

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**1. IME ZDRAVILA**

Paroksetin Aurobindo 20 mg filmsko obložene tablete
Paroksetin Aurobindo 30 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg paroksetina (kot paroksetinijev klorid hemihidrat).
Pomožne snovi: brezvodna laktoza 9,5 mg/filmsko obloženo tableto.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg paroksetina (kot paroksetinijev klorid hemihidrat).
Pomožne snovi: brezvodna laktoza 14,25 mg/filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

20 mg:

Filmsko obložene bikonveksne bele tablete v obliki kapsul z vtisom '56' na eni in 'C' z globoko razdelilno zarezo na drugi strani.

Filmsko obloženo tableto lahko razdelimo na dve enaki polovici.

30 mg:

Filmsko obložene bikonveksne modre tablete v obliki kapsul z vtisom 'F' na eni in '12' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI**4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje

- velike depresivne epizode.
- obsesivno-kompulzivne motnje (OKM).
- panične motnje z agorafobijo ali brez nje.
- socialne anksiozne motnje/socialne fobije.
- generalizirane anksiozne motnje.
- posttravmatske stresne motnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočljivo je, da bolniki paroksetin jemljejo enkrat na dan in sicer zjutraj s hrano.
Filmsko obloženo tableto morajo pogoltniti celo in je ne žvečiti.

Velike depresivne epizode

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Na splošno lahko izboljšanje opazimo že po enem tednu, vendar pa je izboljšanje lahko vidno šele po drugem tednu jemanja zdravila.

V 3 - 4 tednih po začetku zdravljenja moramo, kot pri vseh antidepresivih, odmerjanje oceniti in po potrebi odmerke prilagoditi, kasneje pa mora biti odmerjanje v skladu s presojo kliničnega stanja. Pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odzivom na zdravljenje z 20 mg odmerkom, lahko v skladu z bolnikovim odzivom odmerek postopno povečujemo za 10 mg, vendar do največ 50 mg na dan.

Bolnike z depresijo moramo zdraviti vsaj 6 mesecev, da bodo zanesljivo brez simptomov.

Obsesivno-kompulzivna motnja (OKM)

Priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Bolniki morajo zdravljenje pričeti z odmerkom 20 mg na dan, odmerek lahko postopno povečujemo za 10 mg do priporočenega odmerka. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazimo zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi postopno povečevanje odmerka do največ 60 mg na dan.

Bolnike z obsesivno-kompulzivno motnjo moramo zdraviti dovolj dolgo, da bodo zanesljivo brez simptomov. Zdravljenje lahko traja nekaj mesecev ali celo dlje (glejte poglavje 5.1).

Panična motnja

Priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Zdravljenje začnemo z odmerkom 10 mg na dan, odmerek pa v skladu z bolnikovim odzivom postopno povečujemo za 10 mg do priporočenega odmerka. Nizek začetni odmerek priporočamo zato, da bi omejili morebitno poslabšanje panične simptomatike za katero je znano, da se pojavi v zgodnjem obdobju zdravljenja. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazimo zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi postopno povečevanje odmerka do največ 60 mg na dan.

Bolnike s panično motnjo moramo zdraviti dovolj dolgo, da bodo zanesljivo brez simptomov. Zdravljenje lahko traja nekaj mesecev ali celo dlje (glejte poglavje 5.1).

Socialna anksiozna motnja/socialna fobija

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazimo zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi postopno povečevanje odmerka po 10 mg do največ 50 mg na dan. Dolgotrajno zdravljenje je potrebno redno ocenjevati (glejte poglavje 5.1).

Generalizirana anksiozna motnja

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazimo zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi postopno povečevanje odmerka po 10 mg do največ 50 mg na dan. Dolgotrajno zdravljenje je potrebno redno ocenjevati (glejte poglavje 5.1).

Posttravmatska stresna motnja

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazimo zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi postopno povečevanje odmerka po 10 mg do največ 50 mg na dan. Dolgotrajno zdravljenje je potrebno redno ocenjevati (glejte poglavje 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Uporaba pri starejših bolnikih

Pri starejših osebah se pojavijo povečane plazemske koncentracije paroksetina, vendar njihov obseg sovпада s koncentracijami, ki so jih opazili pri mlajših. Odmerjanje začnemo z začetnim odmerkom za odrasle. Nekaterim bolnikom lahko koristi povečevanje odmerka, vendar pa največji odmerek ne sme preseči 40 mg dnevno.

Otroci in mladostniki (7-17 let)

Paroksetina ne smemo uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bilo ugotovljeno, da je paroksetin lahko povezan s povečanim tveganjem za samomorilno vedenje in sovražnost. Razen tega pa učinkovitosti v teh preskušanjih niso zadostno dokazali (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Otroci, mlajši od 7 let

Uporaba paroksetina pri otrocih, mlajših od 7 let ni bila raziskana. Dokler ne bosta ugotovljeni varnost in učinkovitost paroksetina, ga v tej starostni skupini ne smemo uporabljati.

Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek manjši od 30 ml/min) in bolnikih z jetrno okvaro se pojavijo povečane plazemske koncentracije paroksetina. Pri odmerjanju moramo upoštevati spodnjo mejo odmernega intervala.

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je treba izogibati. Zdravljenje s paroksetinom prenehamo postopno, odmerek zmanjšujemo vsaj 1-2 tedna, da zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V kliničnih preskušanjih so v fazi ukinjanja zdravila uporabili postopek zmanjševanja dnevnega odmerka po 10 mg v tedenskih intervalih. Če se po znižanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja pojavijo simptomi, ki jih bolnik ne prenaša, lahko ponovno uvedemo zdravljenje s prej predpisanim odmerkom. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje zniževanje odmerka, vendar počasneje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za paroksetin ali katerokoli pomožno snov.
- Paroksetin je kontraindiciran v kombinaciji z zaviralci monoaminoooksidaz (MAOI). V posebnih okoliščinah lahko linezolid (antibiotik, ki je reverzibilni neselektivni zaviralec MAO) dajemo v kombinaciji s paroksetinom pod pogojem, da obstaja možnost za natančno opazovanje simptomov serotoninskega sindroma in spremljanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.5).

Zdravljene s paroksetinom lahko uvedemo:

- dva tedna po ukinitvi ireverzibilnega zaviralca monoaminoooksidaz, ali
- vsaj 24 ur po ukinitvi reverzibilnega zaviralca monoaminoooksidaz (npr. moklobemida, linezolida, metiltioninijev klorid (metilensko modro; sredstvo za predoperacijski prikaz, ki je reverzibilen, neselektiven zaviralec monoaminoooksidaz)). (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Med ukinitvijo paroksetina in pričetkom zdravljenja s katerimkoli zaviralcem monoaminoooksidaz mora miniti vsaj en teden.

- Paroksetina ne smemo uporabljati v kombinaciji s tioridazinom, saj lahko, podobno kot druga zdravila, ki zavirajo jetrni encim CYP450 2D6, tudi paroksetin poveča plazemske vrednosti tioridazina (glejte poglavje 4.5). Dajanje samo tioridazina lahko povzroči podaljšanje intervala QTc s pridruženno hudo ventrikularno aritmijo, kot je torsades de pointes, in nenadno smrt.
- Paroksetina ne smemo uporabljati v kombinaciji s pimozidom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Paroksetina ne smemo uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. V kliničnih preskušanjih so s samomorom povezano vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) in sovražnost (predvsem agresija, uporniško obnašanje in jeza) opazili pogosteje pri otrocih in mladostnikih, zdravljenimi z antidepresivi, kot pri skupini, ki je dobivala placebo. Če se zaradi kliničnih potreb kljub temu odločimo za zdravljenje, moramo bolnika skrbno spremljati zaradi pojava simptomov, povezanih s samomorilnostjo. Poleg tega ni dovolj podatkov o varnosti in dolgoročnem vplivu zdravila na rast, dozorevanje in kognitivni ter vedenjski razvoj pri otrocih in mladostnikih.

Zaviralci monoaminske oksidaze (MAOI)

Zdravljenje s paroksetinom je potrebno uvesti previdno 2 tedna po zaključku zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem monoaminoooksidaz ali 24 ur po zaključku zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem monoaminoooksidaz. Odmerjanje paroksetina povečujemo postopoma, dokler ne dosežemo optimalnega odziva (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Samomor/ samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana s povečanim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati, dokler se ne pojavi izboljšanje. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se lahko tveganje za samomor v zgodnji fazi okrevanja celo poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje paroksetin. Poleg tega pa se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej treba izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba (glejte poglavje 5.1).

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzorovati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in njihove negovalce) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba paroksetina je povezana s pojavom akatizije, za katero je značilen občutek notranjega nemira in psihomotorična vznemirjenost, kot je nezmožnost sedenja ali stanja na miru. Navadno so ti znaki povezani z osebno stisko. Najpogosteje se pojavijo v prvih nekaj tedni zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo ti simptomi, je povišanje odmerka lahko škodljivo.

Serotoninski sindrom/maligni nevroleptični sindrom

V redkih primerih se povezavi z zdravljenjem s paroksetinom se lahko, še posebej v primeru sočasnega zdravljenja z drugimi serotoninergičnimi in/ali nevroleptičnimi zdravili, pojavijo serotoninski sindrom ali malignemu nevroleptičnemu sindromu podobni dogodki. Ker lahko sindroma vodita v potencialno življenjsko nevarna stanja je, če se pojavijo takšni dogodki (značilni po skupini simptomov kot so: hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna labilnost z mogočim hitrim spreminjanjem vitalnih znakov, spremembe mentalnega statusa vključno z zmedenostjo, razdražljivostjo, ekstremno agitacijo, ki napreduje v delirij in komo), je potrebno

zdravljenje s paroksetinom ukiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje. Zaradi tveganja za serotoninergični sindrom paroksetina ne smemo uporabljati v kombinaciji s serotoninскими prekursorji (kot sta L-triptofan, oksitriptan) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Manija

Pri bolnikih z manijo v anamnezi moramo, tako kot vse antidepresive, tudi paroksetin uporabljati previdno. Zdravljenje s paroksetinom moramo prekiniti pri bolnikih, ki pridejo v manično fazo.

Ledvična/jetrna okvara

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in pri bolnikih z okvaro jeter priporočamo previdnost (glejte poglavje 4.2).

Diabetes

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje s selektivnim zaviralcem privzema serotonina (SSRI) spremeni urejenost sladkorne bolezni. Odmerjanje inzulina in/ali hipoglikemičnih zdravil je treba prilagoditi.

Epilepsija

Tako kot druge antidepresive, moramo paroksetin uporabljati previdno pri bolnikih z epilepsijo.

Epileptični napadi

Skupna pojavnost napadov je pri bolnikih, zdravljenih s paroksetinom, manjša od 0,1 %. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo epileptični napadi, moramo zdravljenje ukiniti.

Elektro-konvulzivna terapija (EKT)

O sočasni uporabi paroksetina in elektrokonvulzivne terapije je na voljo le malo kliničnih izkušenj.

Glavkom

Tako kot drugi selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina lahko tudi paroksetin povzroči midriazo, sicer redko, vendar ga moramo pri bolnikih z ozkokotnim glavkomom ali bolnikih z glavkomom v anamnezi uporabljati previdno.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s srčnimi boleznimi moramo upoštevati previdnostne ukrepe.

Hiponatriemija

O hiponatriemiji so poročali redko, predvsem pri starostnikih. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za hiponatriemijo npr. zaradi sočasnega jemanja zdravil ali ciroze. Hiponatriemija običajno po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom poneha.

Krvavitve

Pri uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina so poročali o kožnih krvavitvah, kot so ekhimoze in purpura. Poročali so tudi o drugih krvavitvah, npr. gastrointestinalne krvavitve. Pri starejših bolnikih je tveganje lahko večje.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina jemljejo peroralne antitrombotike, zdravila za katera je znano, da vplivajo na funkcijo trombocitov ali druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (npr. atipični antipsihotiki kot so klopazin, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci ciklooksigenaze tipa 2), kot tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje hemostaze ali bolezni, ki so lahko predispozicija za krvavitve.

Medsebojno delovanje s tamoksifenom

Nekatere študije so pokazale, da se učinkovitost tamoksifena, merjena kot tveganje za recidiv/umrljivost zaradi raka dojke, lahko zmanjša, kadar ga predpisujemo skupaj s

paroksetinom, kar je posledica paroksetinovega nereverzibilnega zaviranja CYP2D6 (glejte poglavje 4.5). Paroksetinu se je med uporabo tamoksifena za zdravljenje ali preprečevanje raka dojke treba izogibati, kadar koli je to mogoče.

Alkohol

Čeprav paroksetin ne poslabša psihičnih in motoričnih spretnosti, ki jih povzroča alkohol, sočasna uporaba paroksetina in alkohola ni priporočljiva.

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom

Odtegnitveni simptomi po prekinitvi zdravljenja so pogosti, še posebej, če se zdravljenje prekine nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so bili neželeni učinki ob prekinitvi zdravljenja ugotovljeni pri 30 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin v primerjavi z 20 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pojavnost odtegnitvenih simptomov ni enaka kot pri zdravljenih, ki povzročajo odvisnost oziroma zasvojenost.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko odvisno od različnih dejavnikov, kot so trajanje zdravljenja, višine odmerka in hitrosti zmanjševanja odmerka.

Poročali so o omotici, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijo, občutki električnih sunkov in tinitusom), motnjah spanja (vključno z intenzivnimi sanjami), agitaciji ali anksioznosti, navzei, tremorju, zmedenosti, znojenju, glavobolu, driski, palpitacijah, čustveni labilnosti, razdražljivosti in motnjah vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar pa so pri nekaterih bolnikih lahko močno izraženi. Običajno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja, zelo redko pa so o takšnih simptomih poročali pri bolnikih, ki so pozabili vzeti odmerek. Na splošno ti simptomi v 2 tednih izzvenijo, pri posameznikih pa lahko trajajo dlje časa (2-3 mesece ali več). Glede na bolnikove potrebe je priporočljivo, da več tednov ali mesecev pred prekinitvijo zdravljenja odmerek postopno zmanjšujemo (glejte „Odtegnitveni simptomi, opaženi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom“ v poglavju 4.2).

Zdravilo Paroksetin Aurobindo vsebuje majhne količine laktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Serotoninergična zdravila

Kot pri drugih selektivnih zaviralcih ponovnega privzema serotonina lahko sočasno dajanje serotoninergičnih zdravil privede do pojava s serotoninom povezanih učinkov (serotoninski sindrom: glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Med uporabo serotoninergičnih zdravil (npr. L-triptofana, triptanov, tramadola, linezolida, metiltioninijev klorid (metilensko modro)), zaviralcev ponovnega privzema serotonina, litija, petidina in pripravkov šentjanževke (*Hypericum perforatum*) v kombinaciji s paroksetinom sta potrebna previdnost in natančnejše klinično spremljanje. Previdnost je priporočljiva tudi pri uporabi fentanila za splošno anestezijo ali pri zdravljenju kronične bolečine. Sočasna uporaba paroksetina in zaviralcev MAO je kontraindicirana zaradi tveganja za serotoninski sindrom (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Pimozid

V študiji s posamičnim majhnim (2 mg) odmerkom pimozida, uporabljenim sočasno s 60 mg paroksetina, so ugotovili zvišane koncentracije pimozida (v povprečju za 2,5-krat). To je mogoče razložiti z znanim zaviralnim delovanjem paroksetina na CYP2D6. Zaradi ozkega terapevtskega indeksa pimozida in njegove znane sposobnosti podaljšanja intervala QT, je sočasna uporaba pimozida in paroksetina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Encimi, ki presnavljajo zdravilo

Na presnovno in farmakokinetične lastnosti paroksetina lahko vplivata indukcija ali inhibicija encimov, ki zdravilo presnavljajo.

Pri sočasni uporabi paroksetina in znanega zaviralca encima, ki presnavlja zdravilo, je potrebno razmisliti o uporabi odmerkov na spodnji meji odmernega intervala. Ocenjuje se, da pri sočasni uporabi zdravila z znanimi induktorji encima, ki presnavlja zdravilo (npr. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenitoin) ali s fosamprenavirjem/ritonavirjem, ni treba prilagoditi začetnega odmerka. Vodilo vsake prilagoditve odmerka paroksetina (bodisi po uvedbi bodisi po ukinitvi induktorja encima) mora biti klinična učinkovitost (prenašanje in učinkovitost).

Fosamprenavir/ritonavir: Pri zdravih prostovoljcih, ki so 10 dni sočasno prejeli fosamprenavir/ritonavir v odmerku 700/100 mg dvakrat dnevno in paroksetin v odmerku 20 mg enkrat dnevno so se ravni paroksetina v plazmi znatno znižale, za približno 55 %. Ravni fosamprenavirja/ritonavirja v plazmi pri hkratnem dajanju paroksetina so bile podobne referenčnim vrednostim v drugih študijah, kar kaže, da paroksetin nima bistvenega vpliva na presnovo fosamprenavirja/ritonavirja. Podatkov o učinkovitosti dolgoročne hkratne uporabe paroksetina in fosamprenavirja/ritonavirja, ki presega 10 dni, ni na voljo.

Prociklidin

Dnevno dajanje paroksetina znatno poveča plazemske vrednosti prociklidina. Če opazimo antiholinergični učinek, je potrebno odmerek prociklidina zmanjšati.

Antiepileptiki

Karbamazepin, fenitoin, natrijev valproat.

Pri bolnikih z epilepsijo sočasno dajanje, kot kaže, ne vpliva na farmakokinetični/farmakodinamični profil.

Paroksetin kot zaviralec CYP2D6

Tako kot drugi antidepresivi, vključno z drugimi selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina, tudi

paroksetin zavira jetrni citokrom P450 encim CYP2D6. Zaviranje CYP2D6 lahko privede do povečanih plazemskih koncentracij sočasno apliciranih zdravil, ki jih presnavlja ta encim. Mednje sodijo nekateri triciklični antidepresivi (npr. klomipramin, nortriptilin in dezipramin), fenotiazinski nevroleptiki (npr. perfenazin in tioridazon, glejte poglavje 4.3), risperidon, atomoksetin nekateri antiaritmiki skupine 1C (npr. propafenon in flekainid) in metoprolol. Paroksetina ni priporočljivo aplicirati v kombinaciji z metoprololom, če se le ta daje pri srčni insuficienci, zaradi ozkega terapevtskega indeksa metoprolola pri tej indikaciji.

Tamoksifen ima pomemben aktivni metabolit, endoksifen, ki ga proizvaja CYP2D6 in pomembno prispeva k učinkovitosti tamoksifena. Paroksetinovo nereverzibilno zaviranje CYP2D6 privede do zmanjšanja koncentracij endoksifena v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Tako kot pri drugih psihotropnih zdravilih je potrebno bolnikom svetovati, da naj se med jemanjem paroksetina izogibajo pitju alkohola.

Peroralni antitrombotiki

Med paroksetinom in peroralnimi antitrombotiki lahko pride do farmakodinamične interakcije. Sočasna uporaba paroksetina in peroralnih antitrombotikov lahko vodi do povečane antitrombotske aktivnosti in tveganja za krvavitve. Pri bolnikih, ki se zdravijo s peroralnimi antitrombotiki, je tako paroksetin potrebno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), acetilsalicilna kislina in druga antiagregacijska zdravila

Med paroksetinom in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)/acetilsalicilno kislino lahko pride do farmakodinamične reakcije. Sočasna uporaba paroksetina in nesteroidnih protivnetnih zdravil/acetilsalicilne kisline lahko vodi do povečanega tveganja za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Previdnost priporočamo pri bolnikih, ki sočasno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina jemljejo peroralne antitrombotike, zdravila, za katera je znano, da vplivajo na funkcijo trombocitov ali povečajo tveganje za krvavitve (npr. atipični antipsihotiki kot so klozapin, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci ciklooksigenaze tipa 2), kot tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje hemostaze ali bolezni, ki so lahko predispozicija za krvavitve.

4.6 Nosečnost in dojenje

Plodnost

Nekatere klinične študije so pokazale, da lahko selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), tudi paroksetin, vplivajo na kakovost semena. Kot kaže, je ta učinek po prenehanju zdravljenja reverzibilen. Te študije niso raziskale vpliva na plodnost, toda spremembe kakovosti semena lahko vplivajo na plodnost nekaterih moških.

Nosečnost

Nekatere epidemiološke študije nakazujejo, da obstaja možnost povečanja tveganja za pojav kongenitalnih malformacij, pretežno kardiovaskularnih (npr. defekti prekatnega in preddvornega pretina) v povezavi z jemanjem paroksetina v prvem trimesečju nosečnosti. Mehanizem ni znan. Podatki kažejo, da je tveganje za otroka s srčnožilno okvaro po izpostavljenosti matere paroksetinu med nosečnostjo manj kot 2/100 v primerjavi s pričakovano stopnjo za take okvare, ki je pri celotnem prebivalstvu približno 1/100.

V nosečnosti se sme paroksetin uporabljati samo, če je strogo indiciran. Zdravnik, ki zdravilo predpiše, mora pretehtati možnosti alternativnega zdravljenja žensk, ki so noseče ali načrtujejo nosečnost.

V nosečnosti je treba preprečiti nenadno prekinitev zdravljenja (glejte „Odtegnitveni simptomi, opaženi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom“, poglavje 4.2).

Novorojence je treba opazovati, če je mati uporabljala paroksetin še v poznih obdobjih nosečnosti, zlasti v tretjem trimesečju.

Če je mati paroksetin jemala v pozni nosečnosti, še posebno v tretjem trimesečju, se lahko pojavijo pri novorojencih naslednji simptomi: respiratorna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi, nihanje telesne temperature, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemija, hipertenzija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, stalen jok, somnolenca in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotoninergičnih učinkov ali odtegnitvenih simptomov. V večini primerov so se ti zapleti manifestirali takoj po porodu ali kmalu (< 24 ur) po njem.

Epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporaba selektivnih zaviralcev privzema serotonina med nosečnostjo, še posebej v pozni nosečnosti, poveča tveganje za persistentno pulmonarno hipertenzijo novorojenčka (PPHN). Opažena pogostnost je bila približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. V splošni populaciji se pojavita 1 do 2 primerja PPHN na 1000 nosečnosti.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo pa na neposreden škodljiv vpliv na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Majhne količine paroksetina se izločajo v materino mleko. V objavljenih študijah so bile koncentracije v serumu otrok, ki so bili dojeni, nedokazljive (< 2 ng/ml) ali zelo majhne (< 4

ng/ml). Pri teh otrocih učinka zdravila niso opazili. Ker učinki niso pričakovani, se lahko razmisli o dojenju.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Paroksetin ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Klinične izkušnje so pokazale, da zdravljenje s paroksetinom ni povezano z okvaro kognitivnega in psihomotoričnega delovanja. Vendar je treba bolnike opozoriti, da naj bodo pozorni na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, kot velja za vsa psihotropna zdravila.

Čeprav paroksetin ne povečuje okvare duševnih in motoričnih sposobnosti, ki jih povzroča alkohol, sočasne uporabe paroksetina in alkohola ne priporočamo.

4.8 Neželeni učinki

Intenzivnost in pogostnost nekaterih neželenih učinkov, ki so navedeni spodaj, se lahko med neprekinjenim zdravljenjem zmanjšata. Neželeni učinki tako običajno ne zahtevajo prekinitve zdravljenja. Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$),
 Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 Občasni ($> 1/1.000$, $< 1/100$),
 Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
 Zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Srčne bolezni

Občasni: sinusna tahikardija

Redki: bradikardija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: neobičajne krvavitve, predvsem na koži in sluznicah (večinoma ekhimoze).

Zelo redki: trombocitopenija.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: poslabšanje koncentracije.

Pogosti: omotica, tremor glavobol

Občasni: ekstrapiramidne motnje.

Redki: konvulzije sindrom nemirnih nog (RLS)

Zelo redki: serotoninški sindrom (simptomi lahko vključujejo agitacijo, zmedenost, čezmerno znojenje, halucinacije, hiperrefleksijo, mioklonus, drgetanje, tahikardijo in tremor).

O ekstrapiramidnih motnjah, vključno z orofacialno distonijo, so poročali pri bolnikih, pri katerih so bile že pred zdravljenjem prisotne motnje gibanja ali pri tistih, ki so bili zdravljeni z nevroleptiki.

Očesne bolezni

Pogosti: zamegljen vid.

Občasni: midriaza (glejte poglavje 4.4)

Zelo redki: akutni glavkom.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogostnost ni znana: tinitus

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: zehanje.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea.

Pogosti: konstipacija, driska, bruhanje, suha usta.

Zelo redki: gastrointestinalne krvavitve.

Bolezni sečil

Občasni: zadrževanje seča, urinska inkontinenca.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: znojenje.

Občasni: kožni izpuščaji, srbenje.

Zelo redki: resni kožni neželeni učinki (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnson-ovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo), fotosenzitivne reakcije.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: artralgiya, mialgiya.

Epidemiološke študije, opravljene predvsem pri bolnikih, starih 50 let in več, kažejo večje tveganje zlomov kosti pri bolnikih, ki dobivajo selektivne zaviralce privzema serotonina in triciklične antidepresive. Mehanizem, ki povzroči to tveganje, ni znan.

Bolezni endokrinega sistema

Zelo redki: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH).

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zmanjšan apetit, povečana raven holesterola.

Redki: hiponatriemija.

O hiponatremiji so poročali predvsem pri starejših bolnikih in je včasih povezana s sindromom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH).

Žilne bolezni

Občasni: prehodno povišan ali znižan krvni tlak, ortostatska hipotenzija

Po zdravljenju s paroksetinom so o prehodnem povišanju ali znižanju krvnega tlaka običajno poročali pri bolnikih, ki so bili hipertenzivni ali anksiozni že pred zdravljenjem.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, pridobivanje telesne mase.

Zelo redki: periferni edem.

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: alergijske reakcije (vključno z urtikarijo in angioedemom).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: povečane vrednosti jetrnih encimov.

Zelo redki: jetrni dogodki (kot so hepatitis, včasih povezan z zlatenico in/ali odpovedjo jeter).

Poročali so o povečanih vrednostih jetrnih encimov. V poročilih, pridobljenih po pridobitvi dovoljenja za promet so zelo redko poročali o jetrnih dogodkih (kot so hepatitis, včasih povezan z zlatenico in/ali odpovedjo jeter). Ob daljši časi povišanih vrednostih preiskav jetrnih funkcij, moramo upoštevati možnost ukinitve zdravljenja.

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: spolne motnje.

Redki: hiperprolaktinemija/galaktoreja.

Zelo redki: priapizem.

Psihiatrične motnje

Pogosti: somnolenca, nespečnost, vznemirjenost, nenormalne sanje (vključno z nočnimi morami)

Občasni: zmedenost, halucinacije.

Redki: manične reakcije, anksioznost, depersonalizacija, panični napadi, akatizija (glejte poglavje 4.4).

Neznana pogostost: Samomorilno obnašanje in razmišljanje o samomoru*

*Med zdravljenjem s paroksetinom ali kmalu po njegovi prekinitvi so poročali o primerih samomorilskih misli ali samomorilskega vedenja (glejte poglavje 4.4)

Ti simptomi so lahko tudi posledica osnovne bolezni.

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom

Pogosti: omotica, senzorične motnje, motnje spanja, anksioznost, glavobol

Občasni: agitacija, navzea, tremor, zmedenost, znojenje, čustvena labilnost, motnje vida, palpitanje, driska, razdražljivost.

Prekinitve zdravljenja s paroksetinom (še posebej nenadna) pogosto vodi do odtegnitvenih simptomov. Poročali so o omotici, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijo in občutki električnega sunka), motnjah spanja (vključno z intenzivnimi sanjami), agitaciji ali anksioznosti, navzei, tremorju, zmedenosti, znojenju, glavobolu, driski, palpitanjih, čustveni labilnosti, razdražljivosti in motnjah vida.

Na splošno so ti neželeni učinki blagi do zmerni in samodejno izzvenijo, vendar pa so pri nekaterih bolnikih lahko tudi močno izraženi in/ali dolgotrajni. Ko zdravljenje s paroksetinom ni več potrebno, svetujemo postopno prekinitve zdravljenja z zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih pri otrocih

Opazeni so bili naslednji neželeni učinki:

Več s samomorom povezanega vedenja (vključno s poskusi samomora in samomorilnimi mislimi), samopoškodovalnega vedenja in več sovražnosti. Samomorilne misli in poskuse samomora so opažali predvsem v kliničnih preskušanjih pri mladostnikih s hudo depresivno motnjo. Več sovražnosti se je pojavilo zlasti pri otrocih z obsesivno-kompulzivno motnjo in še posebej pri mlajših otrocih, starih do 12. let.

Dodatni opaženi dogodki so bili: manjši apetit, tremor, znojenje, hiperkinezija, agitiranost, čustvena labilnost (vključno z jokom in nihanji razpoloženja), s krvavitvami povezani neželeni učinki, pretežno na koži in sluznicah.

Učinki, opaženi po prenehanju/zmanjševanju jemanja paroksetina, so: čustvena labilnost (vključno z jokom, nihanji razpoloženja, samopoškodovanjem, mislimi na samomor in poskusom samomora), živčnost, omotica, navzea in bolečine v trebuhu (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Za dodatne informacije o kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih glejte poglavje 5.1.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Dostopni podatki o prevelikem odmerjanju kažejo širok varnostni profil paroksetina. Izkušnje s prevelikim odmerjanjem paroksetina kažejo, da se razen simptomov, ki so omenjeni v poglavju 4.8, lahko pojavijo še nekateri drugi. Tako so poročali o bruhanju, razširjenih zenicah, povišani telesni temperaturi, spremembah krvnega tlaka, glavobolu, nehotenih mišičnih kontrakcijah, agitaciji, anksioznosti in tahikardiji. Če so bolniki vzeli odmerek do 2000 mg (brez kombinacije z drugimi zdravili) so običajno okrevali brez resnih posledic. Občasno so poročali o komi ali spremembah EKG, vendar zelo redko o smrti, do katere je večinoma prišlo v primerih zaužitja paroksetina v kombinaciji z drugimi psihotropnimi zdravili, z alkoholom ali brez.

Zdravljenje

Specifičen antidot ni znan.

Zdravljenje mora obsegati vse splošne ukrepe, ki se uporabljajo pri prevelikem odmerjanju kateregakoli antidepresiva. Po uporabi prevelikega odmerka je potrebno razmisliti o uporabi 20-30 g aktivnega oglja v naslednjih nekaj urah, če je le mogoče, z namenom, da se zmanjša absorpcija paroksetina. Indicirana je podpora nega s pogostim spremljanjem vitalnih znakov in skrbnim opazovanjem. Nadaljnje ravnanje je odvisno od kliničnih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antidepresivi – selektivni zaviralci privzema serotonina,
Oznaka ATC: N06A B05

Mehanizem delovanja

Paroksetin je močan in selektiven zaviralec ponovnega privzema 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonin). Domnevno je njegovo antidepresivno delovanje in učinkovitost pri zdravljenju obsesivno kompulzivne motnje, socialne anksiozne motnje/socialne fobije, generalizirane anksiozne motnje, posttravmatske stresne motnje in panične motnje povezano z njegovim specifičnim zaviranjem ponovnega privzema serotonina v možganskih nevronih.

Paroksetin kemično ni soroden tricikličnim, tetracikličnim in drugim antidepresivom, ki so na voljo.

Paroksetin ima majhno afiniteto do muskarinskih holinergičnih receptorjev; študije na živalih so pokazale le šibke antiholinergične lastnosti.

S selektivnim delovanjem so skladne tudi ugotovitve študij *in vitro*, ki kažejo, da ima paroksetin, v nasprotju s tricikličnimi antidepresivi, le majhno afiniteto do alfa1, alfa2 in beta adrenoreceptorjev, dopaminskih (D2), 5-HT1 podobnih receptorjev, 5-HT2 in do histaminskih(H1) receptorjev. Šibko medsebojno učinkovanje s postsinaptičnimi receptorji *in vitro* potrjujejo tudi *in vivo* študije, ki kažejo odsotnost sedativnih lastnosti v centralnem živčnem sistemu in hipotenzivnih lastnosti.

Farmakodinamični učinki

Paroksetin ne vpliva na psihomotorično delovanje in ne krepi sedativnih učinkov etanola.

Kot drugi selektivni zaviralci privzema 5-HT, tudi paroksetin povzroča simptome pretirane stimulacije receptorjev 5-HT pri živalih, ki so predhodno prejele zaviralce monoaminske oksidaze (MAO) ali triptofan.

Vedenjske in elektroencefalogramske (EEG) študije kažejo, da so odmerki paroksetina, večji od tistih, ki so potrebni za zaviranje privzema 5-HT, slabo aktivirajoči. Te lastnosti po svoji naravi niso "podobne lastnostim amfetamina". Študije na živalih kažejo, da paroksetin ne obremenjuje kardiovaskularnega sistema. Pri zdravih osebah paroksetin nima klinično pomembnega vpliva na krvni tlak, srčni utrip in EKG.

Študije kažejo, da je, v nasprotju z antidepresivi, ki zavirajo privzem noradrenalina, nagnjenost paroksetina k zaviranju antihipertenzivnih učinkov guanetidina veliko manjša. Pri zdravljenju depresivnih motenj je učinkovitost paroksetina primerljiva z učinkovitostjo standardnih antidepresivov.

Obstajajo tudi nekateri dokazi, ki kažejo terapevtsko vrednost paroksetina pri bolnikih, ki se na standardno zdravljenje niso odzivali.

Jutranje odmerjanje paroksetina nima škodljivega učinka niti na kakovost niti na trajanje spanja. Pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje s paroksetinom, se lahko spanje celo izboljša.

Odziv na odmere

V študijah s fiksnimi odmerki je bila krivulja odziva na odmerek ravna, kar pomeni, da z uporabo večjih odmerkov od priporočenih ne dosežemo večje učinkovitosti. Kljub temu pa nekateri klinični podatki kažejo, da je povečevanje odmerka pri nekaterih bolnikih lahko koristno.

Dolgoročna učinkovitost

Dolgoročno učinkovitost paroksetina pri zdravljenju depresije je dokazala 52-tedenska vzdrževalna raziskava, ki je bila zasnovana tako, da je preprečevala relapse: do relapsa je prišlo pri 12 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin (20-40 mg dnevno) oziroma pri 28 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Dolgoročno učinkovitost paroksetina pri zdravljenju obsesivno-kompulzivne motnje so raziskali v treh 24-tedenskih vzdrževalnih študijah, ki so bile zasnovane tako, da so preprečevale ponovitev bolezni. V eni od treh študij je bila dosežena pomembna razlika v odstotku bolnikov z relapsom, in sicer je do relapsa prišlo pri 38 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin, in 59 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Dolgoročno učinkovitost paroksetina pri zdravljenju panične motnje je dokazala 24-tedenska vzdrževalna študija, ki je bila zasnovana tako, da je preprečevala relapse: do relapsa je prišlo pri 5 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin (10-40 mg dnevno) oziroma pri 30 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Študija je bila podprta z 36-tedensko vzdrževalno študijo.

Dolgoročna učinkovitost paroksetina pri zdravljenju socialne anksiozne motnje, generalizirane anksiozne motnje in posttravmatske stresne motnje ni bila dovolj dokazana.

Neželene učinki v kliničnih preizkušanjih pri pediatričnih bolnikih

V kratkotrajnih (10- do 12-tedenskih) kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih so med zdravljenjem s paroksetinom zabeležili naslednje neželene učinke s pogostnostjo pri vsaj 2 % bolnikov in vsaj dvakrat pogosteje kot pri placebo: več s samomorom povezanega vedenja (vključno s poskusi samomora in samomorilnimi mislimi), samopoškodovalnega vedenja in več sovražnosti. Samomorilne misli in poskuse samomora so opazili predvsem v kliničnih preskušanjih pri mladostnikih s hudo depresivno motnjo. Več sovražnosti se je pojavilo zlasti pri otrocih z obsesivno-kompulzivno motnjo in še posebej pri mlajših otrocih do 12. leta starosti. Dodatni učinki, ki so bili v skupini s paroksetinom pogostejši kot v skupini s placebo, so bili: zmanjšanje teka, tremor, znojenje, hiperkinezija, agitiranost, čustvena labilnost (vključno z jokom in nihanji razpoloženja).

V študijah, v katerih so uporabili shemo zmanjševanja odmerka, so med obdobjem zmanjševanja ali po prenehanju uporabe paroksetina zabeležili naslednje simptome s pogostnostjo pri vsaj 2 % bolnikov in vsaj dvakrat pogosteje kot pri placebo: čustveno labilnost (vključno z jokom, nihanji razpoloženja, samopoškodovanjem, mislimi na samomor in poskusom samomora), živčnost, omotico, navzeo in bolečine v trebuhu (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

V petih študijah vzporednih skupin, ki so trajale od osem tednov do osem mesecev, so s krvavitvami povezane neželene učinke, predvsem na koži in sluznicah, zabeležili pri 1,74 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin, in pri 0,74 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti**Absorpcija**

Po peroralnem vnosu se paroksetin dobro absorbira in je izpostavljen predsistemski presnovi. Zaradi predsistemske presnove je količina paroksetina v sistemske obtoku manjša od tiste, ki se absorbira iz prebavil. Ob obremenitvi telesa z večjim enkratnim odmerkom ali z več odmerki pride do delne zasičenosti učinka prvega prehoda in do zmanjšane plazemskega očistka. To povzroči nesorazmerno povečanje koncentracij paroksetina v plazmi, zaradi česar so

farmakokinetični parametri nestalni, kar se kaže v nelinearni farmakokinetiki. Nelinearnost pa je na splošno majhna in je omejena le na tiste osebe, pri katerih z majhnimi odmerki dosežemo majhne koncentracije v plazmi.

Uravnoteženo stanje dosežemo v 7 do 14 dneh po začetku zdravljenja z oblikami s takojšnjim ali prirejenim sproščanjem; pri dolgotrajnem zdravljenju ni opaziti spremenjenih farmakokinetičnih lastnosti.

Porazdelitev

Porazdelitev paroksetina v tkiva je obsežna. Farmakokinetični izračuni kažejo, da se le 1 % paroksetina v telesu nahaja v plazmi.

V terapevtskih koncentracijah je približno 95 % paroksetina v plazmi vezanega na proteine.

Odvisnosti med koncentracijami paroksetina v plazmi in kliničnim učinkom (neželene učinki in učinkovitost) niso zasledili.

Presnova

Glavni presnovki paroksetina so polarni in konjugirani produkti oksidacije in metiliranja, ki se z lahkoto očistijo. Glede na to, da so farmakološko relativno neaktivni, je malo verjetno, da prispevajo k terapevtskemu učinku paroksetina.

Presnova ne vpliva na selektivno delovanje paroksetina na privzem 5-HT s strani nevronov.

Izločanje

Na splošno se s sečem v nespremenjeni obliki izloči manj kot 2 % odmerka paroksetina, v obliki presnovkov pa se izloči približno 64 % odmerka. Okrog 36 % odmerka se izloči z blatom, verjetno preko žolča, od česar predstavlja nespremenjeni del paroksetina manj kot 1 % odmerka. Paroksetin se torej izloča skoraj izključno s presnovo.

Izločanje presnovkov je dvofazno, na začetku kot posledica presnove prvega prehoda, nato pa je odraz sistemskega izločanja paroksetina.

Razpolovni čas izločanja je spremenljiv, običajno je približno 1 dan.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki in bolniki z ledvično/jetrno okvaro

Pri starejših osebah in osebah z resno ledvično ali jetrno okvaro prihaja do večjih koncentracij paroksetina v plazmi, vendar se obseg koncentracij v plazmi še vedno prekriva z obsegom pri zdravih odraslih osebah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije so bile opravljene na opicah rhesus in na albino podganah; pri obeh vrstah je pot presnove podobna kot pri ljudeh. Kot je pričakovati pri lipofilnih aminih, vključno s tricikličnimi antidepresivi, je pri podganah prišlo do fosfolipidoze. V študijah na primatih, ki so trajale do enega leta in pri odmerkih, ki so bili šestkrat večji od priporočenih kliničnih odmerkov, fosfolipidoze niso opazili.

Kancerogenost: V dveletnih študijah, ki so jih opravili na miših in podganah, paroksetin ni učinkoval tumorogeno.

Genotoksičnost: V nizu raziskav *in vitro* in *in vivo* genotoksičnosti niso opazili.

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah so pokazale, da je paroksetin prizadel plodnost samcev in samic. Pri podganah so opazili večjo smrtnost med mladiči in zapozneno osifikacijo, ki je bila verjetno povezana z maternalno toksičnostjo in se ne smatra kot

neposredni učinek na fetuse/novorojence.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob (vrste A) (uporabljen je krompirjev škrob)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
makrogol 400
polisorbata 80 (E433)

titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
makrogol 400
indigotin (E132)
polisorbata 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Paroksetin Aurobindo filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih oмотih iz PVC/PE/PVDC/aluminija.

Velikosti pakiranja:
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 in 250 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Aurobindo Pharma Limited,
Ares, Odyssey Business Park
West End Road, South Ruislip HA4 6QD
Velika Britanija
tel: ++ 44 20 8845 8811
fax: ++ 44 20 8845 8795

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Paroksetin Aurobindo 20 mg:

Škatla z 28 tabletami: 5363-I-814/12

Škatla z 30 tabletami: 5363-I-815/12

Paroksetin Aurobindo 30 mg:

Škatla z 28 tabletami: 5363-I-816/12

Škatla z 30 tabletami: 5363-I-817/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

04.02.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9.6.2011