь

Как и при применении других психотропных лекарственных средств, пациентов, получающих пароксетин, необходимо предупредить о необходимости избегать употребления алкоголя.

Пероральные антикоагулянты

Существует вероятность фармакодинамического взаимодействия между пароксетином и пероральными антикоагулянтами. Совместное назначение пароксетина и пероральных антикоагулянтов может приводить к увеличению антикоагулянтной активности крови и повышенному риску кровотечений. Поэтому пароксетин следует с осторожностью применять у пациентов, находящихся на лечении пероральными антикоагулянтами.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и ацетилсалициловая кислота, другие антиагреганты

Существует вероятность фармакодинамического взаимодействия между пароксетином и НПВС/ацетилсалициловой кислотой. Одновременное применение пароксетина и НПВС/ацетилсалициловой кислоты может привести к увеличению риска кровотечений. Препараты группы СИОЗС следует применять с осторожностью у пациентов, которые одновременно получают пероральные антикоагулянты, препараты, влияющие на функцию тромбоцитов или повышающие риск кровотечений (атипичные нейролептики, такие как клозапин, фенотиазины, ацетилсалициловая кислота, НПВС, ингибиторы ЦОГ-2, большинство трициклических антидепрессантов), а также у пациентов с нарушениями свертываемости крови в анамнезе или при прочих условиях, предрасполагающих к кровотечению.

Правастатин

В ходе исследований наблюдалось взаимодействие между пароксетином и правастатином, позволяющее предположить, что совместное применение данных препаратов может приводить к повышению уровня глюкозы в крови. У пациентов с сахарным диабетом, получающих пароксетин и правастатин, может потребоваться коррекция дозы перорального гипогликемического средства и/или инсулина (см. раздел «Меры предосторожности»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Некоторые эпидемиологические исследования выявили увеличение риска врожденных аномалий, в частности, сердечно-сосудистой системы (например, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок), связанных с приемом пароксетина во время первого триместра беременности. Механизм не известен. По данным, встречаемость дефектов сердечно-сосудистой системы при применении пароксетина во время беременности составляет менее 2/100, тогда как ожидаемая встречаемость таких дефектов в общей популяции приблизительно равна 1/100 новорожденных.

Пароксетин следует использовать во время беременности только при наличии строгих показаний. Лечащему врачу необходимо рассматривать возможность альтернативного лечения беременных или планирующих беременность женщин. Во время беременности следует избегать резкой отмены пароксетина.



5985 - 2017

Необходимо особенно внимательно наблюдать за состоянием здоровья тех новорожденных, матери которых принимали пароксетин на поздних сроках беременности, в частности, в третьем триместре.

При приеме пароксетина матерями на поздних стадиях беременности у новорожденных могут наблюдаться следующие симптомы: респираторный дистресс-синдром, цианоз, апноэ, судорожные припадки, нестабильность температуры, трудности с кормлением, рвота, гипогликемия, гипертония, гипотония, гиперрефлексия, тремор, нервная возбудимость, раздражимость, летаргия, постоянный плач, сонливость и проблемы со сном. Симптомы могут быть вызваны серотонинергическими эффектами или быть проявлением симптомов отмены. В большинстве случаев описанные осложнения возникали сразу после родов или вскоре после них (< 24ч).

По данным эпидемиологических исследований, прием препаратов группы СИОЗС во время беременности, в частности, на поздних сроках беременности, сопряжен с увеличением риска развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных. Наблюдаемый риск составлял приблизительно 5 случаев на 1000 беременностей. В общей популяции риск составляет 1-2 случая на 1000 случаев беременности.

Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность пароксетина, однако не выявили вредного воздействия на беременность, эмбриональное/фетальное развитие, роды или послеродовое развитие.

В грудное молоко проникают незначительные количества пароксетина. По данным опубликованных исследований, сывороточные концентрации пароксетина у вскармливаемых грудным молоком младенцев не определялись (< 2 нг/мл) или были очень низкими (< 4 нг/мл), каких-либо побочных реакций не наблюдалось. Так как побочных эффектов не ожидается, возможно рассмотрение вопроса о грудном вскармливании на фоне применения пароксетина.

Исследования на животных показали, что пароксетин может влиять на качество семенной жидкости. Данные исследования *in vitro* человеческого материала свидетельствуют о возможном влиянии на качество спермы, однако сообщения, поступавшие после применения ряда СИОЗС (включая пароксетин) указывают, что влияние на качество спермы является обратимым.

Влияния на фертильность у человека к настоящему времени не наблюдалось.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И/ЛИ ДРУГИМИ 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 механизмами.

Несмотря на то, что пароксетин не усиливает негативное влияние алкоголя на мышление и психомоторные функции, одновременное применение пароксетина и алкоголя не рекомендуется.

ФОРМА ВЫПУСКА

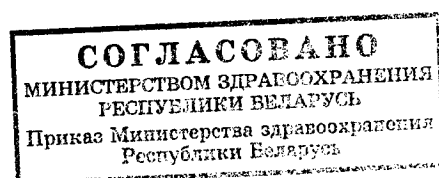
По 10 таблеток в блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги/бумаги. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

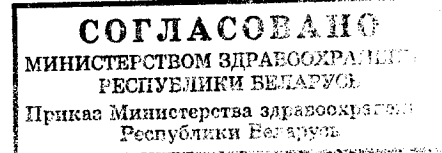
СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С в недоступном для детей месте.



**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ.

**ГлаксoСмитКляйн Фармасьютикалз СА, Польша / GlaxoSmithKline
Pharmaceuticals SA, Poland**

Юридический адрес:

Познань, 60-322, ул. Грюнвальдска 189, Польша / Ul. Grunwaldzka, 189, 60-322,
Poznan, Poland

За дополнительной информацией обращаться по адресу:

Представительство ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в
Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского 7А, офис 400

Тел.: + 375 17 213 20 16; факс + 375 17 213 18 66

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2019 Группа компаний GSK или их правообладатель.