

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Paluxon 20 mg filmsko obložene tablete
Paluxon 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg paroksetina (v obliki klorida).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg paroksetina (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Paluxon 20 mg filmsko obložene tablete

Bela okrogla tableta z na pritisk občutljivo razdelilno zarezo za delitev na polovici, z vtisnjeno oznako PX 20. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Paluxon 40 mg filmsko obložene tablete

Bela okrogla tableta z na pritisk občutljivo razdelilno zarezo za delitev na četrtine, z vtisnjeno oznako PX 40. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje

- hude depresivne epizode
- obsesivno-kompulzivne motnje
- panične motnje z agorafobijo ali brez nje
- socialne anksiozne motnje/socialne fobije
- generalizirane anksiozne motnje
- posttravmatske stresne motnje

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

HUDA DEPRESIVNA EPIZODA

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Na splošno se pri bolnikih stanje začnja izboljševati po enem tednu, vendar pa je izboljšanje lahko opazno šele po drugem tednu zdravljenja.

V 3 do 4 tednih po začetku zdravljenja je, tako kot pri vseh antidepressivih, odmerjanje zdravila treba oceniti in ga po potrebi prilagoditi, pozneje pa mora odmerjanje biti v skladu z oceno kliničnega stanja. Pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odzivom na zdravljenje z 20 mg odmerkom lahko v skladu z bolnikovim odzivom odmerke postopno povečujemo, v korakih po 10 mg, do največjega odmerka 50 mg na dan.

Bolnike z depresijo je treba zdraviti dovolj dolgo časa, in sicer vsaj 6 mesecev, da bi tako zagotovili odsotnost simptomov.

OBSESIVNO-KOMPULZIVNA MOTNJA (OKM)

Priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Bolniki morajo zdravljenje začeti z odmerkom 20 mg/dan, odmerek pa lahko postopno povečujemo, v korakih po 10 mg, do priporočenega odmerka. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ni opaziti zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi, če odmerek pri njih postopno povečujemo do največ 60 mg/dan.

Bolnike z obsesivno-kompulzivno motnjo je treba zdraviti dovolj dolgo časa, da bi tako zagotovili odsotnost simptomov. To obdobje lahko traja nekaj mesecev ali pa je celo daljše (glejte poglavje 5.1).

PANIČNA MOTNJA

Priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Bolniki morajo zdravljenje začeti z odmerkom 10 mg/dan, odmerek pa lahko, v skladu z bolnikovim odzivom, postopno povečujemo, v korakih po 10 mg, do priporočenega odmerka. Majhen začetni odmerek je priporočljiv zato, da bi, kolikor je le mogoče zmanjšali možno poslabšanje panične simptomatologije, za katero je znano, da se pojavi v zgodnjem obdobju zdravljenja te motnje. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ni opaziti zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi, če odmerek pri njih postopno povečujemo do največ 60 mg/dan.

Bolnike s panično motnjo je treba zdraviti dovolj časa, da bi tako zagotovili odsotnost simptomov. To časovno obdobje lahko traja nekaj mesecev ali pa je celo daljše (glejte poglavje 5.1).

SOCIALNA ANKSIOZNA MOTNJA/SOCIALNA FOBIIJA

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazimo zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi, če odmerek pri njih postopno povečujemo, v korakih po 10 mg, do največ 50 mg/dan. Dolgotrajno zdravljenje je treba 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, če odmerek pri njih postopno povečujemo, v korakih po 10 mg, do največ 50 mg/dan. Dolgotrajno zdravljenje je treba 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, če odmerek pri njih postopno povečujemo, v korakih po 10 mg, do največ 50 mg/dan. Dolgotrajno zdravljenje je treba redno ocenjevati (glejte poglavje 5.1).

SPLOŠNE INFORMACIJE

ODTEGNITVENI SIMPTOMI, OPAŽENI PO PRENEHANJU ZDRAVLJENJA S PAROKSETINOM

Nenadnemu prenehanju zdravljenja se moramo izogibati (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V kliničnih raziskavah je bil v fazi opuščanja zdravljenja uporabljen režim postopnega zmanjševanja dnevnega odmerka za 10 mg na teden. Če se po zmanjšanju odmerka ali po prenehanju zdravljenja pojavijo simptomi, ki jih ni mogoče prenašati, lahko pride v poštev ponovno zdravljenje s predhodno predpisanim odmerkom. Pozneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

Posebne skupine bolnikov

- **Starejši**

Pri starejših osebah pride do pojava povečanih koncentracij paroksetina v plazmi, vendar se območje koncentracij prekriva s tistim, ki so ga opazili pri mlajših osebah. Odmerjanje je treba začeti z začetnim odmerkom za odrasle. Pri nekaterih bolnikih je lahko koristno povečevanje odmerka, vendar pa največji odmerek ne sme preseči 40 mg dnevno.

- **Otroci in mladostniki (7 - 17 let)**

Paroksetina se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, saj so nadzorovana klinična preskušanja pokazala, da je paroksetin povezan s povečanim tveganjem za samomorilno vedenje in sovražnost. Poleg tega pri teh preskušanjih učinkovitost ni bila ustrezno dokazana (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

- **Otroci, mlajši od 7 let**

Uporaba paroksetina pri otrocih, mlajših od 7 let, ni bila raziskana. Paroksetina se ne sme uporabljati, dokler ne bosta dokazani varnost in učinkovitost v tej starostni skupini.

- **Okvara ledvic/jeter**

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min) ali pri bolnikih z okvaro jeter pride do pojava povečanih koncentracij paroksetina v plazmi. Pri odmerjanju se moramo zato omejiti na spodnji del odmernega območja.

Način dajanja

Priporočljivo je, da se paroksetin jemlje enkrat dnevno in sicer zjutraj, skupaj s hrano. Tableto je treba pogoltniti in ne žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na paroksetin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Paroksetin je kontraindiciran v kombinaciji z zaviralci monoaminooksidaze (MAOI). V izjemnih primerih se sočasno s paroksetinom lahko daje linezolid (antibiotik, ki je reverzibilen neselektiven zaviralec monoaminooksidaze), ob pogoju, da je na voljo oprema za natančno spremljanje simptomov serotoninškega sindroma in spremljanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje s paroksetinom se lahko začne:

- dva tedna po prenehanju jemanja ireverzibilnega zaviralca monoaminooksidaze, ali
- po preteku najmanj 24 ur po prenehanju jemanja reverzibilnega zaviralca monoaminooksidaze (npr. moklobemid, linezolid, metiltioninijev klorid (metilen modro; pooperacijska snov za vizualizacijo, ki je reverzibilen neselektiven MAOI)).

Med prenehanjem jemanja paroksetina in začetkom zdravljenja s katerim koli zaviralcem monoaminooksidaze mora preteči vsaj en teden.

- Paroksetina se ne sme uporabljati v kombinaciji s tioridazinom, saj lahko, podobno kot druga zdravila, ki zavirajo jetrni encim CYP450 2D6, tudi paroksetin poveča ravni tioridazina v plazmi (glejte poglavje 4.5). Dajanje tioridazina samega lahko povzroči podaljšanje QT intervala s pridruženno hudo ventrikularno aritmijo, kot je torsades de pointes, in z nenadno smrtjo.
- Paroksetina se ne sme uporabljati v kombinaciji s pimozidom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje s paroksetinom je treba uvesti previdno, dva tedna po zaključku zdravljenja z ireverzibilnim MAOI ali 24 ur po zaključku zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem MAO. Odmerjanje paroksetina je treba postopoma povečevati, dokler ni dosežen optimalni odziv (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pediatrična populacija

Paroksetina se ne sme uporabljati pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. V kliničnih preizkušnjah so pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili z antidepresivi, pogosteje opažali samomorilno vedenje (poskuse samomora in samomorilne misli) in sovražnost (predvsem agresijo, uporniško obnašanje in jezo) kot pa pri zdravljenju s placebom.

Če se na temelju klinične potrebe kljub temu sprejme odločitev za zdravljenje, je treba bolnika skrbno nadzorovati glede pojava simptomov, povezanih s simptomi samomorilnosti.

Poleg tega za otroke in mladostnike ni na voljo dolgoročnih podatkov o varnosti uporabe zdravila glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja.

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 znatne remisije. Ker je možno, da v obdobju prvih nekaj tednov zdravljenja ali še dlje časa, ne pride do izboljšanja, je treba bolnike skrbno nadzorovati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje pri zdravljenju kažejo, da se tveganje za samomor lahko v zgodnji fazi izboljšanja poveča.

Tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje paroksetin, so lahko povezana s povečanim tveganjem za dogodke, povezane s samomorom. Poleg tega pa se ta stanja lahko pojavljajo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je zato treba izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih, pri katerih je v preteklosti prihajalo do dogodkov, povezanih s samomorom ali pri bolnikih, ki so izkazovali znatno stopnjo razmišljanja o samomoru pred začetkom zdravljenja, obstaja večje tveganje za samomorilne misli ali poskuse samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno nadzorovati. Meta analiza s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja pri uporabi antidepresivov, kot pa pri uporabi placeba (glejte tudi poglavje 5.1).

Med zdravljenjem, še posebno po začetku zdravljenja in po vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzorovati. Še zlasti skrbno je treba nadzorovati bolnike, pri katerih je tveganje veliko. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je potrebno opozoriti na to, da je treba bolnike opazovati glede kakršnega koli kliničnega poslabšanja, samomorilnega vedenja ali misli na samomor, in glede neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru pojava teh simptomov nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba paroksetina je bila povezana s pojavom akatizije, za katero so značilni notranji občutek nemira in psihomotorična agitacija, kot sta nezmožnost mirnega sedenja ali stanja, običajno v povezavi s subjektivno stisko. Najpogosteje se to pojavi v obdobju prvih nekaj tednov zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo ti simptomi, je povečevanje odmerka lahko škodljivo.

Serotoninski sindrom/Nevroleptični maligni sindrom

V povezavi z zdravljenjem s paroksetinom se lahko v redkih primerih, še posebno v primeru sočasnega zdravljenja z drugimi serotonergičnimi in/ali nevroleptičnimi zdravili, pojavi serotoninski sindrom ali nevroleptičnemu malignemu sindromu podobni dogodki. Ker lahko ta sindroma vodita v potencialno smrtno nevarna stanja, je, če pride do pojava takšnih dogodkov (zanje je značilna skupina simptomov kot so hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna labilnost z možnim hitrim spreminjanjem vitalnih znakov, spremembe mentalnega statusa vključno z zmedenostjo, razdražljivostjo, zelo izrazitim vznemirjenjem, ki napreduje v delirij in komo), treba z zdravljenjem s paroksetinom prenehati in začeti s podpornim simptomatskim zdravljenjem. Zaradi nevarnosti pojava serotoninskega sindroma, se paroksetin ne sme uporabljati v kombinaciji s serotoninskimi prekursorji (kot sta L-triptofan, oksitriptan) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Manija

Pri bolnikih z manijo v anamnezi je treba, tako kot vse antidepresive, tudi paroksetin uporabljati previdno. Zdravljenje s paroksetinom je treba prekiniti pri vsakem bolniku, ki prehaja v manično fazo.

Okvara ledvic/jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali pri bolnikih z okvaro jeter je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.2).

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje s selektivnim zaviralcem ponovnega privzema serotonina spremeni glikemični nadzor. Odmerjanje insulina in/ali peroralnih antidiabetikov se lahko prilagodi. Dodatno so bile izvedene študije, ki kažejo, da se zvišanja glukoze v krvi lahko pojavijo, pri sočasni uporabi paroksetina in pravastatina (glejte poglavje 4.5).

Epilepsija

Tako kot druge antidepresive je treba tudi paroksetin pri bolnikih z epilepsijo uporabljati previdno.

Epileptični napadi

Skupna pogostnost pojavljanja epileptičnih napadov je pri bolnikih, ki jemljejo paroksetin, manjša od 0,1 %. Z dajanjem zdravila je treba prenehati pri vsakem bolniku, pri katerem pride do epileptičnega napada.

Elektrokonvulzivna terapija (ECT)

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

Glavkom

Tako kot drugi selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina lahko tudi paroksetin povzroči midriazo in ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih z ozkokotnim glavkomom ali z glavkomom v anamnezi.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s srčnimi boleznimi je treba upoštevati običajne previdnostne ukrepe.

Hiponatriemija

O hiponatriemiji so poročali redko in to predvsem pri starostnikih. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav hiponatriemije, npr. zaradi sočasnega jemanja drugih zdravil in ciroze. Hiponatriemija običajno po prenehanju zdravljenja s paroksetinom izzveni.

Krvavitve

Poročali so o kožnih krvavitvah kot so ekhimoze in purpura pri uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina. Poročali so tudi o drugih krvavitvah, npr. krvavitvah v prebavilih in ginekoloških krvavitvah. Starejši bolniki imajo lahko povečano tveganje za pojav krvavitev, ki niso povezane z menstruacijo.

Previdnost je priporočljiva tako pri bolnikih, ki sočasno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina jemljejo peroralne antikoagulate, zdravila, za katera je znano, da vplivajo na delovanje krvnih ploščic, ali druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje za pojav krvavitev (npr. neznačilni antipsihotiki kot je klopazin, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci COX-2)), kot tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje hemostaze ali bolezni, pri katerih je nagnjenost h krvavitvam lahko povečana (glejte poglavje 4.8).

Interakcije s tamoksifenom

Paroksetin, močan zaviralec CYP2D6, lahko vodi do zmanjšanih koncentracij endoksifena, enega od najbolj pomembnih aktivnih presnovkov tamoksifena. Zato se je, če je le mogoče, treba izogniti uporabi paroksetina med zdravljenjem s tamoksifenom (glejte poglavje 4.5).

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prenehanju zdravljenja s paroksetinom

Odtegnitveni simptomi po prekinitvi zdravljenja so pogosti, še posebno, če se zdravljenje prekine nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preizkušanjih so se neželeni učinki ob prenehanju zdravljenja pojavili pri 30 % bolnikov, ki so se zdravili s paroksetinom, v primerjavi z 20 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pojavnost odtegnitvenih simptomov ne pomeni, da zdravilo lahko povzroči odvisnost ali zasvojenost.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko odvisno od različnih dejavnikov, vključno s trajanjem zdravljenja, odmerkom in hitrostjo zmanjševanja odmerka.

Poročali so o vrtoglavici, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijo, občutki električnega šoka in tinitusom), motnjah spanja (vključno z intenzivnimi sanjami), o vznemirjenosti 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 tudi zelo močno izraženi. Običajno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prenehanju zdravljenja, zelo redko pa so o takšnih simptomih poročali pri bolnikih, ki so nenamerno pozabili vzeti odmerek zdravila. Na splošno so ti simptomi samoozdravljivi in običajno preidejo sami po sebi v dveh tednih, pri nekaterih posameznikih pa lahko trajajo dlje časa (2-3 mesece ali več). Glede na bolnikove potrebe je tako priporočljivo, da se več tednov ali mesecev pred prenehanjem zdravljenja odmerek postopno zmanjšuje (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Paluxon vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Serotoninergična zdravila

Tako kot velja za druge selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, lahko sočasno dajanje serotoninergičnih zdravil povzroči pojav s 5-HT povezanih učinkov (serotoninski sindrom: glejte poglavje 4.4). Pri sočasni uporabi serotoninergičnih zdravil (kot npr. L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metiltioninijev klorid (metilen modro), zaviralci ponovnega privzema serotonina, litij, petidin in pripravki šentjanževke (*Hypericum perforatum*)) je potrebna previdnost in natančnejše klinično spremljanje. Previdnost je potrebna tudi pri uporabi fentanila, ki se uporablja za splošno anestezijo ali pri zdravljenju kronične bolečine. Sočasna uporaba paroksetina in MAOI je kontraindicirana, zaradi tveganja pojava serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.3).

Pimozid

V študiji, v kateri so uporabili enkratni majhen odmerek pimozida (2 mg) sočasno s 60 mg paroksetina, so ugotovili v povprečju 2,5 krat povečano koncentracijo pimozida. To je mogoče razložiti z znanimi zaviralnimi učinki paroksetina na CYP2D6. Zaradi ozkega terapevtskega indeksa pimozida in njegove znane sposobnosti, da lahko podaljša interval QT, je sočasna uporaba pimozida in paroksetina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Encimi, ki presnavljajo zdravilo

Na presnavljanje 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 treba razmisliti o uporabi odmerkov na spodnjem delu odmernega območja.

Ocenjuje se, da pri sočasni uporabi znanih induktorjev encima, ki presnavlja zdravilo (npr. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenitoin) ali fosamprenavir/ritonavir, začetnega odmerka ni potrebno prilagajati. Pri vsakem prilagajanju odmerka paroksetina (bodisi po uvedbi bodisi po ukinitvi induktorja encima) je potrebno upoštevati klinično učinkovitost (prenosljivost in učinkovitost).

Zaviralci živčno-mišičnega prenosa

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) lahko zmanjšajo aktivnost plazemske holinesteraze, kar podaljša delovanje zaviralcev živčno-mišičnega prenosa kot sta mivakurij in suksametonij.

Fosamprenavir/ritonavir

Sočasno jemanje fosamprenavira/ritonavira 700/100 mg dvakrat dnevno skupaj s paroksetinom 20 mg dnevno pri zdravih prostovoljcih v obdobju 10 dni je pomembno zmanjšalo ravni paroksetina v plazmi za približno 55%. Ravni fosamprenavira/ritonavira v plazmi med sočasnim jemanjem paroksetina so bile podobne referenčnim vrednostim pri drugih raziskavah, kar kaže na to, da paroksetin ni imel pomembnega vpliva na presnavljanje fosamprenavira/ritonavira. Nobenih podatkov ni na voljo kar zadeva učinke dolgotrajnega sočasnega jemanja paroksetina in fosamprenavira/ritonavira več kot 10 dni.

Prociklidin

Vsakodnevno dajanje paroksetina pomembno poveča ravni prociklidina v plazmi. V primeru, da se opazi antiholinergične učinke, je treba odmerek prociklidina zmanjšati.

Antikonvulzivi

Karbamazepin, fenitoin, natrijev valproat. Pri bolnikih z epilepsijo sočasno dajanje, kot kaže, v ničemer ne vpliva na farmakokinetični ali farmakodinamični profil.

Paroksetin kot zaviralec CYP2D6

Tako kot drugi antidepresivi, vključno z drugimi selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina, tudi paroksetin zavira jetrni encim CYP2D6 citokroma P450. Zaviranje CYP2D6 lahko privede do povečanih plazemskih koncentracij sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavlja ta encim. Mednje sodijo nekateri triciklični antidepresivi (npr. klomipramin, nortriptilin in dezipramin), fenotiazinski nevroleptiki (npr. perfenazin in tioridazin, glejte poglavje 4.3), risperidon, atomoksetin, nekateri antiaritmiki iz skupine 1C (npr. propafenon in flekainid) in metoprolol. Paroksetina ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metoprololom, kadar se le ta daje pri srčni insuficienci, zaradi ozkega terapevtskega indeksa metoprolola pri tej indikaciji.

V literaturi je navedena farmakokinetična interakcija med inhibitorji CYP2D6 in tamoksifenom, kar kaže na 65 - 75 % zmanjšanje plazemske ravni ene izmed aktivnih oblik tamoksifena, t.j. endoksifena. Pri sočasni uporabi nekaterih SSRI antidepresivov so v nekaterih študijah poročali o zmanjšanju učinkovitosti tamoksifena. Ker pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP2D6 (vključno paroksetina) ni mogoče izključiti zmanjšanja učinkovitosti tamoksifena, se ji moramo, če je le mogoče, izogniti (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Tako kot pri drugih psihotropnih zdravilih je treba bolnikom svetovati naj se med jemanjem paroksetina izogibajo pitja alkohola.

Peroralni antikoagulant

Med paroksetinom in peroralnimi antikoagulantmi lahko pride do farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Sočasna uporaba paroksetina in peroralnih antikoagulantov lahko vodi do povečane antikoagulantne aktivnosti in do tveganja za pojav krvavitev. Pri bolnikih, ki se zdravijo s peroralnimi antikoagulantmi, je zato paroksetin treba uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila, acetilsalicilna kislina in druga protiagregacijska zdravila

Med paroksetinom in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili/acetilsalicilno kislino lahko pride do farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Sočasna uporaba paroksetina in nesteroidnih protivnetnih zdravil/acetilsalicilne kisline ima lahko za posledico povečano tveganje za pojav krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Previdnost je priporočljiva tako pri bolnikih, ki sočasno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina jemljejo peroralne antikoagulate, zdravila, za katera je znano, da vplivajo na delovanje krvnih ploščic ali povečajo tveganje za pojav krvavitev (npr. neznačilni antipsihotiki kot je klopazipin, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci COX-2)), kot tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje hemostaze ali bolezni, pri katerih je nagnjenost h krvavitvam lahko povečana.

Pravastatin

V študijah so bile opažene interakcije med paroksetinom in pravastatinom, ki kažejo, da sočasna uporaba paroksetina in pravastatina lahko vodi k zvišanju ravni glukoze v krvi. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s paroksetinom in pravastatinom, je lahko potrebna prilagoditev odmerka peroralne hipoglikemične snovi in/ali inzulina (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nekatere epidemiološke raziskave nakazujejo, da obstaja možnost majhnega povečanja tveganja za pojav kardiovaskularnih malformacij pri novorojenčkih (npr. okvare prekatnega (večinoma) in preddvornega pretina) v povezavi z jemanjem paroksetina v prvem trimesečju nosečnosti. Mehanizem ni poznan. Podatki nakazujejo, da je stopnja tveganja za rojstvo novorojenčka s kardiovaskularno okvaro po tem, ko je mati med nosečnostjo jemala paroksetin, manj kot 2/100, v primerjavi s pričakovano pogostnostjo pojavljanja tovrstnih okvar, ki znaša 1/100 v celotni populaciji.

Paroksetin se sme med nosečnostjo uporabljati le v primeru, kadar je to neobhodno potrebno. Zdravnik, ki zdravilo predpisuje, bo moral skrbno pretehtati možnosti drugega zdravljenja pri ženskah, ki so noseče ali nameravajo zanositi.

Med nosečnostjo se je treba izogibati nenadnemu prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

V primeru, da se je jemanje paroksetina pri materi nadaljevalo v pozni nosečnosti, še posebno v tretjem trimesečju, je treba novorojenčka opazovati.

Če je mati paroksetin jemala v poznejših obdobjih nosečnosti, se pri novorojenem otroku lahko pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi, nihanje telesne temperature, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemija, hipertoniya, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoznost, razdražljivost, letargija, neprestano jokanje, zaspanost in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotoninergičnih učinkov ali pa odtegnitvenih simptomov. V večini primerov so se zapleti pojavili takoj ali kmalu (< 24 ur) po porodu.

Epidemiološki podatki kažejo, da jemanje SSRI med nosečnostjo, še zlasti v poznejših obdobjih nosečnosti, lahko poveča tveganje za nastanek dlje časa trajajoče pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN). Opažena stopnja tveganja je znašala približno 5 primerov na 1.000 nosečnosti. V populaciji se običajno pojavita 1 do 2 primera PPHN na 1.000 nosečnosti.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo pa na neposredni škodljivi 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 raziskavah so bile koncentracije v serumu dojenih otrok nezaznavne (< 2 ng/ml) ali zelo nizke (< 4 ng/ml) in pri teh otrocih niso opazili nobenih učinkov zdravila. Ker ni pričakovati učinkov, se lahko razmisli o dojenju.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da lahko paroksetin vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). *In vitro* podatki na človeškem materialu kažejo, da je vpliv na kakovost sperme možen, vendar pa so posamezna poročila glede jemanja SSRI (vključno paroksetina) pri ljudeh pokazala, da je vpliv na kakovost sperme reverzibilen. Vpliva na plodnost pri človeku doslej niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Paroksetin nima nikakršnega vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji, ali pa je ta vpliv zanemarljiv.

Klinične izkušnje so pokazale, da zdravljenje s paroksetinom ni povezano z neugodnim vplivom na kognitivno in psihomotorično delovanje. Vendar pa je potrebno bolnike opozoriti, da naj bodo, tako kot pri vseh psihoaktivnih zdravilih, pozorni na svojo sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Čeprav paroksetin ne vpliva na z alkoholom povzročeno poslabšanje mentalnih in motoričnih sposobnosti, se sočasna uporaba z alkoholom ne priporoča.

4.8 Neželeni učinki

Stopnja izraženosti in pogostnost pojavljanja nekaterih neželenih učinkov, ki so navedeni spodaj, se lahko med nadaljevanjem zdravljenja zmanjšata. Neželeni učinki tako običajno nimajo za

posledico prenehanja zdravljenja. Neželeni učinki so navedeni spodaj, razvrščeni pa so po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja. Pogostnost pojavljanja je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: neobičajne krvavitve, predvsem na koži in sluznicah (vključno z ekhimozo in ginekološkimi krvavitvami)
Zelo redki: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: resne in potencialno življenjsko nevarne alergijske reakcije (vključno z anafilaktoidnimi reakcijami in angioedemom)

Bolezni endokrinega sistema

Zelo redki: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: povečanje ravni holesterola, zmanjšan apetit

Občasni: Poročali so o spremenjenem glikemičnem nadzoru pri bolnikih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 4.4)

Redki: hiponatriemija

O hiponatriemiji so poročali predvsem pri starejših bolnikih in je včasih posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH).

Psihiatrične motnje

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

Občasni: zmedenost, halucinacije

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

Neznana: samomorilne misli in samomorilno vedenje¹, agresivnost², bruksizem.

¹Med zdravljenjem s paroksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja s paroksetinom so bili opisani primeri samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).

² V okviru izkušenj v obdobju trženja so bili zabeleženi primeri agresivnosti.

Ti simptomi so lahko tudi posledica osnovne bolezni.

Bolezni živčevja

Pogosti: vrtoglavica, tremor, glavobol, poslabšana zbranost

Občasni: ekstrapiramidne motnje

Redki: akatizija (glejte poglavje 4.4), konvulzije, sindrom nemirnih nog

Zelo redki: serotoninski sindrom (simptomi lahko vključujejo vznemirjenost, 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 predhodno prisotne motnje gibanja, ali pri tistih, ki so jemali nevroleptike.

Očesne bolezni

Pogosti: zamegljen vid

Občasni: midriaza (glejte poglavje 4.4)

Zelo redki: akutni glavkom

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: sinusna tahikardija
Redki: bradikardija

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 že predhodno imeli hipertenzijo ali so bili anksiozni.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: zehanje

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea
Pogosti: zaprtost, driska, bruhanje, suha usta
Zelo redki: krvavitve v prebavnem traktu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: povečane ravni jetrnih encimov
Zelo redki: jetrni dogodki (kot so hepatitis, včasih povezan z zlatenico in/ali odpovedjo jeter)
Poročali so o zvišanih ravneh jetrnih encimov. V poročilih, pripravljenih po prihodu zdravila na tržišče, so zelo redko poročali o jetrnih dogodkih (kot so hepatitis, včasih povezan z zlatenico in/ali odpovedjo jeter). V primeru dolgo časa zvišanih vrednosti rezultatov preverjanja delovanja jeter, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja s paroksetinom.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: znojenje
Občasni: kožni izpuščaji, srbenje
Zelo redki: hude kožne bolezni (vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo), urtikarija, preobčutljivostne reakcije na svetlobo

Bolezni sečil

Občasni: zastajanje seča, urinska inkontinenca

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: spolne motnje
Redki: hiperprolaktinemija/galaktoreja, motnje menstruacije (vključno z menoragijo, metroragijo, amenorejo, zakasnjeno menstruacijo in neredno menstruacijo)
Zelo redki: priapizem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: artralgija, mialgija

Epidemiološke študije, izvedene večinoma pri bolnikih, starih 50 let in več, so pokazale povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki jemljejo SSRI in TCA antidepresive. Vzrok povečanega tveganja je neznan.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, povečanje telesne mase
Zelo redki: periferni edemi

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prenehanju zdravljenja s paroksetinom

Pogosti: vrtoglavica, senzorične motnje (vključno z parestezijo, občutki kot pri električnem šoku in tinitus), motnje spanja (vključno z intenzivnimi sanjami), anksioznost, glavobol.
Občasni: agitacija, navzea, tremor, zmedenost, znojenje, čustvena labilnost, motnje vida, palpitanje, diareja, razdražljivost.

Ukinitvev paroksetina (še posebej, če je nenadna) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Poročali so o omotici, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijo, občutki kot pri električnem šoku in tinitusom), motnjah spanja (vključno z intenzivnimi sanjami), agitaciji ali anksioznosti, navzei, tremorju, zmedenosti, znojenju, glavobolu, driski, palpitaciji, čustveni labilnosti, razdražljivosti in motnjah vida.

Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni in so samoomejevalni, vendar pa so pri nekaterih bolnikih lahko tudi zelo močno izraženi in/ali so prisotni dolgo časa. Ko zdravljenje s paroksetinom ni več potrebno, je zato priporočljivo zdravljenje opuščati postopoma, s postopnim zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih

Zasledili so naslednje neželene učinke:

Pogostejše samomorilno vedenje (vključno s poskusi samomora in pojavom samomorilnih misli), samoogrožujoče obnašanje in povečana sovražnost. Samomorilne misli in poskusi samomora so se med kliničnimi preskušanji pojavili večinoma pri mladostnikih, ki so trpeli za resnimi depresivnimi motnjami. Povečana sovražnost se je pojavila večinoma pri otrocih z obsesivno kompulzivno motnjo, še posebno pri otrocih, mlajših od 12 let.

Drugi neželeni učinki, ki so se še pojavili, so: zmanjšan apetit, drgetanje, potenje, hiperkinezija, tesnoba, čustvena nestabilnost (vključno z jokom in nihanji razpoloženja), s krvavitvami povezani neželeni učinki, pretežno na koži in sluznicah.

Učinki, ki so se pojavili po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom, so: čustvena nestabilnost (vključno z jokom, nihanji razpoloženja, samopoškodovanjem, samomorilnimi mislimi in poskusom samomora), živčnost, omotičnost, slabost 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.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Glede na dostopne podatke o prevelikem odmerjanju paroksetina je očiten njegov širok varnostni profil. Izkušnje s prevelikim odmerjanjem paroksetina kažejo, da se razen simptomov, ki so omenjeni v poglavju 4.8, lahko pojavijo še povišana telesna temperatura in nehotne mišične kontrakcije. Bolniki so običajno okrevali brez resnih posledic, celo če so vzeli samostojne odmerke do 2000 mg zdravila. Občasno so poročali o komi ali spremembah EKG, vendar zelo redko s smrtnim izidom, na splošno pa v primerih, ko so osebe zaužile paroksetin skupaj z drugimi psihotropnimi zdravili, obenem z alkoholom ali brez njega.

Zdravljenje

Specifičen antidot ni poznan.

Zdravljenje mora obsegati tiste splošne ukrepe, ki se uporabljajo pri prevelikem odmerjanju katerega koli antidepresiva. Za preprečitev absorpcije paroksetina apliciramo 20 do 30 g aktivnega oglja, če je mogoče najkasneje v nekaj urah po prevelikem odmerjanju. Indicirana je podpora

nega s pogostim nadziranjem vitalnih znakov in skrbnim opazovanjem. Bolnika je potrebno obravnavati kot je to klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antidepresivi – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina
Oznaka ATC: N06AB05

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 podoben tricikličnim, tetracikličnim in drugim antidepresivom, ki so na voljo. Paroksetin ima majhno afiniteto za muskarinske holinergične receptorje, raziskave na živalih pa so pokazale le šibke antiholinergične lastnosti.

V skladu s tem selektivnim delovanjem so rezultati *in vitro* raziskav nakazali, da ima paroksetin, za razliko od tricikličnih antidepresivov, le majhno afiniteto za alfa1, alfa2 in beta adrenergične receptorje, dopaminske (D2), 5-HT1 podobne receptorje, 5-HT2 in histaminske (H1) receptorje. To odsotnost medsebojnega delovanja s postsinaptičnimi receptorji *in vitro* potrjujejo tudi *in vivo* raziskave, ki kažejo odsotnost sedativnih lastnosti v centralnem živčnem sistemu in hipotenzivnih lastnosti.

Farmakodinamični učinki

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

Tako kot drugi selektivni zaviralci ponovnega privzema 5-HT, paroksetin povzroča simptome pretirane stimulacije 5-HT receptorjev, če se ga daje živalim, katerim so bili predhodno dani zaviralci monoaminooksidaze (MAO) ali triptofan.

Vedenjske in elektroencefalografske (EEG) raziskave nakazujejo, da paroksetin v odmerkih, ki so na splošno večji od tistih, ki so potrebni za zaviranje ponovnega privzema 5-HT, deluje blago spodbujevalno. Te spodbujevalne lastnosti po svoji naravi niso "podobne lastnostim amfetamina". Raziskave pri živalih kažejo, da paroksetin ne obremenjuje kardiovaskularnega sistema. Po dajanju zdravim osebam paroksetin ne vpliva klinično pomembno na krvni tlak, srčni utrip in EKG. Raziskave 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 za to, da ima lahko paroksetin terapevtsko vrednost pri bolnikih, ki se na standardno zdravljenje niso odzvali.

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

Analiza samomorilnosti pri odraslih

Za paroksetin specifična analiza s placebom nadzorovanih preskušanj pri odraslih s psihiatričnimi motnjami je pokazala večjo pogostnost samomorilnega vedenja pri mlajših odraslih (starih 18 – 24 let), ki so bili zdravljeni s paroksetinom, v primerjavi s placebom (2,19 % proti 0,92 %). V starejših starostnih skupinah takega povečanja niso opazili. Pri odraslih z veliko depresivno motnjo (vseh starosti), je prišlo do povečane pogostnosti samomorilnega vedenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s paroksetinom, v primerjavi s placebom (0,32 % proti 0,05 %); vsi dogodki so bili poskusi samomora. Večina teh poskusov pri paroksetinu se je zgodila pri mlajših odraslih (8 od 11) (glejte tudi poglavje 4.4).

Odziv na odmerek

V raziskavah s fiksnimi odmerki je bila krivulja odziva na odmerek ravna, kar v smislu učinkovitosti ne daje prednosti uporabi večjih odmerkov od priporočenih. Kljub vsemu pa obstajajo nekateri klinični podatki, ki nakazujejo, da bi lahko bilo povečevanje odmerka pri nekaterih bolnikih koristno.

Dolgoročna učinkovitost

Dolgoročna učinkovitost paroksetina pri zdravljenju depresije je bila dokazana v 52-tedenski vzdrževalni raziskavi, ki je bila zasnovana tako, da naj bi preprečevala ponovitve obolenja: do ponovitve obolenja 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 raziskovali v treh 24 tednov trajajočih vzdrževalnih raziskavah, ki so bile zasnovane tako, da naj bi preprečevale ponovitve obolenja. V eni izmed teh treh raziskav je bila dosežena statistično pomembna razlika pri odstotku bolnikov s ponovitvijo obolenja in sicer je do ponovitve obolenja prišlo pri 38 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin, in pri 59 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Dolgoročna učinkovitost paroksetina pri zdravljenju panične motnje je bila dokazana v 24 tednov trajajoči vzdrževalni raziskavi, ki je bila zasnovana tako, da naj bi preprečevala ponovitve obolenja: do ponovitve obolenja je prišlo pri 5 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin (10-40 mg dnevno), oziroma pri 30 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Raziskava je bila podprta s 36 tednov trajajočo vzdrževalno raziskavo.

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

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih

V kratkotrajnih (od 10 do 12 tednov) kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih so se pri zdravljenju s paroksetinom pojavili naslednji stranski učinki, ki so bili prisotni pri vsaj 2 % bolnikov in kjer je bila pojavnost vsaj dvakrat višja kot pri uporabi placeba: povečana samomorilna nagnjenost (vključno s poskusi samomora in samomorilnimi mislimi), samoškodljivo obnašanje in povečana sovražnost. Samomorilne misli in poskusi samomora so se pri kliničnih preskušanjih pojavili večinoma pri mladostnikih, ki so trpeli za resnimi depresivnimi motnjami. Povečana sovražnost se je pojavila večinoma pri otrocih z obsesivno kompulzivno motnjo, še posebno pri otrocih, mlajših od 12 let. Dodatni učinki, ki so se v skupini s paroksetinom pojavili pogosteje kot v skupini s placebom, so bili: zmanjšan apetit, drgetanje, znojenje, hiperkinezija, tesnoba, čustvena nestabilnost (vključno z jokom in nihanji razpoloženja).

V študijah, kjer so uporabili režim zmanjševanja odmerka, so se v fazi zmanjševanja ali po prenehanju uporabe paroksetina pojavili naslednji simptomi, ki so bili prisotni pri vsaj 2 % bolnikov in kjer je bila pojavnost vsaj dvakrat višja kot pri uporabi placeba: čustvena nestabilnost (vključno z jokom, nihanjem razpoloženja, samopoškodovanjem, samomorilnimi mislimi in poskusi samomora), živčnost, omotičnost, slabost in bolečine v trebuhu (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

V petih vzporednih skupinskih študijah, ki so trajale od 8 tednov do 8 mesecev, so se pojavili s krvavitvami povezani neželeni učinki, predvsem na koži in sluznicah pri 1,74 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin in pri 0,74 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se paroksetin dobro absorbira in je izpostavljen presnavljanju pri prvem prehodu skozi jetra. Zaradi presnavljanja pri prvem prehodu skozi jetra je količina paroksetina, ki je na razpolago za sistemski obtok, manjša od tiste, ki se absorbira iz prebavnega trakta. Ob obremenitvi telesa z večjim enkratnim odmerkom ali z več odmerki pride do delne zasičenosti

učinka prvega prehoda skozi jetra in do zmanjšane plazemskega očistka. To ima za posledico 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 se majhne koncentracije v plazmi dosežejo z majhnimi odmerki.

Stanje dinamičnega ravnotežja sistemskih koncentracij se doseže 7 do 14 dni po začetku zdravljenja z oblikami zdravila s takojšnjim ali z nadzorovanim sproščanjem; pri dolgotrajnem zdravljenju ni opaziti sprememb kar zadeva farmakokinetične lastnosti.

Porazdelitev

Paroksetin se v veliki meri porazdeli v tkiva in farmakokinetični izračuni kažejo, da se le 1 % paroksetina v telesu nahaja v plazmi.

Pri terapevtskih koncentracijah je približno 95 % prisotnega paroksetina vezanega na beljakovine. Med koncentracijami paroksetina v plazmi in kliničnim učinkom (neželeni učinki in učinkovitost) niso ugotovili nobene korelacije.

Biotransformacija

Najpomembnejši presnovki paroksetina so polarni in konjugirani produkti oksidacije in metiliranja, ki se z lahkoto odstranijo iz telesa. Glede na to, da so farmakološko relativno neaktivni, je zelo malo verjetno, da bi prispevali k učinkom paroksetina.

Presnavljanje ne vpliva neugodno na selektivno delovanje paroksetina, tj. 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. Približno 36 % odmerka se izloči z blatom, verjetno preko žolča, od česar predstavlja nespremenjeni paroksetin manj kot 1 % odmerka. Paroksetin se torej izloča skoraj izključno s presnavljanjem.

Izločanje presnovkov je dvofazno, na začetku kot posledica presnavljanja pri prvem prehodu skozi jetra, nato pa pod nadzorom sistemskega izločanja paroksetina.

Razpolovni čas izločanja je spremenljiv, običajno pa znaša približno en dan.

Posebne skupine bolnikov

Starejši in bolniki z okvaro ledvic/jeter

Pri starejših osebah in osebah s hudo okvaro ledvic ali jeter prihaja do pojava večjih koncentracij paroksetina v plazmi, vendar se območje koncentracij v plazmi prekriva s tistim, ki so ga opazili pri zdravih odraslih osebah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Kancerogenost: V dve leti trajajočih študijah, ki so jih opravili na miših in podganah, paroksetin ni imel nikakršnega tumorogenega učinka.

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

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah so pokazale, da paroksetin vpliva na plodnost samcev in samic z zmanjševanjem indeksa plodnosti in stopnje zanositve. Pri podganah so opazili večjo smrtnost med mladiči in zapozneno osifikacijo. Ti učinki so bili verjetno povezani s škodljivimi vplivi na mater in se jih ne obravnava kot neposreden učinek na plod/novorojenčka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol
mikrokristalna celuloza
kopovidon K28
natrijev karboksimetil škrob (vrsta A)
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza 5 cps
smukec
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot (Al/PVC):
5 let

Vsebnik za tablete iz polietilena:
3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot (Al/PVC):
To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

HDPE vsebnik:
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko-obložene tablete so pakirane v pretisne omote (PVC/Al), vložene v kartonsko škatlo, ali v HDPE plastenke z navojno zaporko iz LDPE.

Velikosti pakiranj:

20 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 60, 100, 200 in 250 tablet.

40 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 60, 100, 200 in 250 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

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

H/10/01211/001-054

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31.8.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 13.01.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.12.2018