

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PAROXAT 20 mg film-coated tablets
ПАРОКСАТ 20 mg филмиранi таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ.....	11-ЧЧ24, АА-03.09
Одобрено: 30/27.01.09	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа активно вещество пароксетинов хидрохлорид хемихидрат (paroxetine hydrochloride hemihydrate), еквивалентно на 20 mg пароксетин (paroxetine).
За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, овални таблетки с делителна черта от едната страна. Делителната черта позволява таблетката да се разделя на две равни половини при необходимост.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

За лечение на:

- Голям депресивен епизод
- Обсесивно-компултивно 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

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. В общия случай подобрене в състоянието на пациентите започва 1 седмица след началото на приема, но то 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 20 mg, могат да подобрят състоянието си при постепенно увеличаване на дозата с 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 - най-малко 6 месеца, за да се осигури отзвучаване на симптомите.

ОБСЕСИВНО-КОМПУЛТИВНО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Пациентите трябва да започнат с 20 mg и дозата може да бъде постепенно увеличавана с 10 mg към препоръчителната доза. В случаи че след неколоседмичен прием на препоръчителната доза отговорът е незадоволителен, съществува при някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата до максимална 60 mg дневно.



Пациентите с обсесивно-компултивно 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 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 неколкоседмичен прием на препоръчителната доза отговорът е нездадоволителен, 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 неколкоседмичен прием на препоръчителната доза отговорът е нездадоволителен, 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 неколкоседмичен прием на препоръчителната доза отговорът е нездадоволителен, 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 неколкоседмичен прием на препоръчителната доза отговорът е нездадоволителен, 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. Впоследствие, лекуващият лекар може да продължи намаляването на дозата, но по-постепенно.

Специални групи пациенти:

• Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст се наблюдава увеличаване на плазмената концентрация на пароксетин, но обхвата се при покрива 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 увеличения рисък от суицидно поведение и враждебност. В допълнение, при тези пациенти ефикасността на продукта в 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).

• Дета под 7-годишна възраст

Употребата на пароксетин при дета 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 ≤ 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 МАО инхибитори. При изключителни обстоятелства, линезолид (антибиотик, които е обратим, неселективен МАО 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:

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

Най-малко 1 седмица трябва да е времето между спиране на лечението с пароксетин и иницииране на терапия с какъвто и да е МАО 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. Лекарствени и други взаимодействия). 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 2 седмици след спиране на лечението с необратими инхибитори на МАО и най-малко 24 часа след спиране на лечението с обратими инхибитори на МАО. Увеличавнето 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).

Дета и подрастващи до 18 години

Пароксетин не е показан за употреба при дета 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 дета 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 дета и подрастващи, отнасящи се до растежа, съзряването, познавателното и поведенческо развитие.

Суициден риск/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията се свързва с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидни действия). Този риск съществува докато не е постигната значителна ремисия. Тък като е възможно да няма подобреие през първите няколко седмици или за по-голям период след започването на лечението, пациентите трябва внимателно да се наблюдават докато не се постигне ремисия.



подобрение. Опитът при терапия с антидепресанти показва, че суицидният риск може да се увеличи в ранните етапи на оздравяване.

Други психиатрични състояния, за които е предписан пароксетин, също могат да бъдат свързани с повишен риск от суицидни действия. В допълнение тези състояния могат да са коморбидни с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психиатрични заболявания са необходими същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство.

Рискът от суицидни мисли или суицидни опити при пациенти с данни за суицидно поведение в миналото и при такива, показващи значителна степен на суицидни идеи до започване на лечението е по-голям и те трябва се наблюдават внимателно по време на лечението. Мета анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни показва повишен риск от суицидно поведение при прием на антидепресанти, в сравнение с плацебо, при пациенти на възраст под 25 години (вж. също точка 5.1).

Строго проследяване на пациентите, и главно на тези, които са изложени на повишен риск, трябва да съпътства лекарствената терапия, особено в ранните фази на лечението и след промяна на дозата. Пациентите, както и хората, които се грижат за тях, трябва да бъдат внимателни относно необходимостта от наблюдаване на евентуално влошаване на клиничното състояние и/или поява на суицидно поведение или суицидни мисли и необичайни промени в поведението и незабавно да потърсят съвета на лекар при наличие на такива симптоми.

Акатизия/психомоторна възбуда

Употребата на пароксетин е свързана с развитие на акатизия, която се характеризира с вътрешно чувство за беспокойство и психомоторна възбуда с невъзможност за седене или стоеене 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 с група от симптоми като повишена температура, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи колебания в жизнените показатели, промени в менталния статус, включващи объркане, раздразнителност, прекалена възбуда, прогресираща 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 рисък 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, навлизящи 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 спрян 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 приложен 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 рисък 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 ехимозис и пурпурата, 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 рисък 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 трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, COX-2 инхибитори), както и при пациенти с анамнестични данни за кървене или състояние, обуславящо предразположение към кървене.

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 плацеbo. 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 беспокойство, гадене, трепер, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, сърцебиение, 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 най-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-HT 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, линезолид, селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин, литий и лекарства, съдържащи жъlt 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

Метаболизъмът и фармакокинетиката на пароксетин могат да се повлият 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, рифамицин, фенобарбитал, фенитоин) или с фозампренавир/ритонавир. Всяко последващото коригиране на дозата (при иницииране 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 трициклични антидепресанти (напр. кломипрамин, нортриптилин и дезипрамин), фенотиазинови невролептици (напр. перфеназин и тиоридазин, вж. точка 4.3. Противопоказания), рисперидон, атомоксетин, някои Тип Ic антиаритмични лекарства (напр. пропафенон и флекцианид) 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.

Алкохол

Както и при останалите психотропни лекарства, на пациентите трябва да бъде препоръчано 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 повищена 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 трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, COX-2 инхибитори). Необходимо е и повишено внимание при пациенти с анамнестични данни за нарушения в кръвосъсирването или със състояние, обуславящо предразположение към кървене.

4.6. Бременност и кърмене

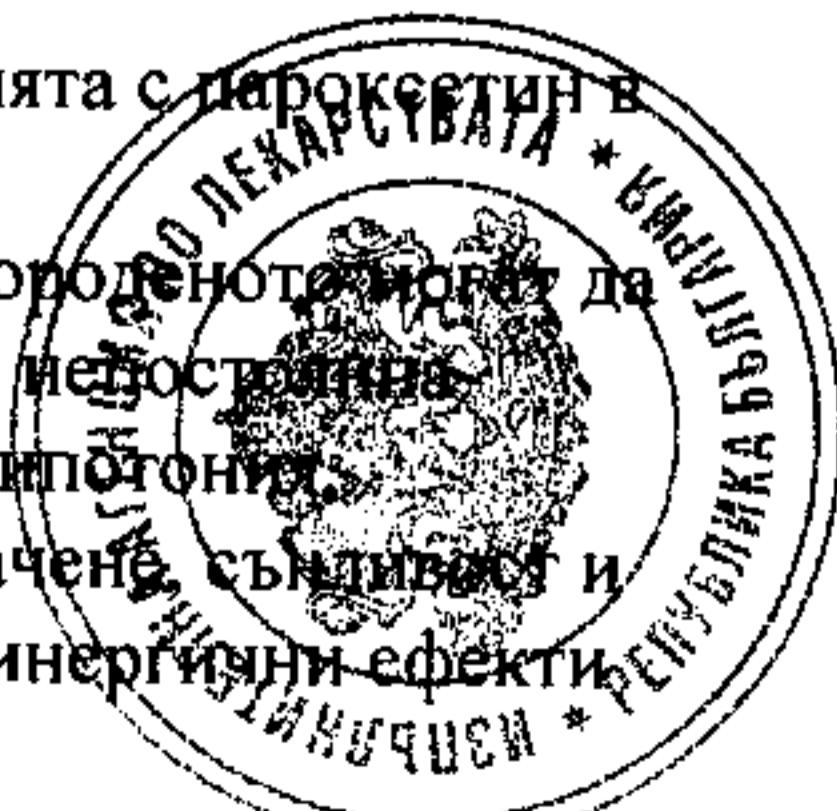
Бременност

Някои епидемиологични проучвания предполагат малък рисков повишаване на сърдечносъдовите малформации (напр. камерни главно и предсърдно-преградни дефекти), свързани с употребата на пароксетин по време на първия триместър. Механизмът е неизвестен. Данните предполагат, че рисът 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. Наличните данни не предполагат повишаване на общия брой вродени малформации.

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, трепор, уплаха, раздразнителност, летаргичност, постоянно плаче, сънливост и трудности при заспиването. Тези симптоми биха могли да се дължат на серотонинергични-ефекти * РИУЧЕНИКА ВЪЛНА*



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 недоловима (< 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 сувреждане 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 системо-органска 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).

Неизвестна честота: суицидни мисли и суицидно поведение.

Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са докладвани по време на лечение с пароксетин или скоро след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

Тези симптоми могат да се дължат на основното заболяване.

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, трепор, главоболие.

Нечести: екстрапирамидни нарушения.



Редки: гърчове.

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

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 виддане.

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

Много редки: остра глаукома.

Нарушения на ухoto 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, гръден и медиастинални нарушения

Чести: прозяване.

Стомашно-чревни нарушения 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.

Нечести: кожни обриви, пруритус.

Много редки: фоточувствителни реакции.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: 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: артрактура, 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.

Нечести: възбуда, гадене, трепор, 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 беспокойство, гадене, трепор, 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 2 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 обсесивно-компултивно 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, трепор, 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 лечението с пароксетин, с честота поне 2% от пациентите и проявили се в поне 2 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 признания

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 изпразнен стомах можат да бъдат приложени 20 до 30 g активен въглен на всеки 4 до 6 часа през първите 24 часа след предозирането.



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. ATC код: N06A B05

Механизъм на действие

Пароксетин е мощен и селективен инхибитор на поемането на 5-хидрокситриптамин (5-HT, серотонин) и неговото антидепресивно действие и ефикасност при лечение на обсесивно-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-HT 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 показвали само слаби антихолинергични свойства.

Във връзка с това селективно действие, *in vitro* проучванията са показвали, че за разлика от трицикличните антидепресанти, пароксетин има малък афинитет към алфа1-, алфа2- и бета-адренорецепторите, допамин (D2), 5-HT1подобни, 5-HT2 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-HT, пароксетин причинява симптоми на свръх 5-HT рецепторна стимулация, когато е даван на животни, предварително приелиmonoаминооксидазни (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-HT. Активиращите свойства по същността си не са "амфетаминоподобни".

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.

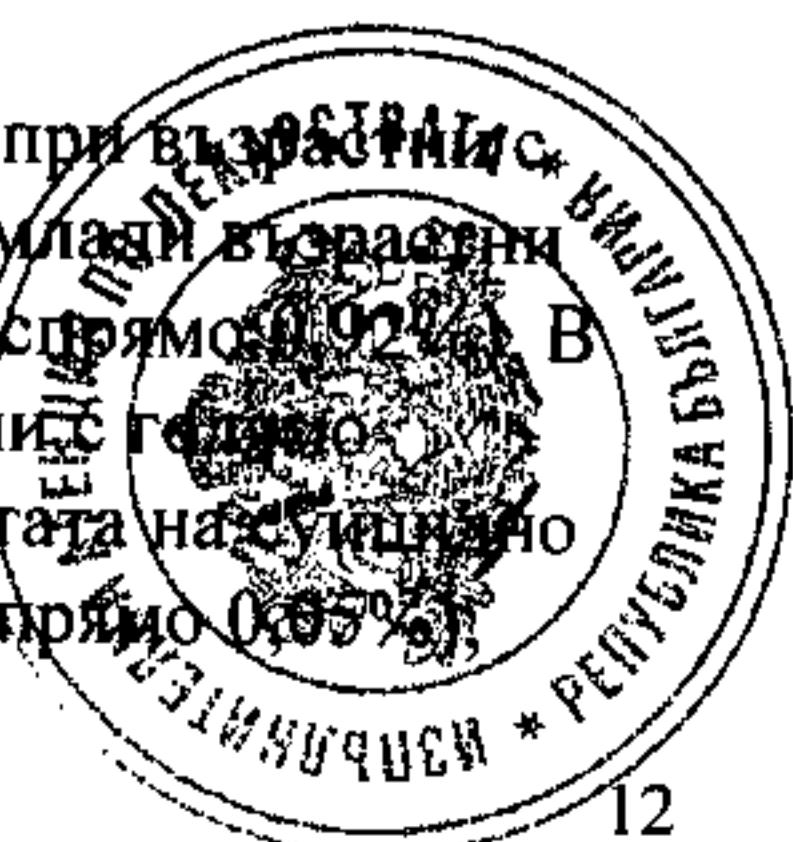
При лечение на депресивни разстройства, пароксетин показва ефикасност, сравнима с тази на стандартните антидепресанти.

Съществуват също някои доказателства, според които пароксетин може да има терапевтичен ефект при пациенти, които не са получили подобрене 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 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 генетична 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 препоръчелните. 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-седично 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 обсесивно-компултивно 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 кръвообращение 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.

Метаболизъмът не повлиява селективното действие на пароксетин върху посредниките SERT 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 жълчката, 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 полуживот 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 1 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 показвали, че пароксетин повлиява мъжката и женска fertилност. 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.

филмово 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

Пароксет 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

Софарма АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030653

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първа регистрация в България: 17.10.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2008 г.

