

**ИАЛ
ОДОБРЕНО!**

ДАТА...16.04.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пароксетин Тева 20 mg филмирани таблетки

Пароксетин Тева 30 mg филмирани таблетки

Paroxetine Teva 20 mg Film-coated tablets

Paroxetine Teva 30 mg Film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

20 mg

Всяка таблетка съдържа 20 mg пароксетин (като пароксетинов хидрохлорид хемихидрат) (*paroxetine*)

Всяка таблетка съдържа 30 mg пароксетин (като пароксетинов хидрохлорид хемихидрат) (*paroxetine*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

20 mg

Бяла до почти бяла, кръгла, двойно изпъкнала филмирана таблетка с гравирани надпис "20" и с делителна черта от едната страна и с "РХ" от другата. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

30 mg

Бяла до почти бяла кръгла, двойно изпъкнала филмирана таблетка с гравирани надпис "30" и делителна черта от едната страна и "РХ" от другата. Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на:

- големи депресивни епизоди.
- обесивно-компулсивно разстройство.
- паническо разстройство с или без агорафобия.
- социално тревожно разстройство / социална фобия.
- генерализирано тревожно разстройство.
- пост-травматично стресово разстройство

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се пароксетин да се прилага веднъж дневно, сутрин, с храна. По-добре е таблетката да се преглъща цяла, вместо да се дъвче.



Голям депресивен епизод

Препоръчаната доза е 20 mg дневно. Като цяло подобрението при пациентите започва след една седмица, но може да стане видимо едва през втората седмица от терапията.

Както при всички лекарствени продукти с антидепресивен ефект, дозата трябва да се преразгледа и адаптира, ако се налага, в рамките на 3 до 4 седмици от началото на терапията и след това да се определи като клинично подходяща. При някои пациенти с недостатъчен отговор на 20 mg може да се наложи постепенно покачване на дозата с по 10 mg дневно до максимална доза от 50 mg, съобразно отговорът на пациента.

Пациенти с депресия трябва да бъдат лекувани за достатъчен период от време, поне 6 месеца, за да е сигурно, че те са асимптомни.

Обсесивно-компулсивно разстройство

Препоръчаната доза е 40 mg дневно. Пациентите трябва да започнат с 20 mg дневно и дозата да се повишава постепенно с по 10 mg към препоръчаната доза. Ако след няколко седмици лечение с препоръчаната доза се наблюдава незадоволителен отговор, някои пациенти може да се подобрят с постепенното повишаване на дозата им до максималната от 60 mg дневно.

Пациенти с ОКР трябва да бъдат лекувани достатъчен период от време, за да е сигурно че са асимптомни. Този период може да бъде няколко месеца или по-дълго. (вж. т.5.1).

Паническо разстройство

Препоръчаната доза е 40 mg дневно. Пациентите трябва да започнат с 10 mg дневно и дозата постепенно да се повишава с по 10 mg, към препоръчаната доза според отговора на пациента. За да се минимизира потенциалното влошаване на паническата симптоматика, което се наблюдава в началото на лечението на това заболяване, се препоръчва по-ниска начална стартова доза. Ако след няколко седмици лечение с препоръчаната доза се наблюдава недостатъчен терапевтичен отговор състоянието на някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата им до максималната от 60 mg дневно.

Пациенти с паническо разстройство трябва да се лекуват достатъчен период от време за да е сигурно, че те са асимптомни. Периодът може да бъде няколко месеца и дори по-дълъг (вж. т.5.1).

Социално тревожно разстройство / социална фобия

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмици лечение с препоръчаната доза се наблюдава незадоволителен отговор, някои пациенти може да получат подобрение от постепенното повишаване на дозата с по 10 mg до максималната от 50 mg дневно.

Продължителната употреба трябва редовно да бъде оценявана. (вж. т.5.1).

Генерализирано тревожно разстройство

Препоръчаната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмици лечение с препоръчаната доза се наблюдава незадоволителен отговор някои пациенти може да получат подобрение от постепенното повишаване на дозата с по 10 mg до максималната от 50 mg дневно. Продължителната употреба трябва редовно да бъде оценявана. (вж. т.5.1).

Пост-травматично стресово разстройство

Препоръчаната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмично лечение с препоръчаната доза наблюдаваният отговор е недостатъчен някои пациенти може да получат подобрение от постепенно повишаване на дозата с по 10 mg дневно до максимална доза от 50 mg дневно. Продължителната употреба трябва да бъде редовно оценявана (вж. т.5.1).

Обща информация

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на пароксетин

Внезапното прекратяване трябва да бъде избягвано (вж. т.4.4 и 4.8). Режимът на намаляване на дозата, използван при клинични изпитвания включва понижаване на дневната доза с 10 mg на интервали от една седмица. Ако след понижаване на дозата или прекратяване на лечението възникнат симптоми на отнемане, може да се обсъди подновяване на лечението.



преди това доза. В следствие лекарят може да продължи понижаването на дозата, но постепенно.

Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст е възможно да се наблюдават повишени плазмени концентрации на пароксетин, но диапазона на концентрациите се припокрива с този, наблюдаван при по-млади субекти. Дозирането трябва да започне със стартовата доза за възрастни пациенти. Повишаване на дозата е подходящо при някои пациенти, но максималната доза не трябва да надхвърля 40 mg дневно.

Деца и юноши (7-17 години включително)

Пароксетин не трябва да се използва за лечение на деца и юноши, тъй като контролираните клинични изпитвания показаха, че пароксетин се асоциира с повишен риск от суицидно поведение и враждебност. В допълнение, при тези изпитвания ефикасността на продукта в тази възрастова група не е потвърдена в достатъчна степен (вж. т.4.4 и т. 4.8).

Деца под 7 годишна възраст

Липсва опит от употребата на пароксетин при деца под 7 годишна възраст. Пароксетин не трябва да се използва, тъй като безопасността и ефикасността при тази възрастова група не са установени.

Пациенти с бъбречно/чернодробно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min) или такива с чернодробно увреждане се наблюдават повишени плазмени концентрации на пароксетин. Затова дозата трябва да бъде ограничена до най-ниската в дозовия интервал.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към пароксетин или към някое от помощните вещества.

Пароксетин е противопоказан в комбинация с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO). При извънредни обстоятелства линезолид (антибиотик, който е обратим неселективен MAO инхибитор) може да бъде прилаган в комбинация с пароксетин, при условие, че са налице възможности за непрекъснато наблюдение за симптоми на серотонинов синдром и мониториране на артериалното налягане (вж. т.4.5). Лечението с пароксетин може да започне:

- две седмици след прекратяване на необратими инхибитори на MAO, или
- поне 24 часа след прекратяване на обратими инхибитори на MAO (напр. моклобемид, линезолид).

Трябва да мине поне една седмица между прекратяване на пароксетина и започване на терапия с друг MAO инхибитор.

Пароксетин не трябва да се използва в комбинация с тиоридазин, тъй като подобно на други вещества, които инхибират чернодробния ензим CYP450 2D6, пароксетинът може да повиши плазмените нива на тиоридазина (вж. т. 4.5). Самостоятелното приложение на тиоридазин може да доведе до удължаване на QT-интервала, с асоциирана тежка камерна аритмия, като torsades de pointes и внезапна смърт.

Пароксетин не трябва да се използва в комбинация с пимозид (вж. т. 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението с пароксетин трябва да бъде започнато внимателно най-малко две седмици след преустановяване на необратим MAO-инхибитор или 24 часа след прекратяване на обратим MAO-инхибитор. Дозата на пароксетин трябва да се повишава постепенно до достигане на оптимален отговор (вж. т. 4.3 и т.4.5).



Употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст

Пароксетин не трябва да се използва при лечението на деца и юноши под 18 годишна възраст. По време на клинични изпитвания при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, много често са били наблюдавани суицидно поведение (суицидни опити и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) в сравнение с плацебо. Ако въз основа на клинична необходимост, въпреки всичко е взето решение за лечение, пациентът трябва да бъде внимателно мониториран за прояви на суицидна симптоматика. Освен това липсват дългосрочни данни за безопасност при юноши по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Суицидни опити/мисли или клинично влошаване

Депресията се асоциира с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и суициди (опити за самоубийство). Този риск персистира до установяване на значима ремисия. Тъй като през първите няколко или повече седмици от лечението може да не се появи подобрене, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до появата му. Като цяло клиничният опит показва, че рискът от суициди може да се повиши в ранните етапи от възстановяването.

Пароксетин се предписва и за други психиатрични състояния, които може да бъдат свързани с повишен риск от суицидно-свързани събития. В допълнение, тези състояния може да съпътстват тежък депресивен епизод. Затова, когато се лекуват пациенти с други психиатрични нарушения трябва да се съблюдават същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с тежък депресивен епизод.

Известно е, че пациентите с анамнеза за опити за самоубийство или такива, показващи значителна степен на суицидни представи преди започване на лечението са с по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство, и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирано клинично изпитване на антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични нарушения показва повишен риск от суицидно поведение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти под 25 годишна възраст (вж. също т.5.1).

Акатизия / психомоторна възбуда

Употребата на пароксетин е свързана с развитие на акатизия, която се характеризира с вътрешно усещане за безпокойство и психомоторна възбуда като невъзможност да се седи или стои на едно място, обикновено асоциирани със субективен дистрес. Това е най-вероятно да се появи през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми повишаването на дозата може да бъде вредно.

Серотонинов синдром / невролептичен малигнен синдром

В редки случаи във връзка с лечение с пароксетин, главно даван в комбинация с други серотонинергични и/или невролептични агенти може да се развие серотонинов синдром или симптоми, наподобяващи на невролептичен малигнен синдром. Тъй като тези синдроми може да доведат до потенциално живото-застрашаващи състояния, при подобни събития (характеризирани се с група симптоми като хипертермия, ригидност, миоклонични гърчове, нестабилност на вегетативната нервна система с възможно бързо колебание на жизнените показатели, промени в психичния статус, включително объркване, раздразнителност, крайна възбуда, прогресираща до делириум и кома) лечението с пароксетин трябва да бъде преустановено и да се започне симптоматична поддържаща терапия. Пароксетин не трябва да се употребява в комбинация с прекурсори на серотонина (като L-триптофан, окситриптан), поради рискът от серотонинергичен синдром (вж. т.4.3 и т.4.5).

Мания



Както при всички антидепресанти, пароксетин трябва да се използва с внимание при пациенти с анамнеза за мания. Пароксетин трябва да бъде прекратен при всички пациенти, които преминават в манийна фаза.

Бъбречно / чернодробно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане или такива с чернодробно увреждане се препоръчва повишено внимание (вж. т. 4.2).

Диабет

При пациенти с диабет, лечението с SSRI може да промени гликемичния контрол. Може да се наложи адаптиране на дозата на инсулина и / или пероралните понижаващи кръвната захар продукти.

Епилепсия

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

Гърчове

Като цяло честотата на гърчовете е по-малко от 0,1% при пациентите, лекувани с пароксетин. Пароксетин трябва да бъде прекратен при всеки пациент, който получи гърч.

Електроконвулсивна терапия (ЕСТ)

Налице е ограничен клиничен опит от комбинираното приложение на пароксетин с ЕСТ.

Глаукома

Както и останалите SSRI, пароксетин може да предизвика мидриаза и трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тясно-ъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Сърдечни състояния

При пациенти със заболявания на сърцето трябва да се съблюдават обичайните предпазни мерки.

Хипонатриемия

Хипонатриемия се съобщава рядко, главно при пациенти в старческа възраст. При пациенти с риск от развитие на хипонатриемия, напр. такива със съпътстваща терапия и цироза трябва да се наблюдават внимателно. Хипонатриемията като цяло е обратима при прекратяване приложението на пароксетин.

Кръвоизливи

Има съобщения за поява на кожни кръвоизливи като екхимози и пурпура при SSRIs. Съобщавани са и други хеморагични прояви, като кървене от гастро-интестиналния тракт. Пациентите в старческа възраст са с повишен риск.

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които приемат SSRIs едновременно с перорални антикоагуланти, лекарства за които е известно, че повлияват тромбоцитната функция или други вещества, които може да повишат риска от кръвоизливи (напр. атипични антипсихотици, като клозапин, фенотиазин, повечето ТСА, ацетилсалицилова киселина, НСПВС, инхибитори на COX-2), както и при пациенти с анамнеза за хеморагични нарушения или състояния, за които е известно, че предразполагат към кръвоизливи.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на терапията с пароксетин

Симптомите на отнемане при прекратяване на терапията са чести, особено ако прекратяването е внезапно (вж.т.4.8). В клинични изпитвания, нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при прекратяване на лечението се появяват при 30% от пациентите, лекувани с пароксетин.



сравнение с 20% от пациентите с плацебо. Честотата на симптомите на отнемане не е същата като при продуктите, предизвикващи пристрастяване или зависимост.

Рискът от развитие на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително и продължителността и дозата на терапията и скоростта на намаляване на дозата.

Съобщавани са световъртеж, сетивни нарушения (включително парестезия, чувство като удар от ток, шум в ушите), нарушения на съня (включително интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене, тремор, объркване, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Като цяло тези симптоми са леки до умерено тежки, но при някои пациенти може да са много тежки. Те обикновено се появяват през първите няколко дни след прекратяване на терапията, но има много редки съобщения за такива симптоми при пациенти, които непреднамерено са пропуснали доза. Като цяло тези симптоми са самоограничаващи се и изчезват в рамките на 2 седмици, макар че при някои хора те може да са продължителни (2 -3 месеца или повече). Затова се препоръчва лечението с пароксетин да се прекратява постепенно, за период от няколко седмици или месеци, съобразно нуждите на пациента (виж "Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на пароксетин", т.4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Серотонинергични вещества

Както и при другите SSRI, едновременното прилагане със серотонинергични вещества може да доведе до ефекти, асоциирани с 5-HT (серотонинов синдром: вж. т. 4.4).

Когато серотонинергични вещества (такива като L-триптофан, триптани, трамадол, линезолид, SSRIs, литий и препарати на жълт кантарион - *Hypericum perforatum*) се комбинират с пароксетин се изисква повишено внимание и непосредствено клинично наблюдение.

Едновременната употреба на пароксетин и MAO-инхибитори е противопоказана, поради риск от серотонинов синдром (вж. т.4.3).

Пимозид

В проучване с еднократна ниска доза пимозид (2 mg), приложена едновременно с 60 mg пароксетин е демонстрирано средно 2,5-кратно повишаване на нивата на пимозид. Това може да бъде обяснено с известните свойства на пароксетин да инхибира CYP2D6. Поради малката терапевтична ширина на пимозид и неговата способност да удължава QT-интервала, едновременната употреба на пимозид и пароксетин е противопоказана (вж. т.4.3).

Лекарства-метаболизиращи ензими

Метаболизмът и фармакокинетиката на пароксетин могат да бъдат повлияни от индукцията или инхибирането на лекарства-метаболизиращите ензими. Когато пароксетин се прилага едновременно с лекарство, за което е известно че инхибира лекарства-метаболизиращите ензими, трябва да се обсъди даването на пароксетин в ниската част от дозовия интервал. Счита се, че не е необходимо начално адаптиране на дозата, когато се прилага едновременно с известни индуктори на лекарства-метаболизиращи ензими (напр. карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин) или с фозампренавир / ритонавир. Всяка промяна в дозата на пароксетин (преди започване или след прекратяване на ензимен индуктор) трябва да се прави зависимост от клиничния ефект (поносимост и ефикасност).

Фозампренавир/ритонавир

Едновременното прилагане на фозампренавир/ритонавир 700/100 mg два пъти дневно с пароксетин 20 mg дневно при здрави доброволци в продължение на 10 дни значително понижава плазмените нива на пароксетин с приблизително 55%. Плазмените нива на фозампренавир/ритонавир по време на едновременното прилагане с пароксетин бяха подобни на референтните стойности от други проучвания, което показва, че пароксетин няма значим ефект върху метаболизма на фозампренавир/ритонавир. Няма данни за ефектите от продължително прилагане на пароксетин и фозампренавир/ритонавир, повече от 10 дни.



Проциклидин

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

Антиконвулсанти: карбамазепин, фенитоин, натриев валпроат

Едновременното прилагане изглежда не показва ефект върху фармакокинетичния и фармакодинамичния профил при пациенти с епилепсия.

CYP2D6 инхибиторна активност на пароксетин

Както и останалите антидепресанти, включително други SSRI, пароксетин инхибира чернодробния цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибирането на CYP2D6 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на едновременно прилаганите вещества, метаболизирани от този ензим. Те включват някои трициклически антидепресанти (напр. кломипрамин, нортриптилин и десипрамин), фенотиазинови невролептици (напр. перфеназин и тиоридазин, вж. т. 4.3), рисперидон, атомоксетин, някои антиаритмици от клас Ic (напр. пропафенон и флекаинид) и метопролол. Употребата на пароксетин в комбинация с метопролол не се препоръчва, когато втория се дава за сърдечна недостатъчност, поради малката терапевтична ширина на метопролол при тази индикация.

Алкохол

Както и при останалите психотропни лекарства, пациентите трябва да се съветват да избягват алкохол, докато приемат пароксетин.

Орални антикоагуланти

Между пароксетин и орални антикоагуланти може да настъпят фармакодинамични взаимодействия. Едновременното прилагане на пароксетин и орални антикоагуланти може да доведе до повишаване на антикоагулантната активност и риск от кръвоизливи. Затова при пациенти, лекувани с орални антикоагуланти пароксетин трябва да се прилага с повишено внимание (вж. т.4.4).

НСПВС, ацетилсалицилова киселина и други антитромбоцитни лекарства

Между пароксетин и НСПВС/ацетилсалицилова киселина може да настъпят фармакодинамични взаимодействия. Едновременното прилагане на пароксетин и НСПВС/ацетилсалицилова киселина може да доведе до повишен риск от кръвоизливи (вж. т.4.4).

При пациенти, приемащи SSRI едновременно с орални антикоагуланти, лекарства, за които е известно че може да повлияят тромبوцитните функции или да повишат риска от кръвоизлив (напр. атипични антипсихотици като клозапин, фенотиазини, повечето ТСА, ацетилсалицилова киселина, НСПВС, инхибитори на COX-2), както и при пациенти с анамнеза за хеморагична диатеза или състояния, които предразполагат към кръвоизливи, се препоръчва повишено внимание.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няколко епидемиологични проучвания подсказват леко повишен риск от сърдечносъдови малформации (напр. дефекти на междукамерната (главно) и междупредсърдната преграда), свързан с употребата на пароксетин по време на първия триместър. Механизмът не е известен. Данните показват, че рискът от раждането на дете със сърдечносъдов дефект след употребата на пароксетин от майката е по-малък от 2/100, в сравнение с очакваната честота за всякакви дефекти приблизително 1/100 за общата популация. Наличните данни не подсказват повишаване на общата честота на вродените малформации.



Пароксетин трябва да се използва по време на бременност, само при наличие на строги показания. Необходимо е лекуващия лекар да прецени възможностите за алтернативно лечение при жени, които са бременни или планират да забременеят. Внезапно прекъсване на лечението трябва да се избягва по време на бременност (виж "Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на пароксетин", т.4.2).

Новородените трябва да се наблюдават, ако приемът на пароксетин от майката продължи до по-късен етап от бременността и особено по време на третия триместър.

След употреба от майката на пароксетин на по-късен етап от бременността, при новороденото може да настъпят следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, температурна нестабилност, затруднения в храненето, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, страхливост, раздразнителност, летаргия, непрекъснат плач, сомнолентност и трудно заспиване. Тези симптоми биха могли да се дължат на серотонинергични ефекти или симптоми на отнемане. В голяма част от случаите усложненията настъпват непосредствено или скоро (< 24 часа) след раждането.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, но без вредни ефекти по отношение на бременността, ембрио-феталното развитие, раждането и пост-наталното развитие (вж. т.5.3).

Кърмене

В кърмата се екскретират малки количества пароксетин. В публикувани проучвания, серумните концентрации при кърмени деца са неоткриваеми (< 2 ng/ml) или много ниски (< 4 ng/ml). При тях не са наблюдавани лекарствени реакции. Тъй като не се очакват ефекти, кърменето може да се обсъди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пароксетин не повлиява или повлиява много слабо способността за шофиране и работа с машини.

Клиничният опит показва, че лечението с пароксетин не е свързано с увреждане на когнитивната или психомоторна функция. Все пак, както при всички психоактивни вещества пациентите трябва да бъдат предупредени да внимават при управление на автомобил и работа с машини.

Въпреки че пароксетин не увеличава нарушенията на умствените и двигателни умения, предизвикани от алкохол, едновременната употреба на пароксетин и алкохол не се препоръчва.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Някои от нежеланите лекарствени реакции, описани по-долу може да намалееят по интензивност и честота с продължаване на терапията и като цяло не водят до прекъсване на лечението. Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу по системо-органна класификация и честота. Честотата се определя като много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде изчислена от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: абнормно кървене, главно по кожата и лигавиците (предимно екхимози)

Много редки: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Много редки: алергична реакция (включително уртикария и ангиоедем)

Ендокринни нарушения

Много редки: синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон



Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишаване нивата на холестерола, намален апетит

Редки: хипонатриемия

Хипонатриемията се съобщава предимно при пациенти в старческа възраст и понякога се дължи на синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон.

Психични нарушения

Чести: сомнолентност, безсъние, възбуда

Нечести: объркване, халюцинации

Редки: манийни реакции, тревожност, деперсонализация, панически атаки, акатизия (вж. т.4.4).

Тези симптоми може да се дължат и на придружаващо заболяване.

С неизвестна честота: суицидни идеи, суицидно поведение

случаите на суицидни идеи и суицидно поведение се съобщават по време на терапията с пароксетин или рано след прекратяване на лечението (вж. т.4.4).

Нарушения на нервната система

Чести: световъртеж, тремор, главоболие

Нечести: екстрапирамидни нарушения

Редки: конвулсии

Много редки: серотонинов синдром (симптомите може да включват възбуда, объркване, диафореза, халюцинации, хиперрефлексия, миоклонус, студени тръпки, тахикардия и тремор)

При пациенти с придружаващи двигателни нарушения или които използват невroleптици са получени съобщения за екстрапирамидни нарушения включително oro-фациална дистония.

Нарушения на окото

Чести: замъглено виждане

Нечести: мидриаза (вж. т.4.4)

Много редки: остра глаукома

Нарушения на ухото и лабиринта

Неизвестни: шум в ушите

Сърдечни нарушения

Нечести: синусова тахикардия

Редки: брадикардия

Съдови нарушения

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

Преходни промени в артериалното налягане се съобщават след лечение с пароксетин, обикновено при пациенти с предварително съществуваща хипертония или тревожност.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: прозяване

Нарушения на стомашно-чревния тракт

Много чести: гадене



Чести: констипация, диария, сухота в устата
Много редки: кървене от стомашно-чревния тракт

Хепато-билиарни нарушения

Редки: повишаване на чернодробните ензими
Много редки: чернодробни събития (като хепатит, понякога асоцииран с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност)
Има съобщения за повишаване на чернодробните ензими. Постмаркетингови съобщения за чернодробни събития (като хепатит, понякога асоцииран с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност) също са получавани много рядко. Ако повишените резултати от чернодробните функционални тестове персистират трябва да се обсъди прекратяване на пароксетин.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести: изпотяване
Нечести: кожни обриви, пруритус
Много редки: реакции на фоточувствителност

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: задръжка на урина, инконтиненция

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: сексуална дисфункция
Редки: хиперпролактинемия/галакторея
Много редки: приапизъм

Мускуло-скелетни нарушения

Редки: артралгия, миалгия

Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение

Чести: астения, повишаване на телесното тегло
Много редки: периферен оток

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсване лечението с пароксетин

Чести: световъртеж, сетивни нарушения, нарушения на съня, тревожност, главоболие
Нечести: възбуда, гадене, тремор, объркване, изпотяване, емоционална нестабилност, нарушения в зрението, диария, раздразнителност.
Прекратяването на пароксетин (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Често се съобщава за световъртеж и сетивни нарушения (включително парестезия, усещане за електрически ток и шум в ушите), нарушения на съня (включително интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене, тремор, объркване, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнително и зрителни нарушения.

Като цяло тези събития са леки до умерени по тежест и самоограничаващи се, макар че при някои пациенти може да са тежки и/или продължителни. Затова се съветва, когато лечението с пароксетин повече не е необходимо, да се започне постепенно прекратяване на приема с намаляване на дозата (вж. 4.2 и т.4.4).

Нежелани лекарствени реакции от клинични изпитвания при деца

При краткосрочни (до 10-12 седмици) клинични изпитвания при деца и юноши, сред пациентите с пароксетин са наблюдавани следните нежелани реакции с честота поне 2% и поне два пъти по-често от колкото при плацебо: повишена честота на суицидно поведение



(включително опити за самоубийство и суицидни мисли), самонараняване и повишена враждебност. Суицидните мисли и суицидните опити са наблюдавани главно при клинични проучвания при юноши с тежък депресивен епизод. Повишена враждебност се появява главно при деца с obsесивно компулсивно разстройство, и по-специално при деца под 12 годишна възраст. Други нежелани събития, които се наблюдават по-често в групата с пароксетин в сравнение с плацебо са намален апетит, тремор, изпотяване, хиперкинезия, възбуда, емоционална лабилност (включително плач и флуктуации в настроението).

В изпитвания, които използват понижаващи режими, по време на намаляване на дозата или при прекратяване на пароксетина, с честота поне 2% от пациентите и степен поне два пъти по-висока от групата с плацебо са наблюдавани емоционална лабилност (включително плач, флуктуации в настроението, самонараняване, суицидни мисли и опити), нервност, световъртеж, гадене и коремни болки (вж. т.4.4).

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

От наличната информация за предозиране на пароксетин е доказана широка граница на безопасност. Опитът от предозиране на пароксетин показва, че като допълнение към симптомите, споменати в т.4.8, се съобщава и за повръщане, повишена температура и неконтролируеми мускулни контракции. Пациентите като цяло се възстановават без сериозни последици, дори когато са приели дози до 2000 mg еднократно. Понякога има съобщения за събития като кома и ЕКГ промени и много рядко с фатален изход, но обикновено когато пароксетин е приет с други психотропни вещества, с или без алкохол.

Лечение

Няма специфичен антидот.

Лечението трябва да включва общите мерки за лечение на предозиране с антидепресанти. Когато е възможно трябва да се направи изпразване на стомашното съдържимо чрез предизвикване на повръщане или стомашна промивка или и двете. След това може да се приложи 20 до 30 g активен въглен на всеки 4 до 6 часа по време на първите 24 часа след предозирането. Необходими са поддържащи грижи, често мониториране на показателите на жизнените функции и внимателно наблюдение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

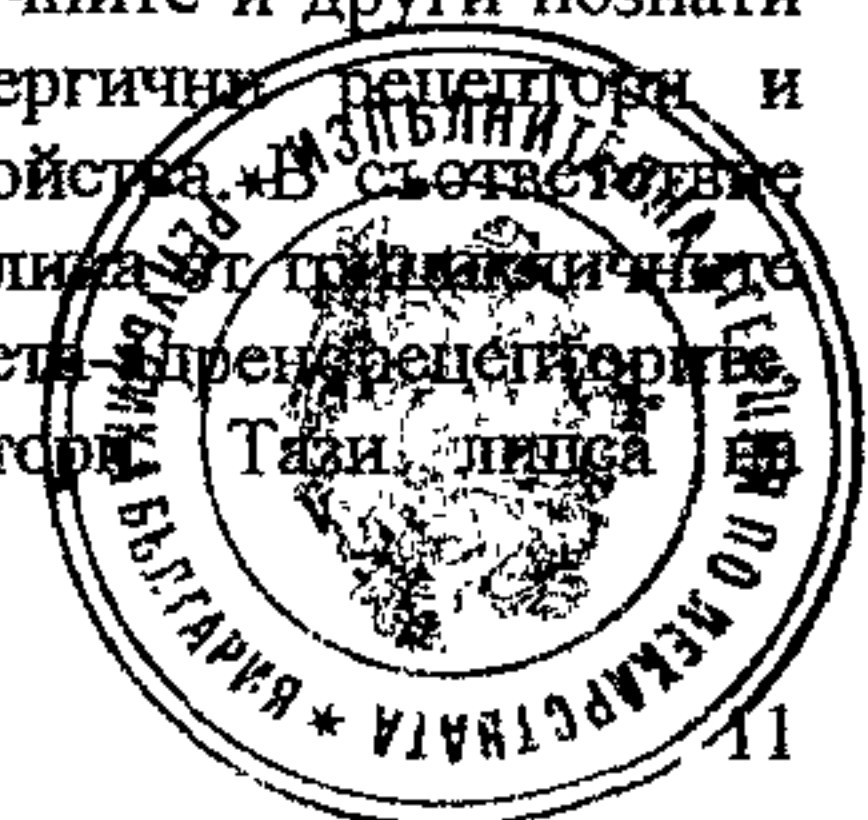
Фармакотерапевтична група: Антидепресанти – селективни инхибитори на серотониновото захващане

АТС код: N06A B05

Механизъм на действие

Пароксетин е мощен и селективен инхибитор на 5-хидрокситриптаминово захващане (5-НТ, серотонин) и неговото антидепресивно действие и ефикасност в лечението на obsесивно-компулсивното разстройство, социалното тревожно разстройство/социална фобия, генерализирано тревожно разстройство, пост-травматичното стресово разстройство и паническото разстройство се счита, че е свързано с неговото специфично инхибиране на 5-НТ захващане в мозъчните неврони.

Пароксетин химически не принадлежи към трицикличните, тетрацикличните и други познати антидепресанти. Има нисък афинитет към мускариновите хоринергични рецептори и проучванията при животни показват само слаби антихолинергични свойства. В съответствие със селективното му действие, *in vitro* проучванията показват, че за разлика от трицикличните антидепресанти, пароксетин има нисък афинитет към алфа₁, алфа₂ или бета-адренергичните рецептори, допамин (D₂), 5-НТ₁-подобни, 5-НТ₂ и хистаминови (H₁) рецептори. Тази липса



взаимодействие с пост-синаптичните рецептори *in vitro* е потвърдена от *in vivo* изпитвания, които демонстрират липса на депресивно действие върху ЦНС и хипотензивни свойства.

Фармакодинамични ефекти

Пароксетин не подтиска психомоторната функция и не потенцира депресивните ефекти на алкохола.

Както и другите селективни инхибитори на 5-НТ захващане, пароксетин предизвиква симптоми на прекомерна 5-НТ рецепторна стимулация когато е прилаган на животни преди даване на инхибитори на MAO или триптофан.

Проучвания на поведението и на EEG (ЕЕГ) показват, че в дози над тези, необходими за инхибиране на 5-НТ захващането пароксетин не притежава по-голяма активност. Активността му не е "амфетамин-подобна". Проучванията при животни показват, че пароксетин се понася добре от сърдечно-съдовата система. Пароксетин не предизвиква клинично значими промени в артериалното налягане, сърдечната честота и ЕКГ след прилагането му на здрави индивиди.

Проучванията показват, че за разлика от антидепресантите, които избират захващането на норадреналин, пароксетин има много по-изразена склонност да инхибира антихипертензивните ефекти на гуанетидина.

В лечението на депресивните разстройства пароксетин проявява сравнима със стандартните антидепресанти ефикасност. Освен това има доказателство, че пароксетин може да бъде полезен за пациенти, които не отговарят на стандартна терапия.

Сутрешната доза пароксетин няма неблагоприятни ефекти върху качеството или продължителността на съня.

Анализ на самоубийствата при възрастни

Специфичен анализ ефикасността на пароксетин при плацебо-контролирано изпитване при възрастни с психиатрични разстройства показва по-висока честота на суицидно поведение при по-младите пациенти (на възраст 18-24 години), лекувани с пароксетин, в сравнение с плацебо (2,19% спрямо 0,92%). В по-възрастната възрастова група не се наблюдава такова повишение на честотата. При възрастни с тежък депресивен епизод (всички възрастови групи) има повишаване на честотата на суицидно поведение при пациенти, лекувани с пароксетин, в сравнение с плацебо (0,32% спрямо 0,05%); всички събития са суицидни опити. Все пак, голямата част от тези опити с пароксетин (8 от 11) са при по-младите пациенти (вж. също т.4.4).

Доза-отговор

В изпитванията с фиксирана доза е налице плоска крива на съотношението доза-отговор, показваща предимство от гледна точка на ефикасност за използване на по-висока от препоръчаната доза. Все пак има някои клинични данни подсказващи, че максималното титриране на дозата може да бъде благотворно за някои пациенти.

Дългосрочна ефикасност

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при депресия е доказана в 52-седмично поддържащо изпитване с дизайн за превенция на рецидив: 12% от пациентите получаващи пароксетин (20-40 mg дневно) рецидивират, спрямо 28% от пациентите на плацебо.

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при лечение на obsесивно компулсивно разстройство е изследвана в три 24-седмични поддържащи изпитвания с дизайн за превенция на рецидив. Едно от трите изпитвания постига значима разлика в съотношението между рецидивиралите с пароксетин (38%) в сравнение с плацебо (59%).

Дългосрочната ефикасност на пароксетин в лечение на паническо разстройство е демонстрирана в 24-седмично поддържащо изпитване с дизайн за превенция на рецидив: 5% от пациентите на пароксетин (10-40 mg дневно) рецидивират, спрямо 30% от пациентите на плацебо. Това е подкрепено от 36-седмично поддържащо изпитване.

Дългосрочната ефикасност на пароксетин в лечението на социално тревожно разстройство, генерализирано тревожно разстройство и пост-травматично стресово разстройство не достатъчно доказана.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пароксетин се абсорбира добре след перорално приемане и претърпява метаболизъм при първо преминаване през черния дроб. Благодарение на това, количеството на пароксетин в системната циркулация е по-малко от това, което се абсорбира от гастро-интестиналния тракт. Частично насищане от ефекта на първо преминаване и редуциран плазмен клирънс настъпват когато се повиши натоварването на организма с по-висока единична доза или при многократни дози. Това води до непропорционално повишаване на плазмената концентрация на пароксетин и от това следва, че фармакокинетичните параметри не са постоянни, водещи до не-линейна кинетика. Все пак не-линейността като цяло е малка и се ограничава до тези хора, които имат ниски плазмени нива при ниски дози. Системните нива в стационарно състояние (*Steady-state*) се постигат за 7 до 14 дни след началото на лечението при използване на лекарствена форма с незабавно или контролирано освобождаване и фармакокинетиката изглежда не се променя по време на продължително лечение.

Разпределение

Пароксетин се разпределя широко в тъканите и фармакокинетичните изчисления показват, че само 1% от пароксетина в тялото остава в плазмата. Приблизително 95% от наличния пароксетин се свързва с плазмените белтъци в терапевтични концентрации. Не е установена корелация между плазмените концентрации на пароксетин и клиничния ефект (нежелани реакции и ефикасност).

Преминаването в кърмата при хора и във фетуса при лабораторни животни е в малки количества.

Метаболизъм

Главните метаболити на пароксетин са конюгирани продукти на оксидацията и метилирането, които са очистват лесно. От гледна точка на тяхната относителна липса на фармакологична активност, най-невероятно те допринасят за терапевтичните ефекти на пароксетина.

Метаболизмът не компрометира селективното действие на пароксетина върху невронното захващане на 5-НТ.

Елиминиране

Уринната екскреция на непроменен пароксетин като цяло е по-малко от 2% от дозата, докато тази на метаболитите е около 64% от дозата. Около 36% от дозата се екскретира във фецеса, вероятно чрез жлъчката, от които непроменения пароксетин представлява по-малко от 1% от дозата. Така пароксетин се елиминира почти напълно чрез метаболизъм.

Метаболитната екскреция е двуфазна, първоначално резултат от метаболизма на първо преминаване и впоследствие контролирано от системна елиминация на пароксетин.

Елиминационният полуживот е вариabilен, но като цяло е около 1 ден.

Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст и с бъбречно/чернодробно увреждане

При пациенти в старческа възраст и при тези с тежко бъбречно или с чернодробно увреждане се наблюдават повишени плазмени концентрации на пароксетин, но диапазона на плазмените концентрации се припокрива с този при здрави възрастни индивиди.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Токсикологичните проучвания са проведени при резус-маймуни и плъхове албиноси; и при двете групи животни метаболитният път е подобен на описания при хора. Както се очаква при липофилните амини, включително трицикличните антидепресанти, при плъхове се установи фосфолипидоза. При проучвания с примати с продължителност до 1 година в дози, които бяха 6 пъти по-високи от препоръчания интервал на клинични дози не се наблюдава фосфолипидоза.

Карциногенеза

В двегодишни проучвания, проведени при мишки и плъхове, пароксетин няма туморогенен ефект.

Генотоксичност

Генотоксичност не беше наблюдавана в набор от *in vitro* и *in vivo* тестове.

Изпитванията за репродуктивна токсичност при плъхове показват, че пароксетин повлиява мъжкия и женския фертилитет. При плъхове е наблюдавана повишена смъртност на новородените и забавена осификация. По-късните ефекти вероятно са свързани с майчина токсичност и не се приемат за директни ефекти върху плода/новороденото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина

Двуосновен калциев фосфат, безводен
Повидон К30
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат

Филмова обвивка

Титанов диоксид (E171)
Метилцелулоза
Макрогол 400
Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачни PVC/PVdC алуминиеви блистери.

Бели матови PVC/PVdC алуминиеви блистери.

20 mg:

Блистери в картонени кутии, съдържащи: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84 или 100 филмирани таблетки.

30 mg:

Блистери в картонени кутии, съдържащи: 28, 30, 56, или 84 филмирани таблетки.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н.В. Гогол № 15, ет. 1
1124 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2008

