

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SEROXAT 20 mg film-coated tablets  
СЕРОКСАТ 20 mg филмирани таблетки

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 22,8 mg от активното вещество пароксетин хидрохлорид хемихидрат (*paroxetine hydrochloride hemihydrate*), еквивалентно на 20 mg пароксетин.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели, овални, двойно вдлъбнати таблетки с гравирани надпис "SEROXAT 20" или "20" от едната страна и разделителна черта от другата.

Филмираната таблетка има делителна черта и може да се раздели на две равни половини при необходимост.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

За лечение на:

- Голям депресивен епизод
- Обсесивно-компулсивно разстройство
- Паническо разстройство с или без агорафобия,
- Социално тревожно разстройство/социална фобия,
- Генерализирана тревожност,
- Посттравматично стресово разстройство.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Препоръчва се пароксетин да се приема веднъж дневно, сутрин, по време на хранене. Таблетката трябва да се гълта цяла, без да се дъвче.

##### ГОЛЯМ ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД

Препоръчаната доза е 20 mg дневно. В общия случай подобрение в състоянието на пациентите започва една седмица след началото на приема, но става очевидно на втората седмица от терапията.

Както при всички други антидепресанти, дозировката трябва да се преразглежда и коригира, ако е необходимо, до третата или четвъртата седмица от началото на терапията и след това, ако се налага, според клиничната преценка.

Някои пациенти, които не се повлияват от доза от 20 mg, могат да подобрят състоянието си при постепенно увеличаване на дозата с по 10 mg до максимална дневна доза 50 mg в зависимост от отговора на пациента.

Пациентите с депресия трябва да бъдат лекувани за достатъчно дълъг период от най-малко 6 месеца, за да се осигури отзвучаване на симптомите.

##### ОБСЕСИВНО-КОМПУЛСИВНО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 40 mg на ден. Пациентите трябва да започнат с 20 mg и дозата може да бъде постепенно увеличавана с по 10 mg към препоръчителната доза. В случай че след няколко седмичен прием на препоръчаната доза отговорът е незадоволителен, състоянието при някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата до максималните 60 mg на ден.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ.....	4742, 24-04-09г.
Одобрено:.....	31/10.02.09



Пациентите с обсесивно-компулсивно разстройство трябва да бъдат лекувани достатъчно дълго, за да се осигури отзвучаване на симптомите. Този период може да е няколко месеца и дори повече (вж. точка 5.1. Фармакодинамични свойства).

### **ПАНИЧЕСКО РАЗСТРОЙСТВО**

Препоръчителната доза е 40 mg на ден. Пациентите трябва да започнат с 10 mg/ден и дозата да бъде увеличавана постепенно с по 10 mg в зависимост от отговора на пациента. Ниска първоначална доза се препоръчва, за да се сведе до минимум възможното влошаване на симптомите на паника, което обикновено е характерно за ранния стадий на лечение на това заболяване.

В случай че след няколко-седмичен прием на препоръчителната доза отговорът е незадоволителен, състоянието при някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата до максималните 60 mg на ден.

Пациентите с паническо разстройство трябва да бъдат лекувани достатъчно дълго, за да се осигури отзвучаване на симптомите. Този период може да е няколко месеца и дори повече (вж. точка 5.1. Фармакодинамични свойства).

### **СОЦИАЛНО ТРЕВОЖНО РАЗСТРОЙСТВО/СОЦИАЛНА ФОБИЯ**

Препоръчителната доза е 20 mg на ден. В случай че след няколко-седмичен прием на препоръчителната доза отговорът е незадоволителен, състоянието при някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата до максималните 50 mg на ден. Продължителността на лечението трябва периодично да се преценява (вж. точка 5.1. Фармакодинамични свойства).

### **ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ТРЕВОЖНОСТ**

Препоръчителната доза е 20 mg на ден. В случай че след няколко-седмичен прием на препоръчителната доза отговорът е незадоволителен, състоянието при някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата до максималните 50 mg на ден. Продължителността на лечението трябва периодично да се преценява (вж. точка 5.1. Фармакодинамични свойства).

### **ПОСТТРАВМАТИЧНО СТРЕСОВО РАЗСТРОЙСТВО**

Препоръчителната доза е 20 mg на ден. В случай че след няколко-седмичен прием на препоръчителната доза отговорът е незадоволителен, състоянието при някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата до максималните 50 mg на ден. Продължителността на лечението трябва периодично да се преценява (вж. точка 5.1. Фармакодинамични свойства).

## **ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ**

### **СИМПТОМИ НА ОТНЕМАНЕ, НАБЛЮДАВАНИ ПРИ ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ПАРОКСЕТИН**

Внезапното прекъсване на лечението с пароксетин трябва да се избягва (вж. точки 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Преходният дозов режим, прилаган в скорошни клинични изпитвания, включва намаляване на дневната доза с 10 mg дневно на едноседмични интервали. Ако след намаляване на дозата или преустановяване на терапията се появят симптоми, които болният не може да толерира, е възможно, при преценка от страна на лекаря, връщане на предишната установена доза. В последствие, лекуващият лекар може да продължи намаляването на дозата, но по-степенно.

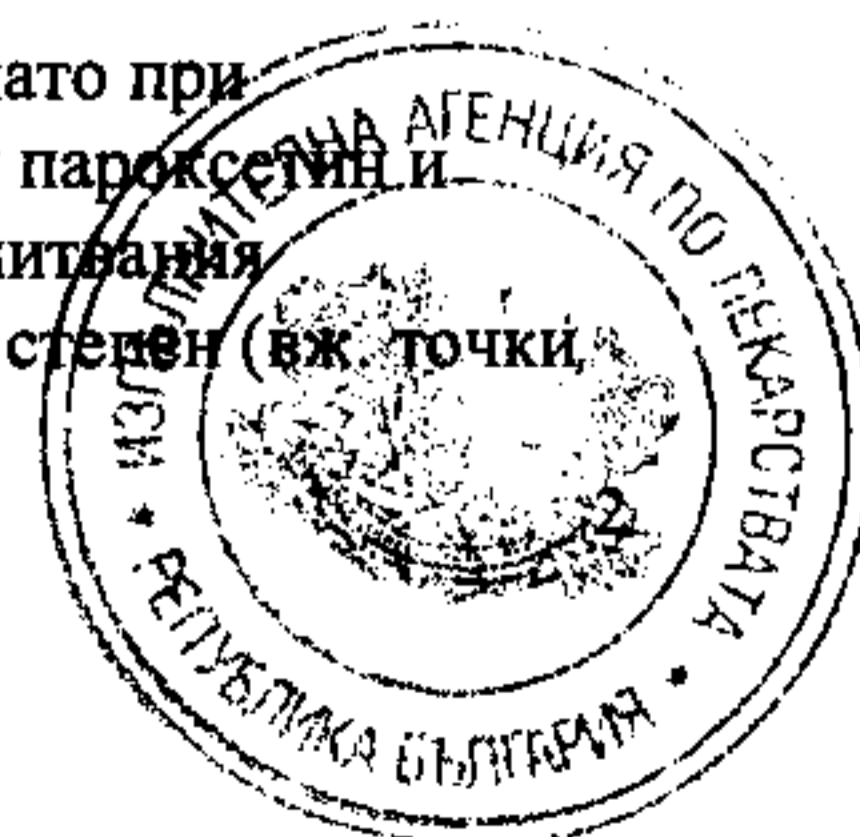
#### **Специални групи пациенти:**

- **Пациенти в напреднала възраст**

При пациенти в напреднала възраст се наблюдава увеличаване на плазмената концентрация на пароксетин, но обхвата се припокрива с този, наблюдаван при по-млади пациенти. Трябва да се започне с препоръчителната начална доза за възрастни. Последващо увеличаване на дозата може да бъде подходящо при някои пациенти, но максималната дневна доза не трябва да надвишава 40 mg.

- **Деца и подрастващи от 7 до 17 години**

Пароксетин не трябва да се прилага за лечение на деца и подрастващи, тъй като при контролирани клинични проучвания е намерена причинно-следствена връзка между пароксетин и увеличаване на риска от суицидно поведение и враждебност. В допълнение, при тези изпитвания ефикасността на продукта при тази възрастова група, не е потвърдена в достатъчна степен (вж. точки



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

- **Деца под 7 годишна възраст**

Употребата на пароксетин при деца под 7 години не е проучвана. Пароксетин не трябва да се прилага в този възрастова група, тъй като безопасността и ефикасността му не е установена.

- **Бъбречно/чернодробно увреждане**

При пациенти с тежко бъбречно (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min) или чернодробно увреждане се наблюдават повишени плазмени концентрации на пароксетин. По тази причина дозировката трябва да се ограничи в по-ниските граници на дозовия обхват.

#### 4.3. Противопоказания

Установена свръхчувствителност към пароксетин и помощните вещества.

Пароксетин не трябва да се използва в комбинация с MAO инхибитори. При изключителни обстоятелства, линезолид (антибиотик, които е обратим, неселективен MAO инхибитор) може да се приема в комбинация с пароксетин, в случай че има възможност за непосредствено наблюдение за развитие на симптоми на серотонинов синдром и за мониториране на кръвното налягане (вж. точка 4.5).

Лечение с пароксетин може да се започне:

- две седмици след спиране лечението с необратими инхибитори на MAO.
- най-малко 24 часа след спиране на лечението с обратими инхибитори на MAO (напр. моклобемид, линезолид)

Най-малко една седмица трябва да е времето между спиране на лечението с пароксетин и инициране на терапия с какъвто и да е MAO инхибитор.

Пароксетин не трябва да се използва в комбинация с тиоридазин, тъй като подобно на други лекарства, инхибитори на ензима CYP450 2D6, пароксетин може да доведе до увеличение на плазмената концентрация на тиоридазин (вж. точка 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Тиоридазин от своя страна може да доведе до удължаване на QTc интервала, свързано със сериозна камерна аритмия torsades de pointes и внезапна смърт.

Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация с пимозид (вж. точка 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението с пароксетин трябва да започне внимателно най-малко две седмици след спиране на лечението с необратими инхибитори на MAO и най-малко 24 часа след спиране на лечението с обратими инхибитори на MAO. Увеличаването на дозата на пароксетин трябва да е постепенно до постигането на оптимален отговор (вж. точки 4.3. Противопоказания и 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

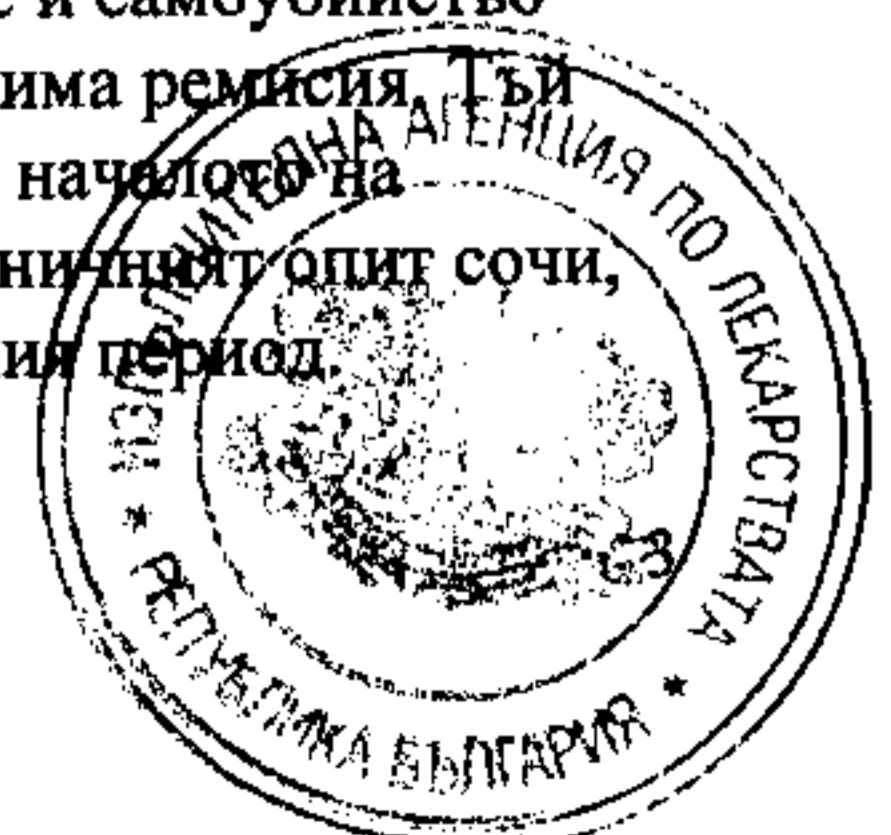
##### **Деца и подрастващи до 18 години**

Пароксетин не е показан за употреба при деца и подрастващи до 18 годишна възраст.

Поведение, свързано със суицидност (опити и мисли за самоубийство) и враждебност (главно агресия, поведение на противопоставяне и гняв) се наблюдават по-често в клинични изпитвания при деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти в сравнение с тези, приемали плацебо. Ако въпреки това на базата на клинична необходимост е взето решение за лечение, пациентът трябва да бъде контролиран внимателно за проява на суицидни симптоми. В допълнение липсват дългосрочни данни за безопасност при деца и подрастващи, отнасящи се до растежа, съзряването, познавателното и поведенческо развитие.

##### **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 пароксетин 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 пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство или, показващи в значителна степен суицидни идеации, 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 на 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 честност 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 симптоми съществуват.

#### **Акатизия/психомоторна възбуда**

Употребата на пароксетин е свързана с развитие на акатизия, която се характеризира с вътрешно чувство за безпокойство и психомоторна възбуда с невъзможност за седене или стоене на едно място. Тези симптоми обикновено се асоциират със субективен дистрес. Това по-често се наблюдава през първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които проявяват тези симптоми, увеличаването на дозата може да бъде вредно.

#### **Серотонинов синдром / Невролептичен малигнен синдром**

В редки случаи развитие на серотонинов синдром или реакции, подобни на невролептичен малигнен синдром може да настъпи във връзка с лечение с пароксетин, особено при приложението му в комбинация с други серотонинергични лекарства и/или невролептици. Тъй като тези синдроми могат да доведат до потенциално животозастрашаващи състояния, ако се появят подобни реакции (характеризирани се с група от симптоми като повишена температура, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи колебания в жизнените показатели, промени в менталния статус, включващи объркване, раздразнителност, прекалена възбуда, прогресираща в делириум и кома), лечението с пароксетин трябва да бъде прекъснато и да се назначи поддържащо симптоматично лечение. Пароксетин не трябва да се използва в комбинация със серотонинови прекурсори (като L-триптофан, окситриптан) поради риск от възникване на серотонинов синдром (вж. точки 4.3. Противопоказания и 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

#### **Мания**

Както при всички антидепресанти, пароксетин трябва да се използва с особено внимание при пациенти с анамнестични данни за мания. Лечението с пароксетин трябва да бъде преустановено при пациенти, навлизащи в манийна фаза.

#### **Бъбречно / чернодробно увреждане**

Препоръчва се предпазливост при пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.2. Дозировка и начин на употреба).

#### **Захарен диабет**

При пациенти, страдащи от диабет, лечението със селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин би могло да промени контрола на кръвната захар. Дозировката на инсулина и/или пероралните противодиабетни лекарства може да се нуждае от коригиране.

#### **Епилепсия**

Както и при други антидепресанти, пароксетин трябва да бъде използван с **внимание при** пациенти с епилепсия.



### **Гърчове**

Общо, случаите на гърчове при пациенти, лекувани с пароксетин са по-малко от 0,1 %. Приема на лекарството трябва да бъде спряно при всеки пациент, при който се появят гърчове.

### **Електроконвулсивна терапия**

Клиничният опит от едновременно прилагане на пароксетин с електроконвулсивна терапия е малък.

### **Глаукома**

Както и при другите селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин, пароксетин рядко може да доведе до мидриаза и трябва да бъде прилаган с особено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнестични данни за глаукома.

### **Кардиологични проблеми**

Трябва да се спазват обичайните предпазни мерки при пациенти със сърдечно-съдови проблеми.

### **Хипонатриемия**

Рядко е докладвано за хипонатриемия, предимно при пациенти в старческа възраст. Трябва да се подхожда предпазливо към пациенти, изложени на риск от хипонатриемия, напр. поради съпътстващо лечение и цироза. Хипонатриемията обикновено е обратима при прекъсване на лечението с пароксетин.

### **Хеморагия**

Съобщавано е за кървене от кожата и лигавиците, като екхимозис и пурпура, при употребата на селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин. Докладвани са и други хеморагични прояви, напр. гастроинтестинално кървене. Пациентите в старческа възраст са изложени на повишен риск от хеморагични прояви.

Необходимо е специално внимание при пациенти, които приемат едновременно селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин и перорални антикоагуланти, лекарства, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите или други лекарства, повишаващи риска от кървене (напр. нетипичните антипсихотични лекарствени продукти като клозапин, фенотиазини, повечето трициклически антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, СОХ-2 инхибитори), както и при пациенти с анамнестични данни за кървене или състояние, обуславящо предразположение към кървене.

### **Взаимодействие с тамоксифен**

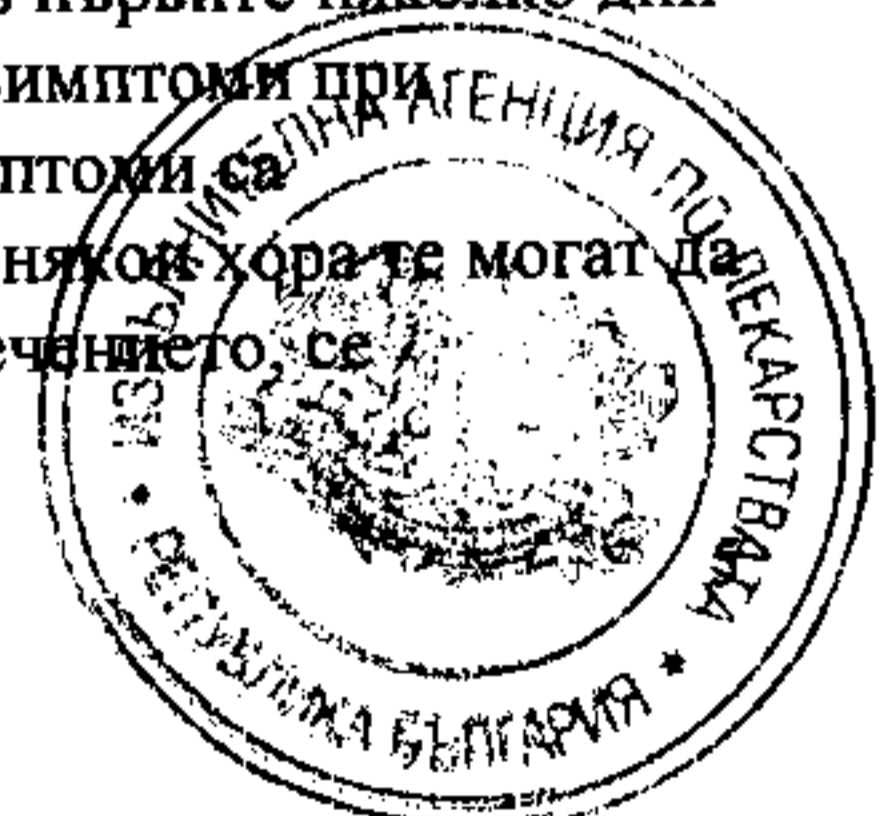
Пароксетин може да доведе до намаляване на ефикасността на тамоксифен (вж. точка 4.5). Препоръчително е да се обмисли използването на алтернативен антидепресант с минимална СYP2D6 активност.

### **Симптоми на отнемане, наблюдавани при преустановяване на лечението с пароксетин**

Симптомите на отнемане, дължащи се на преустановяване на лечението са чести, особено ако то е направено рязко (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). В клинични проучвания нежелани реакции вследствие преустановяване на лечението с пароксетин се наблюдават при 30% от пациентите, в сравнение с 20% при плацебо. Появата на симптоми на отнемане не е същата както при вещества, предизвикващи пристрастяване или зависимост.

Рискът за появата на симптоми на отнемане зависи от няколко фактора, включително продължителността на лечението и дозировката и степента на намаляване на дозата.

Съобщавани са виене на свят, сензорни смущения (включително парестезия, усещане за електричен ток и шум в ушите), смущения в съня (включително неспокойни сънища), възбуда или безпокойство, гадене, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, сърцебиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни смущения. Като цяло, тези симптоми са слаби до умерени, въпреки че при някои пациенти те могат да са тежки. Обикновено се срещат през първите няколко дни от преустановяването на лечението, но има и много редки съобщения за такива симптоми при пациенти, които без да искат са пропуснали да приемат доза. Като цяло тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено преминават до две седмици, въпреки че при някои хора те могат да продължат (2-3 месеца или повече). По тази причина, когато се преустановява лечението, се



препоръчва дозата на пароксетин да бъде намалявана постепенно за период от няколко седмици или месеца съобразно нуждите на пациента (вж. точка 4.2. Дозировка и начин на употреба – “Симптоми на отнемане при преустановяване на лечението с пароксетин”).

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

##### Серотонинергични лекарства

Както при другите селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин, едновременното прилагане със серотонинергични лекарства може да доведе до случаи на 5-НТ ефекти (серотонинов синдром: вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

При комбиниране пароксетин със серотонинергични лекарства (като L-триптофан, триптани, трамадол, линезолд, селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин, литий и лекарства, съдържащи жълт кантарион - *Hypericum perforatum*) се препоръчва особено внимание и по-стриктен клиничен контрол. Едновременното приложение на пароксетин и МАО инхибитори е противопоказано поради риска от развитие на серотонинов синдром (вж. точка 4.3 Противопоказания).

##### Пимозид

В проучване на едновременно приложение на единична доза пимозид (2 mg) с 60 mg пароксетин е наблюдавано повишаване на нивата на пимозид средно с 2,5 пъти. Това може да се обясни с инхибиторните свойства на пароксетин върху CYP2D6. Поради тесния терапевтичен индекс на пимозид и известната му способност да удължава QT интервала, едновременното приложение на пимозид и пароксетин е противопоказано (вж. точка 4.3 Противопоказания).

##### Лекарство-метаболизиращи ензими

Метаболизмът и фармакокинетиката на пароксетин могат да се повлияят от индукцията или инхибирането на лекарство-метаболизиращи ензими.

Когато пароксетин трябва да бъде приеман едновременно с лекарство, за което е известно, че инхибира лекарство-метаболизиращите ензими, трябва да се прецени предписание на най-ниската възможна доза. Не е необходимо първоначално коригиране на дозата на пароксетин при едновременен прием с лекарство, което е известен индуктор на лекарство-метаболизиращите ензими (напр. карбамазепин, рифамрицин, фенобарбитал, фенитоин) или с фозампренавир/ритонавир. Всяко последващото коригиране на дозата (при инициране или след преустановяване на приема на индуктор на лекарство-метаболизиращите ензими) зависи от клиничния ефект (поносимост и ефикасност).

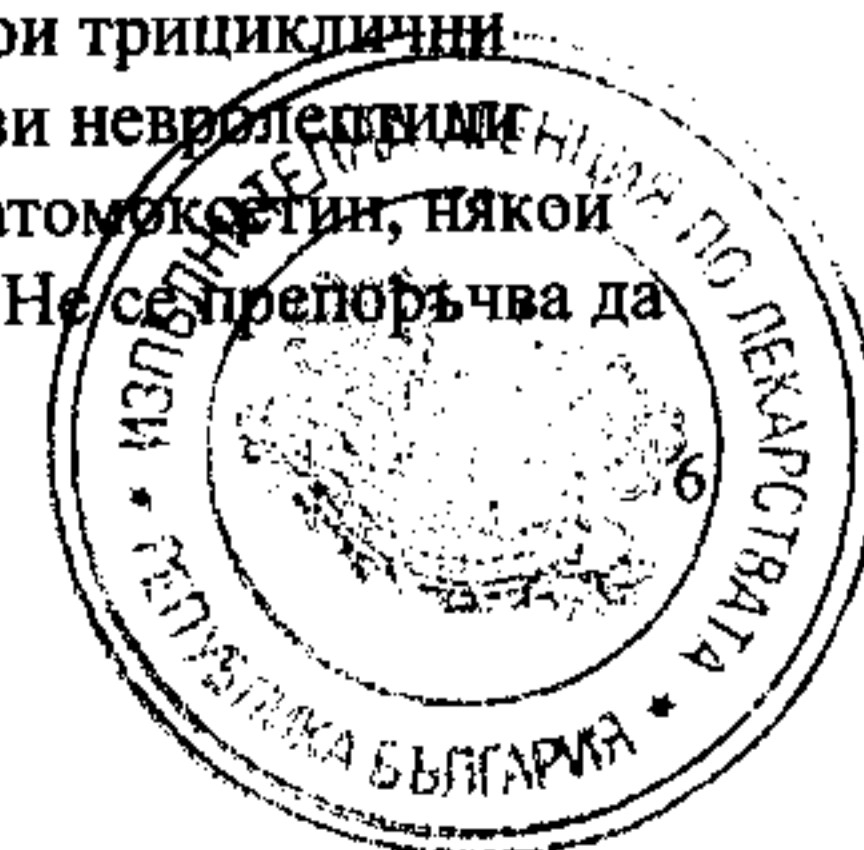
**Фозампренавир/ритонавир:** Едновременното приложение на фозампренавир/ритонавир 700/100 mg два пъти дневно с пароксетин 20 mg дневно при здрави доброволци за 10 дни е довело до значително намаление на плазмените нива на пароксетин с приблизително 55%. Плазмените нива на фозампренавир/ритонавир при едновременно приложение с пароксетин са били сходни с референтните стойности от други проучвания, което показва, че пароксетин не оказва значим ефект върху метаболизма на фозампренавир/ритонавир. Няма налични данни за ефекта от дългосрочно, превишаващо 10 дни, едновременно приложение на пароксетин и фозампренавир/ритонавир.

**Проциклидин:** Ежедневното приложение на пароксетин увеличава значително плазмените нива на проциклидин. В случай, че се наблюдава антихолинергичен ефект, дозата на проциклидин трябва да бъде намалена.

**Антиконвулсанти:** Едновременното приложение на пароксетин с антиконвулсанти (карбамазепин, фенитоин, натриев валпроат) не оказва ефект върху фармакокинетичния/фармакодинамичния профил при пациенти с епилепсия.

##### CYP2D6 инхибиторно действие на пароксетин

Както при другите антидепресанти, включително и други селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин, пароксетин инхибира чернодробния цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибирането на CYP2D6 може да доведе до увеличаване на плазмените концентрации на приложени едновременно лекарства, които се метаболизират от този ензим. Те включват някои трициклически антидепресанти (напр. кломипрамин, нортриптилин и дезипрамин), фенотиазинови невролептици (напр. перфеназин и тиоридазин, вж. точка 4.3. Противопоказания), рисперидон, атомоксетин, някои Тип 1с антиаритмични лекарства (напр. пропafenон и флечианид) и метопролол. Не се препоръчва да



се използва пароксетин в комбинация с метопролол, когато последният е предписан при сърдечна недостатъчност, поради тесния терапевтичен индекс на метопролол при това показание.

Тамоксифен е прекурсор, изискващ метаболитно активиране от CYP2D6. Инхибирането на CYP2D6 от пароксетин може да доведе до намаляване на плазмената концентрация на активния метаболит и следователно да намали ефикасността на тамоксифен, особено при екстензивните метаболизатори. Препоръчително е да се обмисли използването на алтернативен антидепресант с минимална CYP2D6 активност.

#### **Алкохол**

Както и при останалите психотропни лекарства, на пациентите трябва да бъде препоръчвано да избягват употребата на алкохол докато приемат пароксетин.

#### **Перорални антикоагуланти**

Между пароксетин и пероралните антикоагуланти може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Едновременната употреба на пароксетин и перорални антикоагуланти може да доведе до повишена антикоагулационна активност и хеморагичен риск. Поради тази причина пароксетин трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти, които се лекуват с перорални антикоагуланти. (вж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### **Нестероидни противовъзпалителни средства, ацетилсалицилова киселина и други лекарства, повлияващи тромбоцитната функция**

Между пароксетин и нестероидните противовъзпалителни средства/ацетилсалицилова киселина може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Едновременната употреба на пароксетин и нестероидните противовъзпалителни средства/ацетилсалицилова киселина може да доведе до повишен хеморагичен риск. (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина едновременно с перорални антикоагуланти, с лекарства повлияващи тромбоцитната функция или увеличаващи риска от кървене (напр. нетипични антипсихотични продукти като клозапин, фенотиазини, повечето трициклически антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, COX-2 инхибитори). Необходимо е и повишено внимание при пациенти с анамnestични данни за нарушения в кръвосъсирването или със състояние, обуславящо предразположение към кървене.

### **4.6. Бременност и кърмене**

#### **Бременност**

Някои епидемиологични проучвания предполагат увеличен риск от вродени малформации, особено сърдечносъдови (напр. камерни и предсърдно-преградни дефекти), свързани с употребата на пароксетин по време на първия триместър. Механизмът е неизвестен. Данните предполагат, че рискът от раждане на дете със сърдечно-съдов дефект след приемане на пароксетин по време на бременността е по-малък от 2/100 в сравнение с очаквания брой на тези дефекти от приблизително 1/100 в общата популация.

По време на бременност пароксетин може да се използва само при изрично предписание. Необходимо е лекуващият лекар да прецени възможностите за алтернативно лечение при бременни жени или жени, планиращи забременяване. Рязкото спиране на лечението по време на бременност трябва да бъде избягвано (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на употреба - Симптоми на отнемане, наблюдавани при преустановяване на лечението с пароксетин).

Новородените трябва да се наблюдават ако майката е продължила терапията с пароксетин в последните стадии на бременността, особено в третия триместър.

При употреба на пароксетин в последните стадии на бременността, у новороденото могат да се появят следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апнея, припадъци, непостоянна температура, затруднения в храненето, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, углаха, раздразнителност, летаргичност, постоянно плачене, сънливост и трудности при заспиването. Тези симптоми биха могли да се дължат на серотонинергични ефекти или



на симптоми на отнемането. В повечето случаи се съобщава, че усложненията са се появили веднага или скоро (<24 часа) след раждането.

Изследванията при животни показват репродуктивна токсичност, но не свидетелстват за директни вредни въздействия върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или следродовото развитие (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

#### **Кърмене**

Малко количество пароксетин се екскретира в кърмата. В публикувани проучвания серумната концентрация при кърмени деца е била недоволна (< 2 ng/ml) или много ниска (< 4 ng/ml). При тези деца не са наблюдавани признаци на ефектите на лекарството. Тъй като ефекти не се очакват, възможността за употреба на пароксетин по време на кърмене, може да се обмисли.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Клиничният опит показва, че терапията с пароксетин не е свързана с увреждане на познавателните и психомоторни функции. Въпреки това, както при всички психоактивни лекарства, пациентите трябва да бъдат внимателни относно способността си да шофират и да работят с машини.

Макар че пароксетин не засилва отслабването на умствените и двигателните способности, причинено от алкохола, едновременната употреба на пароксетин с алкохол не е препоръчителна.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Някои от изброените по-долу нежелани лекарствени реакции могат да намаляват по интензитет и честота с продължаването на терапията и обикновено не налагат прекратяването ѝ. Нежеланите лекарствени реакции са посочени според системно-органната класификация и абсолютната честота. Честотата е дефинирана като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), включително и изолирани случаи.

##### **Нарушения в кръвта и лимфната система**

Нечести: неестествено кървене, предимно от кожата и лигавиците (най-често екхимоза).

Много редки: тромбоцитопения.

##### **Нарушения на имунната система**

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

##### **Нарушения на ендокринната**

Много редки: синдром на неправилната секреция на антидиуретичен хормон.

##### **Нарушения в метаболизма и храненето**

Чести: увеличение на нивата на холестерола, намален апетит.

Редки: хипонатриемия.

Хипонатриемията е наблюдавана главно при пациенти в напреднала възраст и понякога се дължи на синдрома на неправилната секреция на антидиуретичен хормон.

##### **Психични разстройства**

Чести: сънливост, безсъние, възбуда.

Нечести: обърканост, халюцинации.

Редки: маниакални реакции, тревожност, деперсонализация, панически атаки, акатизия (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Неизвестна честота: суицидна идеация и суицидно поведение.

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

Тези симптоми могат да се дължат на основното заболяване.

##### **Нарушения на нервната система**

Чести: замаяност, тремор, главоболие.

Нечести: екстрапирамидни нарушения.

Редки: гърчове.

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





Съобщенията за екстрапирамидни нарушения, включително орофациална дистония, са получавани понякога за пациенти с предшестващи двигателни нарушения или при такива, които са приемали невролептици.

**Очни нарушения**

Чести: замъглено виждане.

Нечести: мидриаза (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Много редки: остра глаукома.

**Нарушения на ухото и лабиринта**

Неизвестна честота: шум в ушите

**Сърдечни нарушения**

Нечести: синусова тахикардия.

Редки: брадикардия.

**Съдови нарушения**

Нечести: преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане, постурална хипотония.

Преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане е докладвано след лечение с пароксетин, най-често при пациенти с предшестваща хипертония или тревожност.

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Чести: прозяване.

**Стомашно-чревни нарушения**

Много чести: гадене.

Чести: запек, диария, сухота в устата.

Много редки: гастроинтестинално кървене.

**Хепато-билиарни нарушения**

Редки: повишаване на нивата на чернодробните ензими.

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

Съобщавани са случаи на повишаване на нивата на чернодробните ензими.

Постмаркетинговите съобщения за чернодробни реакции (като хепатит, понякога свързан с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност) са получавани също много рядко.

Трябва да бъде обмислено преустановяване на приема на пароксетин, ако се наблюдава продължително повишаване на резултатите от изследванията на чернодробната функция.

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Чести: изпотяване.

Не чести: кожни обриви, пруритус.

Много редки: фоточувствителни реакции.

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

Не чести: задръжка на урина, инконтиненция на урината.

**Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:**

Много чести: сексуална дисфункция.

Редки: хиперпролактинемия/галакторея.

Много редки: приапизъм.

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

Редки: артралгия, миалгия.

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Чести: астения, увеличаване на телесното тегло.

Много редки: периферен оток.

**СИМПТОМИ НА ОТНЕМАНЕ, НАБЛЮДАВАНИ ПРИ ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ПАРОКСЕТИН**



Чести: виене на свят, сетивни нарушения, нарушения на съня, тревожност, главоболие.

Не чести: възбуда, гадене, тремор, объркване, изпотяване, емоционална нестабилност, зрителни смущения, палпитации, диария, раздразнителност.

Преустановяването на приема на пароксетин (особено, когато това става рязко) обикновено води до симптоми на отнемане. Докладвани са случаи на виене на свят, сетивни нарушения (включително парестезии, усещане за електрически ток и шум в ушите), нарушения на съня (включително неспокойни сънища), възбуда или безпокойство, гадене, тремор, объркване, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни смущения. В общия случай тези реакции са леки до умерени и самоограничаващи се, но при някои пациенти те могат да бъдат тежки и/или продължителни. Следователно, когато лечението с пароксетин вече не е необходимо, се препоръчва постепенно преустановяване на терапията с титриране на дозата (вж. точки 4.2. Дозировка и начин на употреба и 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, УСТАНОВЕНИ ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ**

При краткосрочни клинични изпитвания (до 10-12 седмици), проведени при деца и юноши, са били наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции при пациентите, лекувани с пароксетин, с честота поне 2% и в поне два пъти по-висока степен в сравнение с приемалите плацебо: увеличаване на суицидно-свързаното поведение (включително суицидни опити и суицидни мисли), поведение на самонараняване и повишена враждебност. Суицидните мисли и суицидните опити са били наблюдавани главно при клиничните изпитвания с юноши с голямо депресивно разстройство. Повишена враждебност се появява особено при деца с обесивно-компулсивно разстройство и по-специално при деца под 12 години. Допълнителни нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по-често при лекуваните с пароксетин в сравнение с приемалите плацебо, са: понижен апетит, тремор, изпотяване, хиперкинезия, възбуда, емоционална лабилност (вкл. плач и колебания в настроението).

При изпитванията, проведени в режим на дозова титрация, докладваните симптоми по време на фазата на дозова титрация или при преустановяване на лечението с пароксетин, с честота поне 2% от пациентите и проявили се в поне два пъти по-висока степен в сравнение с приемалите плацебо са следните: емоционална лабилност (вкл. плач, колебания в настроението, самонараняване, суицидни мисли и опити), нервност, виене на свят, гадене и коремна болка (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### **4.9. Предозиране**

##### **Симптоми и признаци**

Наличните данни за предозиране с пароксетин показват широкия диапазон на безопасност на лекарството.

Опитът при предозиране с пароксетин е показал, че в допълнение на симптомите, споменати в точка 4.8. "Нежелани лекарствени реакции", са съобщавани и повръщане, повишена температура, и неволеви мускулни контракции. Обикновено пациентите се възстановяват напълно, без сериозни последствия, дори при дози до 2000 mg пароксетин, приет самостоятелно. Рядко е съобщавано за случаи на кома или промени в ЕКГ и много рядко - с фатален изход, но обикновено тези случаи са наблюдавани при прием на пароксетин с други психотропни лекарства, с или без алкохол.

##### **Лечение**

Не е известен специфичен антидот.

Лечението трябва да включва общите мерки, използвани за овладяване на предозирането, с който и да е антидепресант. Когато е подходящо, стомахът трябва да бъде изпразнен или чрез предизвикване на повръщане, или чрез стомашна промивка, или и двете. След изпразването, могат да бъдат приложени 20 до 30 g активен въглен на всеки 4 до 6 часа през първите 24 часа след приема на лекарството. Препоръчително е прилагането на поддържащи грижи с често проследяване на жизнените функции и внимателно наблюдение.

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**



## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидепресанти - селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин. АТС код: N06A B05

### Механизъм на действие

Пароксетин е мощен и селективен инхибитор на поемането на 5-хидрокситриптамин (5-НТ, серотонин) и неговото антидепресивно действие и ефикасност при лечение на обесивно-компулсивно разстройство, социално тревожно разстройство/социална фобия, генерализирана тревожност, посттравматично стресово разстройство и паническо разстройство се смята за свързано със специфичното блокиране на поемането на 5-НТ от мозъчните неврони.

Пароксетин не е химически подобен на трицикличните, четирицикличните или другите съществуващи антидепресанти.

Пароксетин има слаб афинитет към мускарин холинергичните рецептори и изпитванията с животни са показали само слаби антихолинергични свойства.

Във връзка с това селективно действие, *in vitro* проучванията са показали, че за разлика от трицикличните антидепресанти, пароксетин има малък афинитет към алфа1-, алфа2- и бета-адренорецепторите, допамин (D2), 5-НТ1 подобни, 5-НТ2 и хистамин (H1) рецепторите. Тази липса на взаимодействие с пост-синаптичните рецептори *in vitro* е потвърдена от *in vivo* изпитвания, които показват липса на депресивни ефекти върху ЦНС и на хипотензивни свойства.

### Фармакодинамични ефекти

Пароксетин не уврежда психомоторната функция и не потенцира депресивните ефекти на етанола.

Както и при другите селективни инхибитори на обратното поемане на 5-НТ, пароксетин причинява симптоми на свръх 5-НТ рецепторна стимулация, когато е даван на животни, предварително приели моноаминоксидазни (MAO) инхибитори или триптофан.

Поведенческите и ЕЕГ изследвания показват, че пароксетин е слабо активиращ при дози, обикновено над тези, необходими за инхибиране на поемането на 5-НТ. Активиращите свойства по същността си не са "амфетаминopodobни".

Проучванията при животни показват, че пароксетин е добре поносим по отношение на сърдечно-съдовата система.

Пароксетин не води до клиничнозначими промени в кръвното налягане, сърдечната честота и ЕКГ след приемане от здрави лица.

Проучванията показват, че за разлика от антидепресантите, които инхибират поемането на норадреналин, пароксетин притежава много по-малка склонност към инхибиране на антихипертензивните ефекти на гванетидина.

При лечение на депресивни разстройства, пароксетин показва ефикасност, сравнима с тази на стандартните антидепресанти.

Съществуват също някои доказателства, според които пароксетин може да има терапевтичен ефект при пациенти, които не са получили подобрение след стандартна терапия.

Пароксетин, приложен сутрин, не оказва отрицателно влияние нито върху качеството, нито върху продължителността на съня. Нещо повече, пациентите вероятно спят по-добре при повлияване от терапията с пароксетин.

### Анализ на суицидността при възрастни

Специфичен за пароксетин анализ на плацебо-контролирани изпитвания при възрастни с психични разстройства е показал по-висока честота на суицидно поведение при млади възрастни (на възраст 18-24 години), лекувани с пароксетин, в сравнение с плацебо (2.19% спрямо 0.92%). В групите на по-голяма възраст не е наблюдавано такова повишение. При възрастни с голямо депресивно разстройство (всички възрасти) е наблюдавано повишаване на честотата на суицидно поведение при пациенти, лекувани с пароксетин, в сравнение с плацебо (0.32% спрямо 0.05%); всички случаи са били опити за самоубийство. Въпреки това, по-голяма част от тези опити при пациентите на пароксетин (8 от 11) са били при по-млади възрастни (вж. също точка 4.4).

### Дозов отговор

При изпитванията с фиксирана доза се установява плоска крива на дозовия отговор, което не предполага преимущество по отношение на ефикасността при дози, по-високи от препоръчителните.



Все пак, съществуват някои клинични данни, сочещи, че повишаването на дозата би могло да бъде от полза за някои пациенти.

#### **Дългосрочна ефикасност**

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при лечение на депресия е доказана чрез 52-седмично поддържащо проучване за превенция на релапс: 12% от пациентите, получаващи пароксетин (20 – 40 mg дневно) са имали релапс, срещу 28% от пациентите, приемащи плацебо.

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при лечение на obsесивно-компулсивно разстройство е проучена при три 24-седмични поддържащи изпитвания за превенция на релапса. При едно от трите изпитвания е наблюдавана значителна разлика в съотношението на релапсите при лекуваните с пароксетин (38%) в сравнение с пациентите, получавали плацебо (59%).

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при лечение на паническо разстройство е демонстрирана чрез 24-седмично поддържащо изпитване за превенция на релапса: 5% от пациентите, получаващи пароксетин (10 – 40 mg дневно) са имали релапс, срещу 30% от пациентите, приемащи плацебо. Това е подкрепено от 36-седмично поддържащо проучване.

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при лечение на социално тревожно разстройство, генерализирана тревожност и посттравматично стресово разстройство не е достатъчно доказана.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

### **Резорбция**

Пароксетин се резорбира добре след перорално дозиране и претърпява метаболизъм при първо преминаване през черния дроб. Поради метаболизма на първо преминаване, количеството пароксетин, намиращо се в системното кръвообръщение е по-малко от това, резорбирано от гастро-интестиналния тракт. Частично насищане от ефекта на първо преминаване и намаленото плазмено очистване се наблюдава при увеличаване натоварването на организма с по-висока единична доза или при многократно дозиране. Това води до диспропорционални увеличения на плазмените концентрации на пароксетин и оттук фармакокинетичните параметри са непостоянни, водещи до нелинейна кинетика. Нелинейността, обаче, обикновено е малка и е ограничена само при случаите с лица, които постигат ниски плазмени нива при ниски дози.

Стабилните системни нива се постигат след 7-14 дни от началото на лечението и фармакокинетиката не се променя по време на продължителна терапия.

### **Разпределение**

Пароксетин е широко разпространен в тъканите и фармакокинетичните изчисления показват, че в тялото само 1 % от пароксетин се намира в плазмата.

Приблизително 95 % от пароксетин, намиращ се в плазмата, при терапевтични концентрации, е свързан с протеини.

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

Преминаването в майчиното мляко при хора и в плода на лабораторните животни е в малки количества.

### **Метаболизъм**

Първичните метаболити на пароксетин са полярни и свързани продукти на оксидацията и метилирането и лесно се екскретират. Във връзка с тяхната относителна липса на фармакологична активност, е малко вероятно те да допринасят за терапевтичните ефекти на пароксетин.

Метаболизмът не повлиява селективното действие на пароксетин върху поемането на 5-НТ от невроните.

### **Елиминиране**

Непромененият пароксетин, отделящ се в урината в общия случай е по-малко от 2 % от дозата, докато количеството на метаболитите е около 64 % от дозата. Около 36 % от дозата се отделя с фекалиите, вероятно чрез жлъчката, от които непромененият пароксетин представлява по-малко от 1 % от дозата. Така пароксетин се елиминира почти напълно чрез метаболизъм.

Метаболитната екскреция е двуфазна, като първоначално е резултат от метаболизма при първо преминаване през черния дроб и последващо контролирана от системното елиминиране на пароксетин.



Елиминационният полуживотът варира, но обикновено е около 1 ден.

#### Специални групи пациенти

##### *Пациенти в старческа възраст и такива с бъбречни/чернодробни нарушения*

Увеличаване на плазмените концентрации на пароксетин се наблюдава при лица в старческа възраст и при лица с тежки бъбречни или чернодробни нарушения, но границите на плазмените концентрации са в нормите на тези при здрави възрастни лица.

#### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Проведени са токсикологични проучвания с маймуни резус и бели плъхове. И при двата вида метаболитният път е подобен на този, описан при хора. Както се очаква по отношение на липофилните амини, включително трицикличните антидепресанти, при плъховете е била установена фосфолипидоза. Фосфолипидоза не е била наблюдавана при проучванията с примати в продължение на една година, при дози, 6 пъти по-високи от препоръчаните нива на клиничните дози.

Карциногенеза: При двегодишни изследвания, проведени с мишки и плъхове, пароксетин не е показал туморогенен ефект.

Генотоксичност: Не е била наблюдавана генотоксичност при изследвания с *in vitro* и *in vivo* тестове.

Изпитванията за репродуктивна токсичност при плъхове са показали, че пароксетин повлиява мъжката и женска фертилност. При плъхове е била наблюдавана повишена смъртност и забавяне процеса на осификация при новородените. Последните ефекти вероятно са свързани с токсичността при майката и не се отчитат за пряк ефект върху фетуса/новороденото.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

#### ядро на таблетката:

двуосновен калциев фосфат дихидрат

натриев нишестен гликолат

магнезиев стеарат

#### филмовото покритие:

хипромелоза

макрогол (полиетиленгликол 400)

полисорбат 80

титанов диоксид (E171)

### 6.2. Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3. Срок на годност

3 години.

### 6.4. Специални условия за съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка (за да се предпази от светлина).

### 6.5. Данни за опаковката

Serohat таблетки са опаковани в PVC/PVdC блистери, запечатани с алуминиево фолио. Количеството в една опаковка е 30 таблетки.

### 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

Няма специфични изисквания.



- 7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
SmithKline Beecham plc,  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
Великобритания
- 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
2000 0014
- 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
Дата на първо разрешение: 05 октомври 1993 г.  
Дата на последно подновяване: 17 август 2005 г.
- 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

