

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

Paroxetine HEXAL®

стр. 1 от 14

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ:

Paroxetine HEXAL®

/Пароксетин ХЕКСАЛ®/

ПОСТРОИТЕЛНА АКТИВНОСТ ПО ЛЕКАРСТВА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 2946-7, 17.09.08
Одобрено: 21/29.07.08

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ:

1 филмирана таблетка съдържа 20 mg или 40 mg paroxetine (като paroxetine hydrochloride anhydrate 22,2 mg или 44,4 mg).

За помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА:

Филмирана таблетка

Paroxetine HEXAL® 20 mg: бяла, кръгла, с една делителна черта

Paroxetine HEXAL® 40 mg: бяла, кръгла, с две делителни черти

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

Продуктът се прилага при:

- голям депресивен епизод
- обесивно-компулсивно разстройство
- паническо разстройство с или без агорафобия
- социално тревожно разстройство/ социална фобия
- генерализирана тревожност
- посттравматично стресово разстройство

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Препоръчва се paroxetine да се прилага като еднократна дневна доза сутрин с храната. Таблетките трябва да се приемат цели, без да се сдъвкват, с достатъчно количество течност (напр. чаша с вода).

Голям депресивен епизод

Препоръчителната начална доза е 20 mg дневно. Подобрението започва след една седмица, но се изяснява след втората седмица от терапията. Както при всички антидепресанти, ако е необходимо дозата трябва да бъде преразгледана и коригирана между 3-4^{та} седмица след започване на терапията и след това, ако е необходимо, според клиничната преценка. При някои пациенти с незадоволителен отговор при 20 mg, дозата може да бъде увеличена постепенно с 10 mg максимално до 50 mg дневно, в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

Пациенти с депресия трябва да бъдат лекувани достатъчно продължително за период най-малко от 6 месеца до пълно отшумяване на симптомите.

Обесивно-компулсивно разстройство (OCD)

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Началната доза е 20 mg дневно и може да бъде увеличена постепенно с 10 mg до препоръчителната доза. Ако след няколко седмици лечение с препоръчителната доза се наблюдава незадоволителен отговор, при някои пациенти дозата може да се повиши постепенно максимално до 60 mg дневно. Пациенти с OCD трябва да бъдат лекувани достатъчно продължително време, докато изчезне симптоматиката. Този период може да бъде няколко месеца или по-продължително време (виж т.5.1).

Паническо разстройство

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Началната доза е 10 mg дневно и може да бъде повишена постепенно с 10 mg, в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента. Препоръчва се ниска начална доза, за да се минимизира потенциалното влошаване на симптоматиката, което обикновено се появява рано в курса на лечение. Ако след няколко седмици с препоръчителната доза се наблюдава незадоволителен отговор, при някои пациенти дозата може да се повиши постепенно максимално до 60 mg дневно.

Пациенти с паническо разстройство трябва да бъдат лекувани достатъчно продължително време, докато изчезне симптоматиката. Този период може да бъде няколко месеца или по-продължително време (виж т.5.1).

Социално тревожно разстройство/социална фобия

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмици не се наблюдава задоволителен отговор, при някои пациенти дозата може да бъде увеличена постепенно с 10 mg максимално до 50 mg дневно. Продължителното приложение трябва да бъде регулярно оценявано (виж т. 5.1).

Генерализирана тревожност

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмици не се наблюдава задоволителен отговор, дозата може да бъде увеличена постепенно с 10 mg максимално до 50 mg дневно. Продължителното приложение трябва да бъде регулярно оценявано (виж т. 5.1).

Посттравматично стресово разстройство

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмици не се наблюдава задоволителен отговор, дозата може да бъде увеличавана постепенно с 10 mg максимално до 50 mg дневно. Продължителното приложение трябва да бъде регулярно оценявано (виж т. 5.1).

ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ**Симптоми на отнемане при спиране на терапия с paroxetine**

Трябва да се избягва рязко спиране (виж т. 4.4 и 4.8). При клинични проучвания е прилаган режим с намаляваща дневна доза от 10 mg седмично. Ако се наблюдават симптоми на непоносимост след понижаване на дозата или след спиране на терапията, може да бъде обмислено възобновяване на предишната предписана доза. След това лекарят може да продължи по-бавно понижаването на дозата.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст се наблюдават повишени плазмени нива на paroxetine, но нивата на концентрациите се припокриват с тези, наблюдавани при по-млади индивиди. Началната доза трябва да бъде същата, както тази за възрастни. Ако е необходимо, при някои пациенти дозата може да бъде увеличена максимално до 40 mg дневно.

Деца и подрастващи (7-17 год.)

Paroxetine не трябва да бъде прилаган при деца и подрастващи, тъй като контролирани клинични проучвания са показали, че paroxetine води до повишен риск от суицидно поведение и враждебност. При тези проучвания безопасността и ефикасността на продукта не са доказани (виж т. 4.4 и 4.8).

Деца и подрастващи (7 год.)

Безопасността и ефикасността на продукта не са проучени при деца под 7 год. Paroxetine не трябва да се прилага при тази възрастова група.

Бъбречна или чернодробна недостатъчност

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min) или с тежка чернодробна дисфункция може да се наблюдава повишаване на плазмените концентрации на paroxetine. Поради това трябва да се прилагат по-ниски дози.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Свърхчувствителност към paroxetine или към някои от помощните вещества.

Paroxetine е противопоказан в комбинация с моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори). Лечение с paroxetine може да бъде започнато:

- две седмици след спиране на необратими MAO-инхибитори или
- най-малко 24 h след спиране на обратими MAO-инхибитори (вкл. moclobemide)

Необходима е най-малко една седмица между спиране на paroxetine и започване на терапия с MAO-инхибитори.

Paroxetine не трябва да се прилага в комбинация с thioridazine, както и с други лекарствени продукти, които инхибират чернодробния ензим CYP450 2D6, тъй като paroxetine може да повиши плазмените нива на thioridazine (виж т. 4.5). Thioridazine, приложен самостоятелно, може да доведе до удължаване на QT-интервала с тежки камерни аритмии, като *torsades de pointes*, и внезапна смърт.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА:

Лечение с paroxetine трябва да бъде започнато внимателно две седмици след спиране на лечение с необратими MAO-инхибитори или 24 h след спиране на лечение с обратими MAO-инхибитори. Дозата на paroxetine трябва да се повишава постепенно, докато се достигне оптимален отговор (виж т.4.3 и 4.5).

Деца и подрастващи (7-17 год.)

Paroxetine не трябва да се прилага при лечение на деца и подрастващи под 18 год.

При клинични проучвания при деца и подрастващи, лекувани с paroxetine в сравнение с плацебо, са наблюдавани по-често суицидно поведение (опити за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, враждебно поведение и гняв).

При тези проучвания не е била доказана ефикасността и безопасността при продължително приложение при деца и подрастващи за растеж и развитие, познавателно и поведенческо развитие (виж т.4.8).

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 citalopram 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 наблюдавани

същите предпазните 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 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 симптоми съществуват.

Акатизия

Приложението на paroxetine е свързано с поява на акатизия, която се характеризира с вътрешно безпокойство и психомоторна възбуда с невъзможност за седене или стоене на едно място, обикновено придружено от субективен дистрес. По-характерно е това да се наблюдава през първите седмици от лечението. При пациенти, при които се наблюдават тези симптоми, не трябва да се повишава дозата.

Серотонинов синдром/Невролептичен малигнен синдром

При лечение с paroxetine в редки случаи може да се наблюдава серотонинов синдром или невролептичен малигнен синдром, особено в комбинация с други серотонинергични и/или невролептични лекарства. Тъй като тези синдроми могат да доведат до животозастрашаващи състояния, в тези случаи лечението с paroxetine трябва да бъде прекъснато (характеризират се със симптоми като хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни резки флукуации на жизнените показатели, психични промени, включително обърканост, раздразнителност, екстремна възбуда до делир и кома) и да се приложат поддържащи симптоматични мерки. Paroxetine не трябва да се прилага в комбинация със серотонинови прекурсори (като L-tryptophan, oxitriptan), поради риск от серотонинергичен синдром. (виж т. 4.5).

Мания

Както при всички антидепресанти, paroxetine трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за мания. Paroxetine трябва да се прекъсне при пациенти, които навлизат в манийна фаза.

Бъбречно/чернодробно нарушение

При пациенти с тежко бъбречно или чернодробно нарушение се препоръчва повишено внимание (виж т. 4.2).

Диабет

При пациенти с диабет приложението на селективни инхибитори на серотоновия reuptake (SSRIs) може да наруши гликемичния контрол. Възможно е да се наложи промяна в дозировката на инсулин и/или пероралните хипогликемични продукти.

Епилепсия

Както с други антидепресанти, paroxetine трябва да бъде прилаган внимателно при пациенти с епилепсия.

Гърчове

При пациенти, лекувани с paroxetine, общата честота на гърчове е по-малка от 0.1%. Лекарственият продукт трябва да се спре при пациенти, при които се появят гърчове.

ЕКТ

Няма достатъчно клиничен опит при едновременно приложение на paroxetine и електроконвулсивна терапия.

Глаукома

Както и с други SSRI, paroxetine нечесто предизвиква мидриаза и трябва да се прилага внимателно при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Сърдечни заболявания

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

Хипонатриемия

Рядко е наблюдавана хипонатриемия, предимно при пациенти в напреднала възраст. Необходимо е внимание при пациенти с риск от хипонатриемия, напр. при едновременно приложение на лекарствени продукти и цироза. Общо хипонатриемията е обратима след спиране на paroxetine.

Хеморагия

Наблюдавани са случаи на стомашно-чревни кръвоизливи, кожни кръвоизливи като екхимоза и пурпура при приложение на SSRI. При пациенти в напреднала възраст съществува повишен риск.

Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи едновременно SSRI и перорални антикоагуланти, лекарства, повлияващи тромбоцитната агрегация, или други лекарства, които могат да повишат риска от кръвоизливи (напр. атипични антипсихотици като клозапин, фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, COX-2 инхибитори), както и пациенти с анамнеза за кръвоизливи или предразполагащи към кръвоизливи състояния.

Симптоми на отнемане, наблюдавани след спиране на лечение с paroxetine

Често се наблюдават симптоми на отнемане при спиране на лечението, особено ако е рязко (виж т.4.8). При клинични проучвания нежеланите реакции, които са се появили при спиране на лечението, са наблюдавани при 30% от пациентите, лекувани с paroxetine, сравнени с 20% от пациентите, приемали плацебо. Появата на тези симптоми не е същата както при продукт, предизвикващ пристрастяване или зависимост. Рискът от симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително доза и продължителност на лечение и степен на понижаване на дозата. Наблюдавани са световъртеж, сетивни нарушения (вкл. парестезия и усещане за електричен шок), нарушения на съня (вкл. интензивно сънуване), възбуда или страх, гадене, тремор, объркване, изпотяване, главоболие, диария, палпитации,

емоционална нестабилност, раздразнителност, зрителни нарушения. Тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти могат да бъдат по-тежки. Симптомите обикновено се появяват първите дни след спиране на терапията, много рядко са били съобщени случаи на такива симптоми при пациенти, които неумишлено са пропуснали доза. Общо тези симптоми са ограничени и обикновено отшумяват до 2 седмици, въпреки че при някои случаи могат да бъдат пролонгирани (2-3 месеца или повече). Поради това се препоръчва постепенно понижаване дозата на paroxetine при спиране на терапията за период от няколко седмици или месеци, в зависимост от индивидуалната поносимост (виж т.4.2).

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

Серотонинергични лекарствени продукти

Както и с други SSRI, едновременното приложение със серотонинергични лекарства (вкл. MAO-инхибитори, L-tryptophan, триптани, tramadol, linezolid, SSRI, литий и продукти с жълт кантарион) могат да доведат до серотонинови ефекти (серотонинов синдром: виж т.4.3 и 4.4).

Препоръчва се внимание и е необходимо клинично мониториране, когато тези лекарствени продукти се комбинират с paroxetine.

Лекарства-метаболизиращи ензими

Метаболизмът и фармакокинетиката на paroxetine могат да бъдат променени при индукция или инхибиция на ензими, метаболизиращи лекарства.

Когато paroxetine трябва да се прилага с лекарствен продукт, който е ензимен инхибитор, трябва да се обмисли прилагане на по-ниска доза paroxetine.

Не е необходимо коригиране на началната доза, когато paroxetine трябва да се прилага с лекарствен продукт, който е ензимен индуктор (напр. carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, phenytoin). Последващите корекции на дозата трябва да се съобразяват с клиничния ефект (поносимост и ефикасност).

Procyclidine

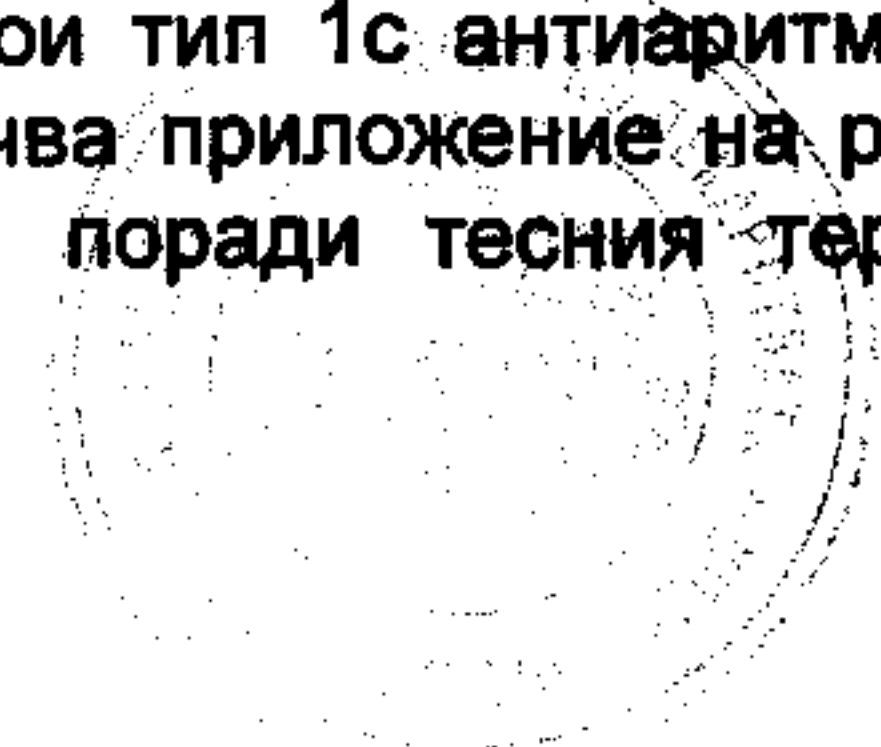
Paroxetine повишава значително плазмените нива на procyclidine. Ако се наблюдават антихолинергични ефекти, дозата на procyclidine трябва да се понижи.

Антиконвулсанти

Carbamazepine, phenytoin, sodium valproate. Едновременното приложение не е повлияло фармакокинетичния/-динамичния профил при пациенти с епилепсия.

CYP 2D6 инхибиторно действие на paroxetine

Както и други антидепресанти, вкл. други SSRI, paroxetine инхибира чернодробния цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибирането на CYP2D6 може да доведе до повишени плазмени нива на едновременно приложени продукти, които се метаболизират от този ензим. Такива са трициклични антидепресанти (напр. clomipramine, nortriptyline и desipramine), фенотиазинови невролептици (напр. perphenazin и thioridazine, виж т.4.3), risperidone, някои тип 1c антиаритмици (напр. propafenone и flecainide) и metoprolol. Не се препоръчва приложение на paroxetine с metoprolol, прилаган при сърдечна недостатъчност, поради тесния терапевтичен индекс на metoprolol при това показание.



Алкохол

Както и с други психотропни продукти, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват алкохол по време на лечение с paroxetine.

Перорални антикоагуланти

Възможно е да настъпи фармакодинамично взаимодействие между paroxetine и пероралните антикоагуланти. Едновременното приложение може да доведе до повишена антикоагулантна активност и хеморагичен риск. Поради това paroxetine трябва да се прилага внимателно при пациенти, които са на терапия с перорални антикоагуланти (виж т.4.4).

НСПВС и ацетилсалицилова киселина, други антиагреганти

Възможно е да се наблюдава фармакодинамично взаимодействие между paroxetine и НСПВС и ацетилсалицилова киселина. Едновременното приложение може да доведе до повишен хеморагичен риск (виж т.4.4)

Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи SSRI едновременно с перорални антиагреганти, лекарства, които повлияват тромбоцитната функция или повишават риска от кръвоизливи (напр. атипични антипсихотици като clozapine, фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, НСПВС, COX-2 инхибитори), както и пациенти с анамнеза за кръвоизливи или предразполагащи към кръвоизливи състояния.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ:

Употребата на пароксетин по време на първия триместър предизвиква възможно повишаване на риска от вродени малформации.

Paroxetine трябва да се прилага по време на бременност само при стриктни показания. Жени, които планират забременяване и при които се установи бременност по време на терапия, трябва да се консултират с личния лекар. Рязкото прекъсване по време на бременност трябва да се избягва (виж т.4.2).

Новородените трябва да бъдат наблюдавани, ако майката продължава приложението на paroxetine в по-късните етапи на бременността, особено третия триместър. В тези случаи могат да бъдат наблюдавани следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апное, гърчове, температурни флуктуации, нарушено хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, нервност, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сомнолентност, нарушения в съня. Тези симптоми могат да се дължат на серотонинергични ефекти или на симптоми на отнемане. В повечето случаи усложненията са започнали непосредствено или скоро (<24 h) след раждането.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност, но не са показали директни вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/фетално развитие (виж т.5.3).

Кърмене

Малки количества от paroxetine преминават в майчиното мляко. В публикувани проучвания плазмените концентрации при кърмачета са били под границата на откриване (< 2 ng/ml) или много ниски (< 4 ng/ml). Не са наблюдавани ефекти на продукта при тези деца. Независимо от това, paroxetine не трябва да се прилага по време на кърмене, освен ако ползата не надвишава потенциалния риск за детето.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ:

Клиничният опит е показал, че терапията с paroxetine не води до нарушения на познавателните и психомоторни функции. Независимо от това, както и при всички психотропни лекарства, пациентите трябва да бъдат предупредени за възможното нарушение на тяхната способност да шофират или работят с машини.

Въпреки че paroxetine не засилва психическите и моторни нарушения, причинени от алкохол, едновременното приложение на paroxetine и алкохол не се препоръчва.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ:

Някои от описаните по-долу нежелани реакции, могат да отслабнат по интензитет и честота в хода на лечението и не изискват спиране на терапията. Нежеланите лекарствени реакции са описани по органна класификация и честота. Честотата се дефинира като: много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), много редки ($< 1/10.000$), включително отделни случаи.

Кръв и лимфна система

Нечести: кръвоизливи, предимно на кожата и лигавиците (екхимоза)

Много редки: тромбоцитопения

Имунна система

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

Ендокринна система

Много редки: синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон

Метаболизъм и хранене

Чести: понижен апетит

Редки: хипонатриемия

Хипонатриемия е наблюдавана предимно при пациенти в напреднала възраст и в някои случаи се дължи на синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон.

Психиатрични нарушения

Чести: сънливост, безсъние

Нечести: объркване, халюцинации

Редки: манийни реакции, възбуда, страх, деперсонализация, пристъпи на паника, акатизия (виж т.4.4)

Тези симптоми могат да се дължат и на подлежащо заболяване.

С неизвестна честота: Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с paroxetine или скоро след спиране на лечението (виж точка 4.4).

Нервна система

Чести: световъртеж, тремор

Нечести: екстрапирамидни нарушения

Редки: гърчове

Много редки: серотонинов синдром (симптоми като възбуда, объркване, диафореза, халюцинации, хиперрефлексия, миоклонус, треперене, тахикардия и тремор)

Наблюдавани са случаи на екстрапирамидни нарушения с орофациална дистония при пациенти с подлежащи двигателни нарушения или които са приемали невролептици.

Очи

Чести: замъглено виждане
Много редки: остра глаукома

Сърдечно-съдова система

Нечести: синусова тахикардия, преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане.

Промените в кръвното налягане са наблюдавани след лечение с paroxetine, при пациенти с предшестваща хипертония или страх.

Редки: брадикардия

Респираторен тракт

Чести: прозяване

Гастроинтестинален тракт

Много чести: гадене

Нечести: запек, диария, сухота в устата

Много редки: стомашно-чревни кръвоизливи

Черен дроб и жлъчен тракт

Редки: повишаване на чернодробните ензими

Много чести: чернодробни нарушения (като хепатит, понякога с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност)

Трябва да се обмисли прекъсване на терапията с paroxetine, ако резултатите от изследванията показват продължително повишаване на чернодробната функция.

Кожа

Чести: повишено изпотяване

Нечести: обрив, сърбеж

Много редки: реакции на фоточувствителност

Бъбреци и пикочни пътища

Нечести: ретенция на урина

Репродуктивна система

Много чести: сексуална дисфункция

Чести: хиперпролактинемия/галакторея

Нечести: приапизъм

Общи

Чести: астения, напълняване

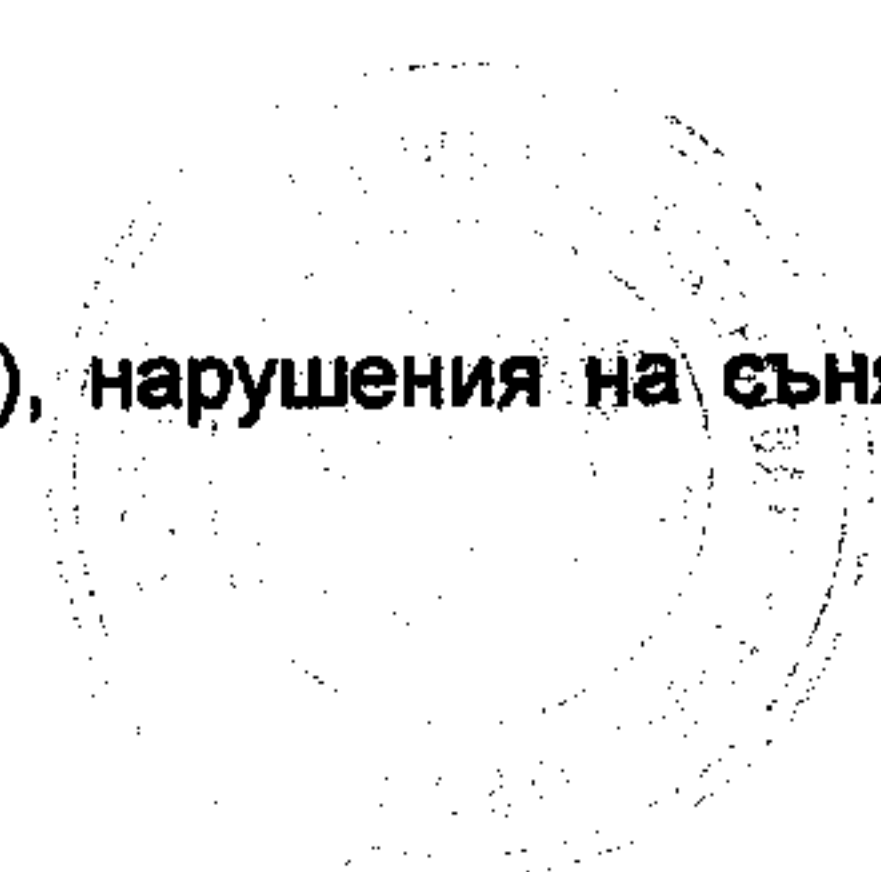
Много редки: периферен едем

Мускуло-скелетна система

Редки: артралгия, миалгия

СИМПТОМИ НА ОТНЕМАНЕ

Чести: замайване, сензорни нарушения (вкл. парестезия), нарушения на съня (вкл. интензивно сънуване), страх, главоболие.



Нечести: възбуда, гадене, тремор, обърканост, повишено изпотяване, емоционална нестабилност, зрителни нарушения, палпитации, диария, раздразнителност.

Спирането на paroxetine (особено когато е рязко) често води до симптоми на отнемане.

Повечето реакции на отнемане са леки и отшумяват бързо. Те могат да продължат една или две седмици. Дозата трябва да се понижава постепенно при спиране на лечението.

НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ ОТ ПЕДИАТРИЧНИ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

При краткосрочни (до 10-12 седмици) клинични проучвания при деца и подрастващи са наблюдавани следните нежелани реакции с честота най-малко 2 % при пациентите, приемали пароксетин, и с честота два пъти по-ниска при пациентите, приемали плацебо: засилено суицидно поведение (вкл. опити за самоубийство и суицидни мисли), самонараняване и засилена враждебност. Суицидните мисли и опитите за самоубийство са наблюдавани предимно при клинични проучвания при подрастващи с депресия. Засилена враждебност е наблюдавана предимно при деца с обесивно-компулсивно разстройство и особено при деца под 12 год. Други реакции, които са наблюдавани по-често при пароксетин, в сравнение с плацебо са: понижен апетит, тремор, изпотяване, хиперкинезия, възбуда, емоционална нестабилност (вкл. плач и промени в настроението).

При проучвания при постепенно понижаване на дозата или след спиране на paroxetine са наблюдавани симптоми с честота най-малко 2 % при пациентите и с честота два пъти по-ниска при плацебо: емоционална нестабилност (плач, промени в настроението, самонараняване, суицидни мисли и опит за самоубийство), нервност, световъртеж, гадене и болка в корема (виж т. 4.4).

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ:

Симптоми и признаци

Наблюдаван е широк диапазон на безопасност при случаите на предозиране с paroxetine. Освен нежеланите реакции, описани в т. 4.8, са наблюдавани повръщане, разширени зеници, треска, промени в кръвното налягане, главоболие, неволеви мускулни контракции, възбуда, страх и тахикардия. Общо пациентите са се възстановили напълно, без сериозни последици, дори при дози до 2000 mg, приети самостоятелно. Нечесто са наблюдавани случаи на кома или промени в ЕКГ, много рядко с фатален изход, особено когато paroxetine е приет едновременно с други психотропни продукти с или без алкохол.

Лечение

Няма известен антидот.

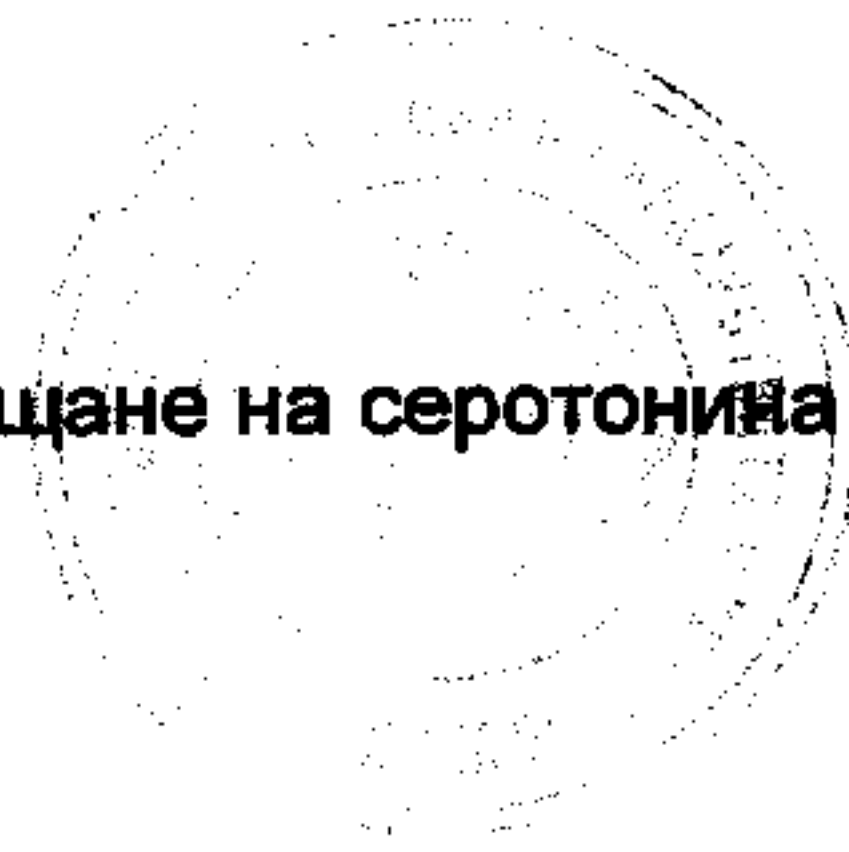
Лечението трябва да включва общи мерки при предозиране с антидепресант. Ако е подходящо, може да се направи стомашна промивка или да се предизвика повръщане или и двете. След това могат да се приложат 20 до 30 g активен въглен на всеки 4 до 6 h през първите 24 h от приема. Необходими са поддържащи мерки, често мониториране на жизнените параметри и внимателно наблюдение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ:

5.1. Фармакодинамични свойства:

АТС-код: N06AB 05

Антидепресант – селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (SSRI)



Механизъм на действие

Paroxetine е силен селективен инхибитор на захващането (uptake) на 5-hydroxytryptamine (5-НТ, serotonin) и се приема, че неговото антидепресивно действие и ефективност в лечението на OCD, социална фобия, страх, посттравматично стресово разстройство и паническо разстройство се дължи на специфичната инхибиция на захващането на 5-НТ в мозъчните неврони.

Химичната структура на paroxetine се различава от тази на трицикличните, тетрацикличните и други антидепресанти.

Paroxetine има нисък афинитет към мускариновите холинергични рецептори и проучвания при животни са показали само слаби антихолинергични свойства.

In vitro проучвания са показали, че за разлика от трицикличните антидепресанти, paroxetine има нисък афинитет към alpha-1, alpha-2 и beta-адренорецептори, допамин (D-2), 5-НТ1, 5-НТ2 и хистаминови (H1) рецептори. Тази липса на взаимодействие с постсинаптичните рецептори *in vitro* е потвърдена чрез *in vivo* проучвания, които показват липса на ЦНС потискащи и хипотензивни свойства.

Фармакодинамични ефекти

Paroxetine не повлиява психомоторните функции и не потенцира депресивния ефект на етанола. Както и с други селективни 5-НТ инхибитори на захващането, paroxetine предизвиква симптоми на ексцесивна стимулация на 5-НТ рецептори, когато е приложен на животни, на които са прилагани MAO-инхибитори или триптофан. Поведенчески и ЕЕГ проучвания показват, че paroxetine е слабо активиращ при дози над тези, необходими за инхибиция на захващането на 5-НТ. Активиращите свойства по природа не са „подобни на амфетамин“. Проучвания при животни показват, че paroxetine се понася добре от сърдечно-съдовата система. Paroxetine не предизвиква клинично значими промени на кръвното налягане, сърдечен ритъм и ЕКГ след приложение при здрави субекти.

Проучвания показват, че за разлика от антидепресантите, които потискат захващането на норадреналина, paroxetine има много понижена тенденция да инхибира антихипертензивния ефект на guanethidine.

При лечение на депресия paroxetine показва сравнима ефикасност със стандартните антидепресанти.

Има доказателства, че paroxetine може да бъде ефективен при пациенти, които не са реагирали към стандартна терапия.

Сутрешни дози paroxetine нямат нежелан ефект върху качеството и продължителността на съня. Допълнително, често се наблюдава подобрен сън при пациенти, които реагират на терапия с paroxetine.

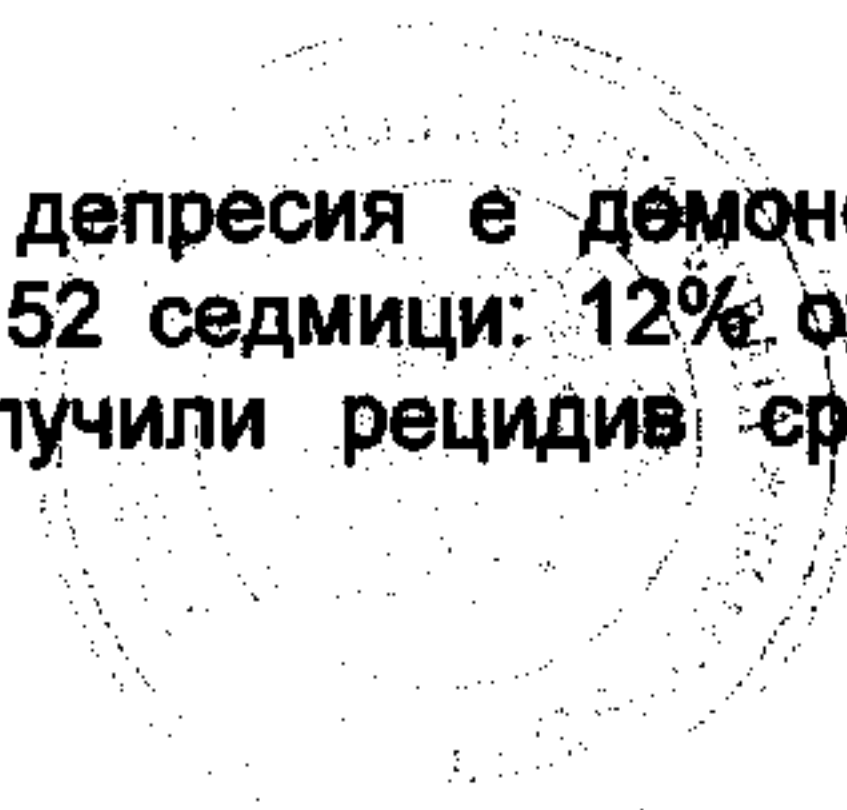
Реакция към дозата

При проучвания с фиксирани дози е установено, че ефикасността не се повишава при прилагане на по-високи от препоръчителните дози.

Съществуват някои клинични данни, които предполагат, че повишаване на дозата може да бъде благотворно при някои пациенти.

Продължителна ефикасност

Продължителната ефикасност на paroxetine при депресия е демонстрирана при проучване за превенция от рецидив, продължило 52 седмици: 12% от пациентите, приемащи paroxetine (20-40 mg дневно) са получили рецидив срещу 28% от пациентите с плацебо.



Продължителната ефикасност на paroxetine при лечение на OCD е била демонстрирана при три проучвания за превенция от рецидив, продължили 24 седмици. При едно от трите проучвания е получена значителна разлика в съотношението на получените рецидив с paroxetine (38%), сравнени с плацебо (59%).

Продължителната ефикасност на paroxetine при лечение на паническо разстройство е била демонстрирана при проучване за превенция от рецидив, продължило 24 седмици: 5% от пациентите, приемащи paroxetine (10-40 mg дневно) са получили рецидив срещу 30% от пациентите с плацебо. Това е било подкрепено от проучване, продължило 36 седмици.

Продължителната ефикасност на paroxetine при лечение на социална фобия, генерализирано страхово разстройство и посттравматичен стрес не е достатъчно проучена.

5.2. Фармакокинетични свойства:

Абсорбция

Paroxetine се абсорбира добре след перорален прием и подлежи на метаболизъм при първо преминаване (first-pass). Поради first-pass метаболизма количеството paroxetine, налично в системното кръвообръщение, е по-малко от абсорбираното в гастроинтестиналния тракт.

При по-високи еднократни дози или при многократен прием се наблюдава частично насищане на first-pass ефекта и понижен плазмен клирънс. Това води до непропорционално повишение на плазмените концентрации на paroxetine и след това непостоянни фармакокинетични параметри, което води до нелинейна кинетика. Въпреки това нелинейността обикновено е малка и е ограничена само при случаите с лица, които постигат ниски плазмени концентрации при ниски дози.

Равновесни системни нива се достигат на 7 до 14 ден след началото на лечението с форми с незабавно или контролирано освобождаване и фармакокинетиката не се променя при продължителна терапия.

Разпределение

Paroxetine екстензивно се разпределя в тъканите и фармакокинетичните калкулации показват, че само 1% от paroxetine в тялото остава в плазмата. Приблизително 95% от наличния paroxetine в терапевтични концентрации е свързан с плазмените протеини. Не е установена връзка между плазмените нива на paroxetine и клиничния ефект (нежелани реакции и ефикасност).

Преминаване в кърмата при хора и към фетуса при лабораторни животни е наблюдавано в малки количества.

Метаболизъм

Основните метаболити на paroxetine са полярни и конюгирани продукти на оксидиране и метилиране, които са неактивни. Поради относителна липса на фармакологична активност, не се очаква да допринасят за терапевтичния ефект на paroxetine.

Метаболизмът не повлиява селективното действие на paroxetine върху невроналното 5-HT захващане.

Елиминиране

Екскрецията на paroxetine в непроменена форма чрез урината е под 2% от дозата, докато на метаболитите е около 64% от дозата. Около 36% от дозата се екскретира с фекалиите, вероятно чрез жлъчката, от които непроменения paroxetine представлява 1% от дозата. Paroxetine се елиминира почти напълно чрез метаболизъм.

Екскрецията на метаболитите е двуфазно, първоначално е резултат от first-pass метаболизма и след това е контролирана от системното елиминиране на paroxetine. Елиминационният полуживот варира, обикновено е около 1 ден.

Пациенти в напреднала възраст и пациенти с нарушения на бъбречната и чернодробна функция

Повишена плазмена концентрация на paroxetine се наблюдава при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с тежки бъбречни или чернодробни нарушения, но диапазона на плазмената концентрация се застъпва с този при здрави възрастни субекти.

5.3. Предклинични данни за безопасност:

Токсикологични проучвания са били проведени при rhesus маймуни и плъхове албиноси; при двата вида метаболизмът е подобен на този описан при хора. При липофилни амини, вкл. трициклични антидепресанти, е наблюдавана фосфолипидоза при плъхове. Фосфолипидоза не е наблюдавана при примати при проучвания до 1 година при дози 6 пъти по-високи от препоръчителния диапазон на клинични дози.

Карциногенност: при двугодишни проучвания, проведени с мишки и плъхове, paroxetine не е показал туморогенен ефект.

Генотоксичност: не е наблюдавана генотоксичност при *in vitro* и *in vivo* проучвания.

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове са показали, че paroxetine повлиява мъжката и женска фертилност. При плъхове е наблюдавана повишена смъртност на потомството и забавена осификация. Последните ефекти са вероятно свързани с токсичност при майката и не се приемат за директен ефект върху фетуса/новороденото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ:

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ТЕХНИТЕ КОЛИЧЕСТВА:

Microcrystalline cellulose

Mannitol

Copovidone

Sodium starch glycollate (Type A)

Magnesium stearate

Hypromellose 5 cps

Talc, micronized

Colloidal silicon dioxide

Titanium dioxide (E171)

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ:

Не са известни.

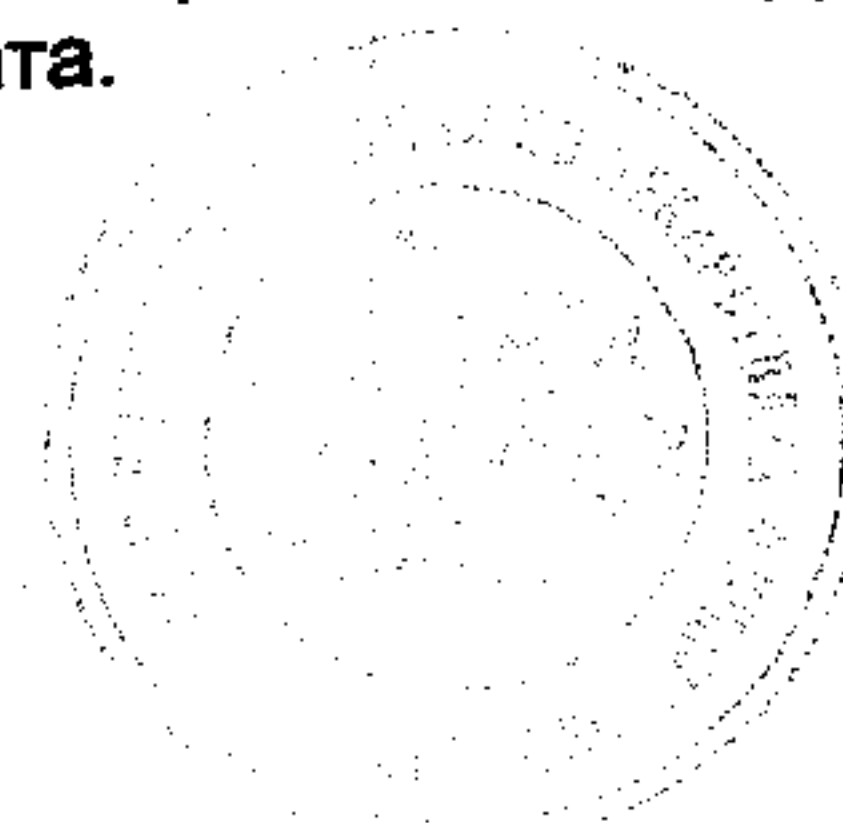
6.3. СРОК НА ГОДНОСТ:

Срокът на годност на препарата е 3 години от датата на производство. Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ:

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!



6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА:

Блистери от Al/PVC,
Опаковки, съдържащи 20, 30, 50, 100 филмирани таблетки.

6.6. Инструкции за употреба:

Няма специални инструкции за употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Hexal AG
Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Германия
Tel.: 0049 8024/908-0, Fax: 0049 8024/908 1290

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА

Paroxetine HEXAL 20 mg – 20060151
Paroxetine HEXAL 40 mg – 20060150

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ:

03.04.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА:

Януари 2008

