

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 2689, 01.08.08
Одобрено: 20/08.07.08

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REXETIN 20 mg film-coated tablets
РЕКСЕТИН филмирани таблетки 20 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg paroxetine (пароксетин) (като 22.760 mg paroxetine hydrochloride hemihydrate).

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на

- Тежък депресивен епизод
- Обсесивно-компулсивно разстройство
- Паническо разстройство с и без агорафобия
- Социална тревожност/социална фобия
- Генерализирано тревожно разстройство
- Пост-травматично стресово разстройство

4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се прилагането на пароксетин веднъж дневно, сутрин, по време на хранене. Таблетката трябва да се преглъща, а не да се сдъвква.

ТЕЖЪК ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Като цяло подобрението при пациентите започва след една седмица лечение, но може се изяви след втората седмица от лечението. Както при всички антидепресанти, дозировката трябва да бъде преоценявана и коригирана на всеки 3 до 4 седмици след започване на лечението, според клиничната преценка. При някои пациенти, с незадоволителен ефект при дозировка от 20 mg, дозата може да бъде увеличена постепенно с 10 mg до максимално 50 mg, според отговора на пациента. Пациентите с депресия трябва да бъдат лекувани за достатъчно дълъг период от поне 6 месеца, за да бъде сигурно, че са безсимптомни.

ОБСЕСИВНО-КОМПУЛСИВНО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Лечението на пациента трябва да започне с 20 mg/дневно и дозата може да се повишава постепенно с 10 mg до препоръчителната доза. Ако след няколко седмици на лечение с препоръчителната доза се наблюдава



незадоволителен ефект, някои пациенти могат да се повлияят благоприятно от постепенно увеличаване на дозата до максимално 60 mg/дневно. Пациентите с ОКР трябва да бъдат лекувани за достатъчно дълъг период от време, за да бъде сигурно, че са безсимптомни. Този период може да бъде няколко месеца или дори по-дълъг (виж раздел 5.1 Фармакодинамични свойства).

ПАНИЧЕСКО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Лечението на пациента трябва да започне с 10 mg/дневно и дозата може да се повишава постепенно с 10 mg до препоръчителната доза, според отговора на пациента. Препоръчва се ниска начална доза поради възможност от влошаване на симптомите на паническото разстройство, за които като цяло е наблюдавано, че настъпват в ранния етап от лечението на това нарушение. Ако след няколко седмично лечение с препоръчителната доза, се наблюдава незадоволителен ефект, някои пациенти могат да се повлияят благоприятно от постепенно увеличаване на дозата до максимално 60 mg/дневно. Пациентите с паническо разстройство трябва да бъдат лекувани за достатъчно дълъг период от време, за да бъде сигурно, че са безсимптомни. Този период може да бъде няколко месеца или дори по-дълъг (виж раздел 5.1 Фармакодинамични свойства).

СОЦИАЛНА ТРЕВОЖНОСТ/СОЦИАЛНА ФОБИЯ

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмичен прием на препоръчителната доза се наблюдава незадоволителен отговор, някои пациенти могат да се повлияят благоприятно от постепенно увеличване на дозата им с 10 mg до максимално 50 mg/дневно. Продължителната употреба трябва редовно да се проследява (виж раздел 5.1 Фармакодинамични свойства).

ГЕНЕРАЛИЗИРАНО ТРЕВОЖНО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмичен прием на препоръчителната доза се наблюдава незадоволителен отговор, някои пациенти могат да се повлияят благоприятно от постепенно увеличване на дозата им с 10 mg до максимално 50 mg/дневно. Продължителната употреба трябва редовно да се проследява (виж раздел 5.1 Фармакодинамични свойства).

ПОСТ-ТРАВМАТИЧНО СТРЕСОВО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмичен прием на препоръчителната доза се наблюдава незадоволителен отговор, някои пациенти могат да се повлияят благоприятно от постепенно увеличване на дозата им с 10 mg до максимално 50 mg/дневно. Продължителната употреба трябва редовно да се проследява (виж раздел 5.1 Фармакодинамични свойства).

ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ

СИМПТОМИ НА ОТНЕМАНЕ, НАБЛЮДАВАНИ ПРИ ПРЕКРАТЯВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ПАРОКСЕТИН

Внезапното прекратяване на лечението трябва да се избягва (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба) и раздел 4.8 Нежелани



лекарствени реакции). Режимът с фаза на понижаване, използван в клиничните проучвания включва намаляване на дневната доза с 10 mg през едноседмични интервали. Ако настъпят симптоми на непоносимост, като резултат от намаляване на дозата или по време на прекъсване на лечението, може да се обсъди възстановяване на предишната предписана доза. В последствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но с умерен темп.

Специфични групи пациенти:

- **Пациенти в напреднала възраст**

При пациенти в напреднала възраст се установяват повишени плазмени концентрации на пароксетин, но интервалът на концентрациите се припокрива с този наблюдаван при по-млади пациенти. Лечението трябва да започне с началната доза за възрастни. Покачването на дозата може да бъде от полза за някои пациенти, но максималната доза не трябва да превишава 40 mg дневно.

- **Деца и подрастващи (7-17 години)**

Пароксетин не трябва да се прилага за лечение на деца и подрастващи, тъй като контролирани клинични проучвания са установили, че пароксетин се свързва с повишен риск от суицидно поведение и враждебност. Като допълнение, в тези проучвания ефикасността не е показана в достатъчна степен (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

- **Деца на възраст под 7 години**

Приложението на пароксетин при деца под 7 години не е проучвано. Пароксетин не трябва да се прилага, тъй като безопасността и ефикасността в тази възрастова група не са установени.

- **Бъбречно/чернодробно увреждане**

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) или при тези с чернодробно увреждане, се откриват повишени плазмени концентрации на пароксетин. Поради това, дозата трябва да бъде ограничена близо до долната граница на дозовия интервал.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към пароксетин или към някое от помощните вещества. Рексетин е противопоказан в комбинация с моноаминооксидазни инхибитори (MAOI). Лечението с Рексетин може да започне:

- две седмици след прекратяване приема на необратими MAOI или

- най-рано 24 часа след прекратяване приема на обратими MAOI (напр. моклобемид).

Трябва да измине най-малко една седмица между прекратяване приема на Рексетин и започване на лечение, с който и да е MAOI.

Рексетин не трябва да се прилага в комбинация с тиоридазин, защото, както и другите лекарства, които инхибират чернодробния ензим CYP450 2D6, пароксетин може да повиши плазмените нива на тиоридазин (виж раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия). Приложението на тиоридазин само по себе си може да доведе до



удължаване на QT интервала с асоциирани камерни аритмии като torsades de pointes и внезапна смърт.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението с Рексетин трябва да започне внимателно, две седмици след прекратяване приема на необратими MAOI или 24 часа след прекратяване лечението с обратими MAO инхибитори.

Дозата на пароксетин трябва да бъде покачвана постепенно до достигане на оптимален отговор (виж раздел 4.3 Противопоказания и раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Деца и подрастващи под 18 годишна възраст

Рексетин не трябва да се прилага при лечението на деца и подрастващи под 18 годишна възраст.

Суицидно свързано поведение (опити и мисли за самоубийство) и враждебност (основно агресия, опозиционно поведение и гняв) са наблюдавани по-често в клинични проучвания с участието на деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти, в сравнение с лекуваните с плацебо. Ако, въпреки това, базирано на клинична необходимост, се вземе решение за лечение, пациентът трябва внимателно да бъде наблюдаван за поява на суицидни симптоми. В допълнение, данните за дългосрочна безопасност при деца и подрастващи по отношение на растежа, съзряването, когнитивното и поведенческо развитие са недостатъчни (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Други психични заболявания при които Рексетин се предписва, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това тези заболявания могат да бъдат съчетани с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психични нарушения трябва да бъдат съблюдавани същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство.

Известно е, че при пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеи, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите в частност на тези, които са



изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива такива симптоми съществуват.

Акатизия

Приложението на пароксетин се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се с вътрешно чувство на безпокойство и психомоторна възбуда, като невъзможност за седене или стоене на едно място, обичайно свързано със субективен дистрес. Най-голяма вероятност за изява има в първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които развиват тези симптоми, покачването на дозата може да причини вреда.

Серотонинов синдром / Злокачествен невролептичен синдром

В редки случаи развитието на серотонинов синдром или подобни на злокачествен невролептичен синдром инциденти могат да настъпят във връзка с лечението с пароксетин, особено когато се прилага в комбинация с други серотонинергични и/или невролептични лекарства. Тъй като тези синдроми могат да преминат в потенциално животозастрашаващи състояния, лечението с пароксетин трябва да бъде преустановено при поява на подобни инциденти (характеризиращи се с група симптоми като хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи флуктуации на виталните белези, промени в менталния статус, включващи обърканост, раздразнителност, екстремна възбуда прогресираща до делир и кома) и трябва да се започне поддържащо симптоматично лечение. Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация със серотонинови прекурсори (като L-триптофан, окситриптан) поради риск от серотонинергичен синдром. (виж раздел 4.3 Противопоказания и 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Мания

Както всички антидепресанти, пароксетин трябва да се използва с внимание при пациенти с анамнеза за мания. Лечението с пароксетин трябва да се преустанови при всеки пациент навлизащ в манийна фаза.

Бъбречно/ чернодробно увреждане

Препоръчва се предпазливо приложение при пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане, (виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение)

Диабет

При пациентите с диабет лечението със SSRI's може да наруши гликемичния контрол. Може да се наложи да се променят дозите на инсулина и/или оралните антидиабетни лекарства.

Епилепсия

Както и при другите антидепресанти, пароксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти с епилепсия.



Припадъци

Като цяло, честотата на припадъците е по-малко от 0,1 % при пациентите лекувани с пароксетин. Приемът на лекарственото средство трябва да се преустанови при всеки пациент, който получава припадъци.

ЕКТ

Клиничният опит на едновременното приложение на пароксетин и ЕКТ е малък.

Глаукома

Както и другите SSRI's, пароксетин рядко причинява мидриаза и трябва да се прилага внимателно при пациенти с тесноъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Сърдечни заболявания

При пациенти със сърдечни заболявания трябва да се спазват обичайните предпазни мерки.

Хипонатриемия

Рядко се съобщава за хипонатриемия, основно при пациенти в напреднала възраст. Трябва да се съблюдава предпазливост при пациентите с риск от хипонатриемия, напр. от съпътстващи лекарства или цироза. Хипонатриемията в повечето случаи е обратима след прекратяване на лечението с пароксетин.

Кръвоизливи

Има данни за кожни хеморагии от рода на екхимози и пурпура при приложението на SSRI's. Има съобщения и за други хеморагични прояви, напр. стомашно-чревни кръвоизливи. Пациентите в напреднала възраст може да са изложени на по-висок риск.

Препоръчва се внимание при пациенти приемащи SSRI's едновременно с перорални антикоагуланти, лекарства повлияващи тромбоцитната функция или други лекарства, които могат да повишат риска от кръвене (напр. атипични антипсихотици като клозапин, фенотиазини, повечето ТАД антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, НСПВС, COX-2 инхибитори), а също така и при пациенти с анамнеза за кръвене или състояния, които предразполагат към кръвене.

Симптоми на отнемане наблюдавани при прекратяване на лечението с пароксетин

Симптомите на отнемане са чести, особено ако прекъсването е рязко (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции). В клиничните проучвания нежеланите реакции наблюдавани при прекъсване на лечението настъпват при 30% от пациентите лекувани с пароксетин в сравнение с 20% от пациентите лекувани с плацебо. Честотата на симптомите на отнемане не е такава, каквато би била, ако лекарството водеше до злоупотреба или зависимост. Рискът за изява на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата при лечението и скоростта на намаляване на дозата. Има съобщения за замаяност, сензорни нарушения (включително парестезии и усещания за преминаване на ток), нарушения на съня (включително ярки сънища), възбуда или безпокойство, гадене, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, сърцебиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения.



Обикновено тези симптоми са леки до умерено тежки, но при някои пациенти могат да бъдат силно изразени. Обичайно настъпват в първите няколко дни от прекъсване на лечението, но има и много редки съобщения за подобни симптоми при пациенти, които по невнимание са пропуснали един прием. В повечето случаи тези симптоми са самоограничаващи се и обичайно отшумяват в рамките на 2 седмици, макар че при някои пациенти могат да бъдат продължителни (2-3 месеца или повече). За това се препоръчва дозата на пароксетин да бъде намалявана постепенно, когато се прекратява лечението, за период от няколко седмици или месеци, в зависимост от нуждите на пациента (виж "Симптоми на отнемане наблюдавани при прекратяване на лечението с пароксетин", Раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Серотонинергични лекарствени средства

Както и при другите SSRI's, едновременното приложение със серотонинергични лекарства (включващи MAO инхибитори, L-триптофан, триптани, трамадол, линезолд, SSRI's, литий и St. John's Wort – лекарства съдържащи жълт кантарион) може да доведе до изява на 5-HT свързани ефекти (серотонинов синдром: виж раздел 4.3 Противопоказания и раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). Препоръчва се особено внимание и се изисква стриктно клинично контролиране, когато тези лекарства се комбинират с пароксетин.

Лекарство-метаболизиращи ензими

Метаболизмът и фармакокинетиката на пароксетин могат да бъдат повлияни от индукция или инхибиция на лекарство-метаболизиращи ензими. При комбиниране на пароксетин с инхибитор на лекарство-метаболизиращите ензими, трябва да се обсъди приложение на пароксетин в дози на долната граница на дозовия интервал. Не се налага начално коригиране на дозата, при едновременното прилагане на лекарството с индуктор на лекарство-метаболизиращите ензими (напр. карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин). Всяко последващо коригиране на дозата трябва да се ръководи от клиничния ефект (поносимост и ефикасност).

Проциклидин: Ежедневното приложение на пароксетин значително повишава плазмените нива на проциклидин. Ако се наблюдават антихолинергични ефекти, дозата на проциклидин трябва да бъде намалена.

Антиконвулсанти: карбамазепин, фенитоин, натриев валпроат. При едновременната употреба не се наблюдава никакъв ефект по отношение на фармакокинетичния/динамичния профил при пациенти с епилепсия.

CYP2D6 инхибиторна сила на пароксетин

Както и другите антидепресанти, включително другите SSRI's, пароксетин инхибира чернодробния цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибицията на CYP2D6 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на едновременно прилаганите лекарства метаболитизиращи от този ензим. В тях се включват определени трициклически



антидепресанти (напр. кломипрамин, нотриптилин и дезипрамин), фенотиазинови невролептици (напр. перфеназин и тиоридазин, виж раздел 4.3 Противопоказания), рисперидон, определени антиаритмици Клас Ic (напр. пропафенон и флекаинид) и метопролол. Не се препоръчва прилагането на пароксетин в комбинация с метопролол, при сърдечна недостатъчност, поради тесния терапевтичен индекс на метопролол при тази индикация.

Алкохол

Както и при другите психотропни лекарства, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват употребата на алкохол по време на прилагане на пароксетин.

Перорални антикоагуланти

Възможно е да настъпи фармакодинамично взаимодействие между пароксетин и пероралните антикоагуланти. Едновременното приложение на пароксетин и перорални антикоагуланти може да доведе до повишена антикоагулантна активност и риск от кървене. По тази причина, пароксетин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които се лекуват с перорални антикоагуланти (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

НСПВС и ацетилсалицилова киселина, други антитромбоцитни лекарства

Възможно е да настъпи фармакодинамично взаимодействие между пароксетин и НСПВС/ацетилсалицилова киселина. Съпътстващото приложение на пароксетин и НСПВС/ацетилсалицилова киселина може да доведе до повишен риск от кръвоизливи (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). Препоръчва се внимание при пациенти приемачи SSRI's едновременно с перорални антикоагуланти, лекарства повлияващи тромбоцитната функция или повишаващи риска от кървене (напр. атипични антипсихотици като клозапин, фенотиазини, повечето ТЦА, ацетилсалицилова киселина, НСПВС, COX-2 инхибитори) както и при пациенти с анамнеза за кървене или заболявания, които предразполагат към кървене.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Проучване за резултатите при бременност след експозиция на майката на антидепресанти в първия триместър на бременността дава предположение за вероятно слабо покачване на риска от вродени малформации, напр. камерен септален дефект, при деца на майки лекувани с пароксетин. Други проучвания, обаче, не дават данни за асоцииране с вродени малформации.

По време на бременност пароксетин трябва да се прилага само при строги индикации. Планиращите бременност жени и тези, които забременеят по време на лечението трябва да бъдат посъветвани да се консултират с лекаря си.

Внезапното прекъсване на лечението трябва да се избягва по време на бременност (виж "Симптоми на отнемане наблюдавани при прекратяване на лечението с пароксетин", раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).



Новородените трябва да бъдат наблюдавани, ако майката е продължила да приема пароксетин по време на по-късните етапи на бременността, особено в третия триместър.

Следните симптоми могат да се изявят при новороденото след прием на пароксетин от страна на майката по време на късните етапи на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апное, припадъци, нестабилност на температурата, затруднения при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, треперене, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сомнолентност и затруднения при спане. Тези симптоми могат да се дължат както на серотонинергичните ефекти, така и на симптоми на отнемане. В по-голямата част от случаите, тези усложнения започват незабавно или скоро (<24 часа) след раждането.

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност, но не показват директни увреждащи ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (виж раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Лактация

Малки количества пароксетин се екскретират в кърмата. В публикувани проучвания, серумните концентрации при естествено кърмени деца не могат да бъдат установени (<2 ng/ml) или са много ниски (<4 ng/ml). При тези новородени не се наблюдават белези на лекарствени ефекти. Въпреки това, пароксетин не трябва да се използва по време на кърмене, освен ако очакваната полза за майката оправдава потенциалния риск за новороденото.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клиничният опит показва, че лечението с пароксетин не е свързано с влошаване на когнитивните и психомоторни функции. Въпреки това, както при всички психоактивни лекарства, пациентите трябва да внимават при шофиране на кола и работа с машини. Въпреки че пароксетин не усилва нарушенията от алкохола ментални и двигателни способности, едновременната употреба на пароксетин и алкохол не се препоръчва.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Някои от нежеланите лекарствени реакции изброени по-долу, могат да намалееят по честота и интензитет при продължително лечение и като цяло не водят до прекратяване на терапията. Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу според честотата и системо-органните класове. Честотите са дефинирани като: много чести (> 1/10), чести (> 1/100, <1/10), нечести (> 1/1 000, <1/100), редки (> 1/10 000, <1/1 000), много редки (<1/10 000), включително изолирани съобщения.

Нарушения на кръвоносната и лимфната системи

Нечести: повишено кървене, предимно по кожата и лигавиците (главно екхимози).
Много редки: тромбоцитопения.



Нарушения на имунната система

Много редки: алергични реакции (включително уртикария и ангиоедем).

Нарушения на ендокринната система

Много редки: синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: понижен апетит.

Редки: хипонатремия.

Хипонатремията се съобщава предимно при пациенти в напреднала възраст и понякога се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

Психични нарушения

Чести: сънливост, безсъние.

Нечести: обърканост, халюцинации.

Редки: маниакални реакции, възбуда, тревожност, деперсонализация, панически атаки, акатизия (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Тези симптоми могат да се дължат също на подлежащо заболяване.

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, тремор.

Нечести: екстрапирамидни нарушения.

Редки: конвулсии.

Много редки: серотонинов синдром (симптомите могат да включват възбуда, обърканост, диафореза, халюцинации, хиперрефлексия, миоклонус, треперене, тахикардия и тремор).

Понякога се получават съобщения за екстрапирамидни нарушения като оро-фациална дистония, при пациенти с подлежащи двигателни нарушения или такива, които използват невroleптици.

Нарушения на окото

Чести: замъглено зрение.

Много редки: остра глаукома.

Сърдечни нарушения

Нечести: синусова тахикардия.

Редки: брадикардия.

Съдови нарушения

Нечести: преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане.

Има съобщения за преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане след лечение с пароксетин, обикновено при пациенти с предшестващи хипертония или тревожност.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: прозяване.



Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене.

Чести: констипация, диария, сухота в устата.

Много редки: гастро-интестинално кървене.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: покачване на чернодробните ензими.

Много редки: чернодробни инциденти (като хепатит, понякога свързан с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност).

Има съобщения за покачване на чернодробните ензими. Много рядко се получават съобщения за пост-маркетингови чернодробни инциденти (като хепатит, понякога свързан с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност).

Необходимо е обсъждане на прекратяване на приема на пароксетин при продължително покачване на стойностите на чернодробните функционални тестове.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: изпотяване.

Нечести: кожни обриви, пруритус.

Много редки: реакции на фотосензитивност.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: ретенция на урина.

Нарушения на репродуктивната система и гърдите

Много чести: полова дисфункция.

Редки: хиперпролактинемия/галакторея.

Много редки: приапизъм.

Нарушения на мускулно-скелетната система

Редки: артралгия, миалгия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения, повишаване на телесното тегло.

Много редки: периферни отоци.

Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с Рексетин или по-скоро след спиране на лечението (виж точка 4.4).

СИМПТОМИ НА ОТНЕМАНЕ, НАБЛЮДАВАНИ ПРИ ПРЕКРАТЯВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ПАРОКСЕТИН

Чести: замаяност, нарушения на сензорните органи, нарушения на съня, тревожност, главоболие.

Нечести: възбуда, гадене, тремор, обърканост, изпотяване, емоционална нестабилност, нарушения на зрението, сърцебиене, диария, раздразнителност.



Прекратяването на лечението с пароксетин (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Има съобщения за замаяност, нарушения на сензорните органи (включително парестезия и усещане за преминаване на ток), нарушения на съня (включително ярки сънища), възбуда или тревожност, гадене, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, сърцебиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и нарушения на зрението.

Като цяло тези ефекти са леки до умерено тежки и се самоограничават, въпреки че при някои пациенти могат да бъдат тежки и/или продължителни. Следователно, препоръчва се, когато не се изисква по-нататъшно лечение с пароксетин, да се провежда постепенно прекратяване на приема, чрез понижаване на дозите (виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение и раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ОТ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ДЕЦА

В краткотрайни (до 10-12 седмици) клинични проучвания при деца и подрастващи, са наблюдавани следните нежелани реакции при пациенти, които са лекувани с пароксетин с честота от поне 2% от пациентите и настъпили с честота поне два пъти по-голяма от тази при плацебо: повишаване на суицидното поведение (включително суицидни опити и суицидни мисли), поведение за самонараняване и повишена враждебност. Суицидните мисли и суицидните опити са наблюдавани главно при клинични проучвания с подрастващи с тежки депресивни нарушения. Повишената враждебност настъпва предимно при деца с обесивно-компулсивно разстройство и особено при деца на възраст под 12 години. Допълнителни нежелани реакции, които се срещат по-често при групата на прилагачи пароксетин в сравнение с плацебо групата са: понижен апетит, тремор, изпотяване, хиперкинезия, възбуда, емоционална нестабилност (включително плач и промени в настроението).

В проучвания, използващи режим на намаляване на терапията, симптомите съобщени по време на фазата на намаляване или при прекратяване на приема на пароксетин с честота от минимум 2% от пациентите и настъпили с поне два пъти по-голяма честота в сравнение с плацебо са: емоционална нестабилност (включително плач, промени в настроението, самонараняване, суицидни мисли и суицидни опити), нервност, замаяност, гадене и коремни болки (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

4.9. Предозиране

Признаци и симптоми

Съществуват широки граници на безопасност въз основа на наличната информация за предозиране с пароксетин.

Опитът с пароксетин при предозиране показва, че в допълнение към симптомите, изброени в раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции, има съобщения за повръщане, разширени зеници, висока температура, промени в артериалното налягане, главоболие, неволеви мускулни контракции, възбуда, тревожност и тахикардия.



Пациентите като цяло се възстановяват без сериозни последствия дори при самостоятелен прием на дози от 2000 mg. Рядко се съобщава за нежелани реакции като кома или ЕКГ промени и много рядко с фатален изход, но главно когато пароксетин се приема едновременно с други психотропни лекарствени средства, с или без алкохол.

Лечение

Няма известен специфичен антидот.

Лечението трябва да се състои в общите мерки, предприемани при предозиране с антидепресант. Когато е уместно, стомахът трябва да бъде изпразван чрез предизвикване на повръщане, промивка или и двете едновременно. След изпразване на стомашното съдържимо, може да бъде приложен 20 до 30 g активен въглен на всеки 4 до 6 часа по време на първите 24 часа след поглъщането. Показани са допълнителни грижи с често проследяване на жизнените показатели и внимателно наблюдение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидепресанти-селективни инхибитори на обратния захват на серотонин,
АТС код: N06A B05

Механизъм на действие

Пароксетин е мощен и селективен инхибитор на обратното захващане на 5-hydroxytryptamine (5-НТ, serotonin). Счита се, че неговото действие и ефективност като антидепресант при лечение на ОКР, социални тревожни разстройства/социални фобии, генерализирано тревожно разстройство, пост-травматично стресово разстройство и паническо разстройство, е свързано със специфичното инхибиране на обратното захващане на 5-НТ в мозъчните неврони.

Пароксетин не е химически свързан с трицикличните, тетрацикличните и другите налични антидепресанти.

Пароксетин има нисък афинитет към мускариновите холинергични рецептори и проучвания при живони показват слаби антихолинергични свойства.

В съответствие със селективното си действие, *in vitro* проучванията показват, че за разлика от трицикличните антидепресанти, пароксетин има нисък афинитет към алфа 1, алфа 2 и бета адренорецепторите, допаминовите (D2), 5-НТ1 подобните, 5-НТ2 и хистаминовите (H1) рецептори. Тази липса на взаимодействие с пост-синаптичните рецептори *in vitro* е потвърдена от *in vivo* проучвания, които показват липса на подтискащи ЦНС и хипотензивни свойства.

Фармакодинамични ефекти

Пароксетин не уврежда психомоторната функция и не потенциира подтискащия ефект на етанол.

Подобно на останалите селективни инхибитори на обратното захващане на 5-НТ, пароксетин предизвиква симптоми на повишена 5-НТ рецепторна стимулация при



употреба при животни, на които предварително са приложени моноамино оксидазни (MAO) инхибитори или триптофан.

Поведенчески и ЕЕГ проучвания показват, че пароксетин е слабо активиращ при дози, като цяло под тези, необходими за инхибиране на обратното захващане на 5-НТ. Активиращите свойства не са "амфетаминоподобни" по характер.

Проучвания при животни показват, че пароксетин е добре толериран от сърдечно-съдовата система. Пароксетин не води до клинично значими промени в артериалното налягане, сърдечната честота и ЕКГ, след приложение при здрави лица.

Проучванията показват, че за разлика от антидепресантите, които инхибират обратната резорбция на норадреналин, пароксетин има значително по-намалена склонност да инхибира антихипертензивните ефекти на гуанетидин.

При лечение на депресивни разстройства, пароксетин проявява сравнима със стандартните антидепресанти ефикасност.

Съществуват, също така, редица доказателства, че пароксетин може да бъде от терапевтична полза при пациенти, които не са се повлияли от стандартната терапия.

Сутрешният прием на дозата пароксетин няма нежелан ефект върху качеството и продължителността на съня. При това, пациентите са със склонност да имат подобрен сън при повлияване на лечението с пароксетин.

Дозов-отговор

При проучвания с фиксирани дози се наблюдава плоска крива, която дава предположения за предимства по отношения на ефикасността при използване на по-високи от препоръчаните дози. Въпреки това, има известни клинични данни, предполагащи, че дози с титриращо покачване могат да бъдат от полза при някои пациенти.

Продължителна ефикасност

Продължителната ефикасност на пароксетин при депресия е показана в 52 седмично поддържащо проучване с дизайн за предотвратяване на повторни епизоди: 12% от пациентите, получаващи пароксетин (20-40 mg дневно) имат повторни епизоди, спрямо 28% от пациентите с плацебо.

Продължителната ефикасност на пароксетин при лечение на обесивно-компулсивно разстройство е изследвана в три 24-седмични поддържащи проучвания с дизайн за предотвратяване на повторни епизоди. Едно от трите проучвания достига значима разлика в разпределението на повторните епизоди между пароксетин (38%) в сравнение с плацебо (59%).

Продължителната ефикасност на пароксетин при лечение на паническо разстройство е показана в 24 седмично поддържащо проучване с дизайн за предотвратяване на повторните епизоди: 5% от пациентите получаващи пароксетин (10-40 mg дневно) имат повторни епизоди, спрямо 30% от пациентите с плацебо. Тези резултати са подкрепени от 36 седмично поддържащо проучване.

Продължителната ефикасност на пароксетин при лечение на социални тревожни разстройства, генерализирано тревожно разстройство и пост-травматично стресово разстройство не е достатъчно демонстрирана.



5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пароксетин се абсорбира добре след перорално дозиране и претърпява first-pass метаболизъм. В следствие на first-pass метаболизма, количеството пароксетин в системното кръвообращение е по-малко от абсорбираното в стомашно-чревния тракт. При увеличаване на натоварването на организма с по-високи еднократни дози или многократни дози, настъпва частично насищане на first-pass ефекта и намаляване на плазмения клирънс. Това води до непропорционално повишаване на плазмената концентрация на пароксетин и по тази причина фармакокинетичните параметри не са постоянни, което води до нелинейна кинетика. Въпреки това, нелинейността като цяло е малка и се отнася до онези лица, които постигат ниски плазмени нива при ниски дози. Steady state системни нива се достигат за 7 до 14 дни след лечение с лекарствени форми за незабавно или контролирано освобождаване на активното вещество и няма белези, че фармакокинетиката се променя по време на продължителна терапия.

Разпределение

Пароксетин се разпределя широко в тъканите и фармакокинетичните изчисления показват, че само 1% от пароксетин в организма остава в плазмата.

Приблизително 95% от пароксетин е свързан с протеините при терапевтични концентрации.

Не е открита връзка между плазмените концентрации на пароксетин и клиничния ефект (нежелани реакции и ефикасност).

При лабораторни животни настъпва преход в човешката кърма и до плода в малки количества.

Метаболизъм

Основните метаболити на пароксетин са полярни и конюгирани продукти на оксигениране и метилиране, които се елиминират свободно от организма. От гледна точка на относителната им липса на фармакологична активност, по вероятно е да не допринасят за терапевтичните ефекти на пароксетин. Метаболизмът не нарушава селективното действие на пароксетин по отношение на захващането на 5-HT от невроните.

Елиминиране

Екскрецията с урината на непроменен пароксетин като цяло е по-малка от 2% от дозата, докато тази на метаболитите е около 64% от дозата. Приблизително 36% от приетата доза се екскретира с фекалиите, вероятно чрез жлъчката, от което непромененият пароксетин представлява по-малко от 1% от дозата. Следователно пароксетин се елиминира почти изцяло чрез метаболизъм. Екскрецията на метаболити е двуфазна, като първоначално се дължи на first-pass метаболизма и след това се контролира от системното елиминиране на пароксетин. Елиминационният полуживот е променлив, но като цяло е приблизително 1 ден.

Специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст и с бъбречно/чернодробно увреждане



При пациентите в напреднала възраст и при лицата с тежко бъбречно увреждане или с чернодробно увреждане, се достигат повишени стойности на плазмената концентрация на пароксетин, но интервалът на плазмените концентрации се припокрива с този на здравите възрастни лица.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проведени са токсикологични проучвания при резус маймуни и плъхове албиноси. И в двата случая метаболитният път е подобен на този описан при хора. Както се очаква при липофилните амини, включително трицикличните антидепресанти, при плъхове е установена фосфолипидоза. Фосфолипидозата не се наблюдава при проучвания с примати с продължителност до една година и дози 6 пъти по-високи от препоръчителния клиничен дозов интервал.

Карциногенеза: В двегодишни проучвания, проведени при мишки и плъхове, пароксетин няма тератогенен ефект.

Генотоксичност: Не е наблюдавана генотоксичност при набора от *in vitro* и *in vivo* тестове. Изследванията за репродуктивна токсичност при плъхове са показали, че пароксетин повлиява мъжката и женска фертилност. При плъхове се наблюдава увеличена смъртност на новородените и забавен процес на осификация. Последните ефекти вероятно се дължат на токсичност на майчиния организъм и не се считат за директен ефект спрямо плода/новороденото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Рексетин филмирани таблетки 20 mg:

Сърцевина на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Хипромелоза

Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката:

Хипромелоза

Макрогол 400

Макрогол 6000

Полисорбат 80

Титанов диоксид E171

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Рексетин филмирани таблетки 20 mg: 3 години

6.4. Специални препоръки за съхранение



Рексетин филмирани таблетки 20 mg:
Не се изискват специални условия при съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Рексетин филмирани таблетки 20 mg:
30 филмирани таблетки (3 блистерни ленти, всяка съдържаща по 10 филмирани таблетки в сгъваема картонена кутия) опаковани в бял непрозрачен PVC//Al блистер и в сгъваема картонена кутия

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране
Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest X., Gyömrői út 19-21., Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060187

9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

02.05.2006

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

21 март 2007

