

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Paroksetin Actavis 20 mg filmsko obložene tablete

Paroksetin Actavis 30 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

20 mg:

Ena tableta vsebuje:

22,22 mg brezvodnega paroksetinijevega klorida, kar ustreza 20 mg paroksetina.

30 mg:

Ena tableta vsebuje:

33,33 mg brezvodnega paroksetinijevega klorida, kar ustreza 30 mg paroksetina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

20 mg:

sojin lecitin 0,24 mg

30 mg:

sojin lecitin 0,36 mg

oranžno FCF 0,002 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

20 mg: okrogle, bikonveksne, bele do skoraj bele filmsko obložene tablete s premerom 10 mm, zarezane na poševnih robovih in obeh straneh ter z vtisnjeno oznako P20 na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

30 mg: okrogle, bikonveksne, modre filmsko obložene tablete s premerom 12 mm, zarezane na eni strani in z vtisnjeno oznako P30 na drugi strani.

Razdelilna zarez je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje

- epizod velike depresije,
- obsesivno-kompulzivne motnje (OCD),
- panične motnje z agorafobijo ali brez nje,
- socialne anksiozne motnje/socialna fobija,
- generalizirane anksiozne motnje,
- posttravmatske stresne motnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Epizode velike depresije

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Na splošno se začne stanje pri bolnikih izboljševati po enem tednu, vendar lahko postane izboljšanje opazno šele od drugega tedna terapije naprej. Tako kot velja za vse antidepresive, je treba odmerjanje znova oceniti in ga po potrebi prilagoditi v 3 do 4 tednih po uvedbi terapije, pozneje pa, kot je klinično primerno. Pri nekaterih bolnikih, ki se na odmerek 20 mg ne odzovejo dovolj, je mogoče odmerek postopoma povečati do največ 50 mg na dan v korakih po 10 mg glede na bolnikov odziv.

Bolnike z depresijo je treba zdraviti dovolj dolgo, vsaj 6 mesecev, da so zanesljivo brez simptomov.

Obsesivno-kompulzivna motnja (OCD)

Priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Bolniki morajo začeti zdravljenje z 20 mg/dan, potem pa je mogoče odmerek postopoma povečevati po 10 mg do priporočenega odmerka. Če po nekajtedenski uporabi priporočenega odmerka ni zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi postopno povečanje odmerka do največ 60 mg/dan. Bolnike z OCD je treba zdraviti dovolj dolgo, da so zanesljivo brez simptomov. To lahko pomeni več mesecev ali še dlje (glejte poglavje 5.1).

Panična motnja

Priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Bolniki morajo začeti zdravljenje z 10 mg/dan, potem pa odmerek postopoma povečujemo po 10 mg glede na bolnikov odziv do priporočenega odmerka. Priporočljivo je uporabiti majhen začetni odmerek, da bi zmanjšali možnost poslabšanja panične simptomatike, za katero je znano, da se pojavi zgodaj med zdravljenjem te motnje. Če po nekajtedenski uporabi priporočenega odmerka ni zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi postopno povečanje odmerka do največ 60 mg/dan. Bolnike s panično motnjo je treba zdraviti dovolj dolgo, da so zanesljivo brez simptomov. To lahko pomeni več mesecev ali še dlje (glejte poglavje 5.1).

Socialna anksiozna motnja/socialna fobija

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če po nekajtedenski uporabi priporočenega odmerka ni zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi postopno povečevanje odmerka po 10 mg do največ 50 mg/dan. Dolgotrajno uporabo je treba redno vrednotiti (glejte poglavje 5.1).

Generalizirana anksiozna motnja

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če po nekajtedenski uporabi priporočenega odmerka ni zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi postopno povečevanje odmerka po 10 mg do največ 50 mg/dan. Dolgotrajno uporabo je treba redno vrednotiti (glejte poglavje 5.1).

Posttravmatska stresna motnja

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če po nekajtedenski uporabi priporočenega odmerka ni zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi postopno povečevanje odmerka po 10 mg do največ 50 mg/dan. Dolgotrajno uporabo je treba redno vrednotiti (glejte poglavje 5.1).

Starejši

Pri starejših osebah se pojavi povišana koncentracija paroksetina v plazmi, vendar se razpon koncentracij prekriva s koncentracijami pri mlajših osebah. Odmerjanje je treba začeti z začetnim odmerkom za odrasle. Povečevanje odmerka lahko nekaterim bolnikom koristi, toda največji odmerek ne sme preseči 40 mg dnevno.

Pediatrična populacija

Paroksetina se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, ker so kontrolirana klinična preskušanja ugotovila, da je povezan z večjim tveganjem samomorilnega vedenja in sovražnosti. Poleg tega ta preskušanja niso ustrezno dokazala učinkovitosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pri otrocih, mlajših od 7 let, uporaba paroksetina ni raziskana. Paroksetina se v tej starostni skupini ne sme uporabljati, dokler ne bosta ugotovljeni varnost in učinkovitost.

Okvara ledvic/jeter:

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) ali tistih z okvaro jeter se koncentracija paroksetina v plazmi zviša. Zato je treba odmerjanje omejiti na spodnji del odmernega območja.

Splošne informacije

Odtegnitveni simptomi po prekinitvi paroksetina

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je treba izogniti (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Faza zmanjševanja je v kliničnih preskušanjih obsegala zmanjševanje dnevnega odmerka za 10 mg v tedenskih intervalih. Če se po zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, pride v poštev ponovno jemanje pred tem uporabljanega odmerka. Potem lahko zdravnik odmerek zmanjšuje še naprej, vendar počasneje.

Način uporabe

Paroksetin je priporočljivo jemati enkrat dnevno zjutraj s hrano. Tableto je treba pogoltniti in ne žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, na arašide ali sojo ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba paroksetina je kontraindicirana v kombinaciji z zaviralci monoaminooksidaze (MAO). V izjemnih primerih lahko v kombinaciji s paroksetinom uporabite linezolid (antibiotik, ki reverzibilno in neselektivno zavira MAO), če obstaja možnost natančnega nadziranja simptomov serotoninskega sindroma in kontroliranja krvnega tlaka (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje s paroksetinom je mogoče začeti:

- dva tedna po prenehanju uporabe ireverzibilnega zaviralca MAO, ali
- vsaj 24 ur po prenehanju uporabe reverzibilnega zaviralca MAO (npr. moklobemida, linezolida, metiltioninijev klorid (metilensko modrilo; sredstvo za predoperacijski prikaz, ki je reverzibilen, neselektiven zaviralec MAO)).

Med prenehanjem uporabe paroksetina in uvedbo terapije s katerimkoli zaviralcem MAO mora preteči vsaj en teden.

Paroksetina se ne sme uporabljati v kombinaciji s tioridazinom, ker lahko paroksetin – tako kot druge učinkovine, ki zavirajo jetrni encim CYP450 2D6 – poviša koncentracijo tioridazina v plazmi (glejte poglavje 4.5). Uporaba samega tioridazina lahko povzroči podaljšanje intervala QTc in s tem povezano resno ventrikularno motnjo srčnega ritma, npr. torsades de pointes, in nenadno smrt.

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 začeti previdno dva tedna po prenehanju zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem MAO ali 24 ur po koncu zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem MAO. Odmerek paroksetina je treba postopoma povečati, dokler ni dosežen optimalen odziv (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pediatrična populacija

Paroksetina se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. S samomorom povezano obnašanje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (večinoma nasilno vedenje, nasprotovalno vedenje in jeza) sta bila v kliničnih preskušanjih pogostejša pri otrocih in mladostnikih, ki so dobivali antidepresive, kot pri tistih, ki so jemali placebo. Če se zaradi kliničnih potreb kljub temu odločite za takšno zdravljenje, morate bolnika natančno nadzorovati glede samomorilnih simptomov. Pri otrocih in mladostnikih tudi ni dolgoročnih podatkov o varnosti, kar zadeva rast, dozorevanje ter kognitivni in vedenjski razvoj.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim 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 nadzorovati, vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga psihiatrična stanja, za katera se predpisuje paroksetin. Poleg tega 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 nadzorovanih 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 tudi poglavje 5.1).

Med terapijo, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali razmišljanje in na neobičajne vedenjske spremembe. Če se pojavijo takšni simptomi, se morajo nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba paroksetina je bila povezana z nastankom akatizije, za katero sta značilna notranji občutek nemira in psihomotorična vznemirjenost, npr. nezmožnost za sedenje pri miru ali stanje pri miru, običajno povezana s subjektivno stisko. Pojav tega je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Serotoninski sindrom/maligni nevroleptični sindrom

V redkih primerih se lahko v povezavi z zdravljenjem s paroksetinom pojavijo serotoninski sindrom ali malignemu nevroleptičnemu sindromu podobni pojavi, zlasti če je paroksetin uporabljen v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi in/ali nevroleptičnimi zdravili. Ti sindromi lahko povzročijo potencialno smrtno nevarna stanja. Če pride do takšnih dogodkov (značilen zanje je skupek simptomov, kot so hipertermija, rigidnost, mioklonus in avtonomna nestabilnost z možnimi hitrimi nihanji vitalnih znakov, spremembe duševnega stanja, vključno z zmedenostjo, razdražljivostjo, hudo agitiranostjo in napredovanjem v delirij in komo), je treba uporabo paroksetina prekiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje. Paroksetina se ne sme uporabljati v kombinaciji s prekursorji serotonina (npr. z L-triptofanom, oksitriptanom), ker obstaja tveganje serotoninergičnega sindroma (glejte poglavje 4.3 in poglavje 4.5).

Manija

Tako kot vse antidepresive je treba tudi paroksetin uporabljati previdno pri bolnikih z manijo v anamnezi. Uporabo paroksetina je treba prekiniti, če bolnik prehaja v manično fazo.

Okvara ledvic/jeter:

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje s SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors, selektivni zaviralci prevzema serotonina) vpliva na urejenost glikemije. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka insulina in/ali peroralnih hipoglikemikov. Poleg tega so študije pokazale, da se lahko ob sočasni uporabi paroksetina in pravastatina zviša nivo sladkorja v krvi (glejte poglavje 4.5).

Epilepsija

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

Epileptični napadi

V celoti je pojavnost epileptičnih napadov med bolniki, zdravljenimi s paroksetinom, manj kot 0,1 %. Če se pri bolniku pojavijo epileptični napadi, morate uporabo zdravila prekiniti.

ECT (electroconvulsive therapy, elektrokonvulzivno zdravljenje)

S sočasno uporabo paroksetina in ECT je malo kliničnih izkušenj.

Glavkom

Tako kot drugi SSRI tudi paroksetin lahko povzroča midriazo, zato ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo glavkom z ozkim zakotjem ali glavkom v anamnezi.

Srčne bolezni

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

Hiponatriemija

Redko so poročali o hiponatriemiji, pretežno pri starejših. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s tveganjem za hiponatriemijo, npr. zaradi sočasno uporabljenih zdravil in ciroze. Hiponatriemija v splošnem izgine po prenehanju uporabe paroksetina.

Krvavitev

Med uporabo SSRI so poročali o primerih krvavitvenih motenj v koži, npr. ekhimoz in purpure. Poročali so še o drugih hemoragičnih pojavih, npr. krvavitev v prebavilih. Pri starejših bolnikih je tveganje morda večje.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo SSRI sočasno s peroralnimi antikoagulantmi, zdravili, ki vplivajo na delovanje trombocitov, ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (npr. atipični antipsihotiki, kot so klopazin, fenotiazini, večina TCA, acetilsalicilna kislina, NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs, nesteroidna protivnetna zdravila), zaviralci COX-2) in pri bolnikih z motnjami hemostaze ali s stanji, ki lahko povzročijo nagnjenost h krvavitvam, v anamnezi.

Medsebojno delovanje s tamoksifenom

Nekatere študije so pokazale, da se lahko učinkovitost tamoksifena (merjena kot tveganje za recidiv/umrljivost zaradi raka dojke) zmanjša, če je predpisan skupaj s paroksetinom. Vzrok tega je, da paroksetin ireverzibilno zavre CYP2D6 (glejte poglavje 4.5). Paroksetinu se je med uporabo tamoksifena za zdravljenje ali preprečevanje raka dojke treba izogibati, kadar koli je to mogoče.

Odtęgnitveni simptomi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom

Po prenehanju zdravljenja so odtęgnitveni simptomi pogosti, zlasti če je prenehanje nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni dogodki po prekinitvi zdravljenja pojavili pri 30 % bolnikov, ki so dobivali paroksetin, v primerjavi z 20 % bolnikov, ki so jemali placebo. Pojavljanje odtęgnitvenih simptomov ni enako kot pri zasvajajoči ali odvisnost povzročajoči učinkovini. Tveganje za pojav odtęgnitvenih simptomov je lahko odvisno od več dejavnikov, tudi od trajanja terapije, odmerka zdravila in hitrosti zmanjševanja odmerka. Poročali so o: omotičnosti, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijo, občutki električnih sunkov in tinitusom), motnjah spanja (vključno z intenzivnimi sanjami), agitiranosti ali anksioznosti, navzei, tremorju, zmedenosti, znojenju, glavobolu, driski, palpitacijah, čustveni nestabilnosti, razdražljivosti in motnjah vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko zelo izraziti. Običajno se pojavijo prvih nekaj dni po prenehanju zdravljenja, zelo

redko pa so o takšnih simptomih poročali pri bolnikih, ki so pomotoma izpustili odmerke.

Na splošno ti simptomi minejo sami, običajno v 2 tednih, a pri nekaterih posameznikih so lahko dolgotrajni (2 do 3 mesece ali več). Zato je priporočljivo, da v primeru prenehanja zdravljenja odmerke paroksetina zmanjšujete postopoma nekaj tednov ali mesecev, odvisno od bolnikovih potreb (glejte "Odtegnitveni simptomi po prekinitvi paroksetina", poglavje 4.2).

Paroksetin Actavis 30 mg:

Paroksetin Actavis filmsko obložene tablete vsebujejo oranžno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Serotoninergične učinkovine

Tako kot velja za druge SSRI, lahko sočasno dajanje serotoninergičnih učinkovin vodi do pojava s 5-HT povezanih učinkov (serotoninski sindrom: glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Previdnost in natančen klinični nadzor sta potrebna, če so v kombinaciji s paroksetinom uporabljene serotoninergične učinkovine (npr. L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metiltioninijev klorid (metilensko modro), SSRI, litij, petidin in pripravki šentjanževke *Hypericum perforatum*). Pri uporabi fentanila za splošno anestezijo ali za zdravljenje kronične bolečine je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba paroksetina in zaviralcev MAO je kontraindicirana zaradi tveganja za serotoninski sindrom (glejte poglavje 4.3).

Pimozid

V študiji s posamičnim majhnim (2 mg) odmerkom pimozida, uporabljenim sočasno s 60 mg paroksetina, so ugotovili povišano koncentracijo pimozida, v povprečju za 2,5-krat. To je lahko posledica znanega zaviralnega učinka paroksetina na CYP2D6. Sočasna uporaba pimozida in paroksetina je kontraindicirana zaradi ozkega terapevtskega indeksa pimozida in njegove znane zmožnosti za podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.3).

Encimi, ki presnavljajo zdravila

Na presnovo in farmakokinetiko paroksetina lahko vpliva indukcija ali zavrtje encimov, ki presnavljajo zdravila. Kadar je treba paroksetin uporabiti sočasno s kakšnim znanim zaviralcem encimov za presnovo zdravil, je to treba upoštevati in uporabiti odmerke paroksetina v spodnjem delu odmernega območja. Uvodna prilagoditev odmerka ni potrebna, če bo učinkovina uporabljena sočasno z znanimi induktorji encimov za presnovo zdravil (npr. karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitalom ali fenitoinom), ali s fosamprenavirjem/ritonavirjem. Vsaka prilagoditev odmerka paroksetina (bodisi po uvedbi ali prenehanju uporabe induktorja encimov) mora temeljiti na kliničnem učinku (prenašanje in učinkovitost).

Fosamprenavir/ritonavir

Pri zdravih prostovoljcih je 10-dnevna sočasna uporaba fosamprenavirja/ritonavirja 700/100 mg dvakrat dnevno s paroksetinom 20 mg na dan občutno zmanjšala koncentracijo paroksetina v plazmi za približno 55 %. Koncentracija fosamprenavirja/ritonavirja v plazmi je bila med sočasno uporabo paroksetina podobna referenčnim vrednostim v drugih študijah, kar kaže, da paroksetin pomembno ne vpliva na presnovo fosamprenavirja/ritonavirja. Razpoložljivih podatkov o vplivih dolgotrajne, več kot 10-dnevne sočasne uporabe paroksetina in fosamprenavirja/ritonavirja ni.

Prociklidin

Vsakodnevna uporaba paroksetina pomembno poviša koncentracijo prociklidina v plazmi. Če se pojavijo antiholinergični učinki, je treba odmerek prociklidina zmanjšati.

Antiepileptiki

Karbamazepin, fenitoin, natrijev valproat. Sočasna uporaba pri bolnikih z epilepsijo ne kaže nobenega vpliva na farmakokinetične/farmakodinamične značilnosti.

Zaviralni učinek paroksetina na CYP2D6

Tako kot drugi antidepresivi, vključno z drugimi SSRI, tudi paroksetin zavira encim CYP2D6 jetrnega

citokroma P450. Zavrtje CYP2D6 lahko vodi do povišanja plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavlja ta encim. Med takšne spadajo nekateri tricikličnimi antidepresivi (npr. klomipramin, nortriptilin in dezipramin), fenotiazinski nevroleptiki (npr. tioridazin, glejte poglavje 4.3), risperidon, atomoksetin, določeni antiaritmiki skupine 1c (npr. propafenon in flekainid) in metoprolol. Pri bolnikih z insuficienco srca paroksetina ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metoprololom, ker ima metoprolol pri tej indikaciji ozek terapevtski indeks.

Tamoksifen ima pomemben aktivni presnovek, 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 velja za druga psihotropna zdravila, je treba bolnikom svetovati, naj se med jemanjem paroksetina izogibajo pitju alkohola.

Peroralni antikoagulanti

Med paroksetinom in peroralnimi antikoagulanti se lahko pojavijo farmakodinamična medsebojna delovanja. Sočasna uporaba paroksetina in peroralnih antikoagulantov lahko poveča antikoagulantno delovanje in s tem tveganje za krvavitve. Zato je treba paroksetin previdno uporabljati pri bolnikih, ki dobivajo peroralne antikoagulate (glejte poglavje 4.4).

NSAID, acetilsalicilna kislina in druga antitrombotična zdravila

Med paroksetinom in NSAID/acetilsalicilno kislino se lahko pojavijo farmakodinamična medsebojna delovanja. Sočasna uporaba paroksetina in NSAID/acetilsalicilne kisline lahko poveča tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4). Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo SSRI sočasno s peroralnimi antikoagulanti, zdravili, ki vplivajo na delovanje trombocitov ali povečujejo tveganje za krvavitve (npr. atipični antipsihotiki, kot so klozapin, fenotiazini, večina TCA (tricyclic antidepressants, triciklični antidepresivi), acetilsalicilna kislina, NSAID, zaviralci COX-2) in pri bolnikih z motnjami hemostaze ali s stanji, ki lahko povzročijo nagnjenost h krvavitvam, v anamnezi.

Pravastatin

V študijah so opazili interakcije med paroksetinom in pravastatinom. Pokazalo se je, da sočasna uporaba paroksetina in pravastatina lahko privede do povečanja ravni glukoze v krvi. Bolniki s sladkorno boleznijo, ki prejmejo tako paroksetin kot tudi pravastatina lahko potrebujejo prilagoditev odmerka peroralnih antidiabetikov in/ali insulina (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Podatki pri živalih kažejo, da lahko paroksetin vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Iz in vitro podatkov pri ljudeh je razviden učinek na kakovost sperme, vendar pa podatki pri ljudeh, ki so jemali nekatere selektivne zaviralce privzema serotonina (SSRI) (vključno s paroksetinom) kažejo, da je učinek na kakovost sperme reverzibilen.

Do sedaj niso opazili nobenega vpliva na plodnost ljudi.

Nekatere klinične študije so pokazale, da lahko selektivni zaviralci prevzema 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 kažejo, da uporabo paroksetina v prvem trimesečju nosečnosti spremlja večje tveganje za prirojene hibe, zlasti srčno-žilne hibe (npr. ventrikularne (večinoma) in defekte interatrijskega septuma). Mehanizem tega ni znan. Po podatkih je tveganje, da bi imela ženska po

izpostavljenosti paroksetinu otroka s srčno-žilno hibo, manjše od 2/100 (OR = 1,55 [1,18 < > 2,04]) v primerjavi s pričakovano stopnjo za tovrstne okvare, ki je 1/100 v celotni populaciji.

Paroksetin naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če je strogo indiciran. Lečeči zdravnik mora pri ženskah, ki so noseče ali nameravajo zanositi, pretehtati druge možnosti zdravljenja. Nenadni prekinitvi se je treba med nosečnostjo izogniti (glejte "Odtegnitveni simptomi po prekinitvi paroksetina", poglavje 4.2).

Če se uporaba paroksetina pri materi nadaljuje v poznejše obdobje nosečnosti, zlasti v tretje trimesečje, je treba novorojenca opazovati.

V primeru uporabe paroksetina pri materi v poznejšem obdobju nosečnosti se lahko pri novorojencu pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, epileptični napadi, nestabilnost temperature, težave s hranjenjem, bruhanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, tresavica, razdražljivost, letargija, nenehen jok, zaspanost in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotonergičnih učinkov ali pa gre za odtegnitvene simptome. Večinoma se zapleti pojavijo takoj ali kmalu (< 24 ur) po porodu.

Epidemiološki podatki so pokazali, da lahko uporaba selektivnih zaviralcev privzema serotonina med nosečnostjo, še posebej med pozno nosečnostjo, poveča tveganje perzistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčkih (PPHN). Opaženo tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. V splošni populaciji se pojavita 1 do 2 primera PPHN na 1000 nosečnosti.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, niso pa odkrile neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Majhna količina paroksetina se izloči v materino mleko. V objavljenih študijah je bila koncentracija zdravila v serumu dojenih otrok ali nezaznavna (< 2 ng/ml) ali zelo nizka (< 4 ng/ml). Pri teh otrocih niso opazili nobenih znakov učinkov zdravila. Kljub temu se paroksetina med obdobjem dojenja ne sme uporabljati, razen če pričakovane koristi za mater upravičujejo možno tveganje za otroka.

Plodnost

Podatki pri živalih kažejo, da lahko paroksetin vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Iz in vitro podatkov pri ljudeh je razviden učinek na kakovost sperme, vendar pa podatki pri ljudeh, ki so jemali nekatere selektivne zaviralce privzema serotonina (SSRI) (vključno s paroksetinom) kažejo, da je učinek na kakovost sperme reverzibilen.

Do sedaj niso opazili nobenega vpliva na plodnost ljudi.

Nekatere klinične študije so pokazale, da lahko selektivni zaviralci prevzema 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.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Klinične izkušnje kažejo, da terapija s paroksetinom ni povezana z okvaro kognitivnega ali psihomotoričnega delovanja. Vendar tako, kot velja za vsa psihoaktivna zdravila, je treba bolnike opozoriti glede vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Paroksetin sicer ne poslabša prizadetosti mentalnih in motoričnih sposobnosti, ki jih povzroči alkohol, vendar sočasno uživanje alkohola in paroksetina vseeno ni priporočljivo.

4.8 Neželeni učinki

Med nadaljevanjem zdravljenja se lahko izrazitost in pogostnost nekaterih spodaj navedenih neželenih učinkov zmanjšata in praviloma ti učinki ne zahtevajo prekinitve terapije.

Neželeni učinki so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti so opredeljene takole: 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 ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Zelo redki: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: hude alergijske reakcije in alergijske reakcije z možnim smrtnim izidom (vključno z anfilaktoidno reakcijo in angioedemom)

Bolezni endokrinega sistema

Zelo redki: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zvišane vrednosti holesterola, zmanjšan apetit

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

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

Psihiatrične motnje

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

Občasni: zmedenost, halucinacije

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

Pogostnost ni znana: razmišljanje o samomoru in samomorilno vedenje, agresivnost*.

Med zdravljenjem s paroksetinom ali zgodaj po prenehanju zdravljenja so bili opisani primeri samomorilnega razmišljanja in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4)

Ti simptomi so lahko tudi posledica osnovne bolezni.

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

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: poslabšana koncentracija. Pogosti: omotica, tremor, glavobol Občasni: ekstrapiramidne motnje

Redki: konvulzije, sindrom nemirnih nog (RLS)

Zelo redki: serotoniniski 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 predhodno 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

Srčne bolezni

Občasni: sinusna tahikardija.

Redki: bradikardija.

Žilne bolezni

Občasni: prehodno zvišanje ali znižanje krvnega tlaka, posturalna hipotenzija. Po zdravljenju s paroksetinom so poročali o prehodnih zvišanjih ali znižanjih krvnega tlaka, običajno pri bolnikih z že obstoječo hipertenzijo ali anksioznostjo.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: zehanje.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea.

Pogosti: zaprtje, driska, bruhanje, suha usta.

Zelo redki: krvavitev v prebavila.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: zvišane vrednosti jetrnih encimov

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

Poročali so o zvišanih vrednostih jetrnih encimov. V poročilih, pridobljenih po začetku trženja, so zelo redko poročali o jetrnih dogodkih (kot so hepatitis, včasih povezan z zlatenico in/ali odpovedjo jeter). Če se opazi dolgotrajno zvišanje vrednosti testov jetrnih funkcij, je potrebno razmisliti o ukinitvi paroksetina.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: znojenje

Občasni: kožni izpuščaji, srbenje

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

Bolezni mišično-skeletnega sistema

Redki: artralgiya, mialgiya

Epidemiološke študije, v glavnem izvedene pri bolnikih, starih 50 let in več, kažejo večje tveganje zlomov kosti pri bolnikih, ki dobivajo selektivne zaviralce prevzema serotonina in triciklične antidepresive.

Mehanizem, ki povzroči to tveganje, ni znan.

Bolezni sečil

Občasni: zastoj urina, inkontinenca urina.

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: spolne motnje

Redki: hiperprolaktinemija/galaktoreja

Zelo redki: priapizem

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, povečanje telesne mase

Zelo redki: periferni edemi.

Odtegnitveni simptomi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom

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

Občasni: agitiranost, navzea, tremor, zmedenost, znojenje, čustvena nestabilnost, motnje vida, palpitacije, driska, razdražljivost.

Prenehanje uporabe paroksetina (zlasti če je nenadno) pogosto povzroči odtegnitvene simptome.

Poročali so o: omotičnosti, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijo, občutki električnih sunkov in tinitusom), motnjah spanja (vključno z intenzivnimi sanjami), agitiranosti ali anksioznosti, navzei, tremorju, zmedenosti, znojenju, glavobolu, driski, palpitacijah, čustveni nestabilnosti, razdražljivosti in motnjah vida.

Na splošno so ti dogodki blagi do zmerni in minejo sami, pri nekaterih bolnikih pa so lahko tudi hudi in/ali dolgotrajni. Če zdravljenje s paroksetinom ni več potrebno, ga je zato priporočljivo opustiti postopoma, s postopnim zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Opaženi 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 otrocih, mlajših od 12 let. Dodatni opaženi učinki so: 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 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).

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Razpoložljive informacije o prevelikem odmerjanju paroksetina kažejo široko mejo varnosti. Med izkušnjami s prevelikim odmerjanjem paroksetina so poleg simptomov, navedenih v poglavju 4.8, Neželeni učinki, poročali tudi o povišani telesni temperaturi in nehotnem krčenju mišic. Bolniki so si na splošno opomogli brez resnih posledic tudi po odmerkih do 2000 mg, uporabljenih samih. Občasno so poročali o pojavih, kot je npr. koma ali spremembe EKG, ki so se v zelo redkih primerih končali s smrtjo; praviloma so se pojavili, če je bil paroksetin uporabljen skupaj z drugimi psihotropnimi zdravili, z alkoholom ali brez njega.

Zdravljenje

Specifičen antidot ni znan. Zdravljenje mora obsegati splošne ukrepe, kakršni se uporabljajo pri obravnavanju prevelikega odmerjanja kateregakoli antidepresiva. Če je primerno, je treba želodec izprazniti s sprožitvijo bruhanja, izpiranjem želodca ali obojim. Da bi zmanjšali absorpcijo paroksetina je v prvih 24 urah po zaužitju prevelikega odmerka mogoče uporabiti po 20 do 30 g aktivnega oglja na 4 do 6 ur. Indicirana je podpora nega s pogostim nadziranjem vitalnih znakov in skrbnim opazovanjem bolnika. Obravnava bolnikov mora biti klinično indicirana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi – selektivni zaviralci prevzema serotonina. Oznaka ATC: N06A B05

Mehanizem delovanja

Paroksetin je močan in selektiven zaviralec prevzema 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonina). Njegovo antidepresivno delovanje in učinkovitost pri zdravljenju OCD, socialne anksiozne motnje/socialne fobije, generalizirane anksiozne motnje, posttravmatske stresne motnje in panične motnje je verjetno povezana z njegovim specifičnim zavrtjem prevzema 5-HT v možganske nevrone. Paroksetin kemično ni soroden tricikličnim, tetracikličnim in drugim razpoložljivim antidepresivom. Ima majhno afiniteto za muskarinske holinergične receptorje in študije na živalih so pokazale le šibke antiholinergične lastnosti. Študije *in vitro*

so skladno s tem selektivnim delovanjem pokazale, da ima paroksetin v nasprotju s tricikličnimi antidepresivi le majhno afiniteto za adrenergične receptorje alfa1, alfa2 in beta, dopamin (D2), 5-HT1 podobne, 5-HT2 in histaminske (H1) receptorje. To odsotnost medsebojnega delovanja s postsinaptičnimi receptorji *in vitro* potrjujejo študije *in vivo*, ki kažejo, da ne deluje depresivno na CNS (central nervous system, osrednje živčevje) in nima hipotenzivnih lastnosti.

Farmakodinamični učinki

Paroksetin ne poslabša psihomotoričnega delovanja in ne povečuje depresivnih učinkov etanola. Tudi paroksetin, tako kot vsi selektivni zaviralci prevzema 5-HT, povzroča simptome čezmerne stimulacije receptorjev 5-HT, če je uporabljen pri živalih, ki so pred tem dobivale zaviralce monoaminooksidaze (MAO) ali triptofan. Vedenjske in EEG študije kažejo, da deluje paroksetin šibko aktivacijsko v odmerkih, ki so na splošno višji od odmerkov, potrebnih za zavrtje prevzema 5-HT. Njegove aktivacijske lastnosti po naravi niso "podobne amfetaminu". Študije ne živalih kažejo, da je prenašanje paroksetina v srčnožilnem sistemu dobro. Paroksetin pri zdravih osebah ne povzroča klinično pomembnih sprememb krvnega tlaka, srčne frekvence ali EKG. Študije kažejo, da paroksetin v nasprotju z antidepresivi, ki zavirajo prevzem noradrenalina, mnogo manj zavira antihipertenzivne učinke gvanetidina.

Učinkovitost paroksetina za zdravljenje depresivnih motenj je primerljiva učinkovitosti standardnih antidepresivov. Obstajajo tudi nekateri dokazi, da lahko paroksetin terapevtsko koristi bolnikom, ki se ne odzovejo na standardno terapijo. Uporaba paroksetina zjutraj nima nobenih neugodnih učinkov na kakovost ali trajanje spanja. Poleg tega je verjetno, da se bo spanje izboljšalo, ko se bolnik odzove na terapijo s paroksetinom.

Analiza samomorilnosti pri odraslih

Za paroksetin specifična analiza s placebom kontroliranih preskušanj pri odraslih s psihiatričnimi motnjami je pokazala večjo pogostnost samomorilnega vedenja pri mladih odraslih (starih od 18 do 24 let), ki so dobivali paroksetin, kot pri tistih, ki so dobivali placebo (2,19 % v primerjavi z 0,92 %). V starejših starostnih skupinah takšnega porasta niso opazili. Pri odraslih s hudo depresivno motnjo je bila pogostnost samomorilnega vedenja (ne glede na starost) večja med uporabo paroksetina (0,32 %) kot med uporabo placeba (0,05 %); v vseh primerih je šlo za poskuse samomora. Vendar je bila večina teh poskusov (8 od 11) v primeru paroksetina pri mlajših odraslih (glejte tudi poglavje 4.4).

Odziv na odmerek

V študijah fiksnih odmerkov je krivulja odziva na odmerek ravna. To kaže, da odmerki, ki so večji od priporočenih, ne prinašajo prednosti, kar zadeva učinkovitost. Vendar nekateri klinični podatki kažejo, da povečanje odmerka lahko koristi nekaterim bolnikom.

Klinična učinkovitost in varnost

Dolgoročno učinkovitost paroksetina pri depresiji je dokazala 52-tedenska vzdrževalna študija z načrtom preprečevanja ponovitev: ponovitev se je pojavila pri 12 % bolnikov, ki so dobivali paroksetin (20–40 mg dnevno) in pri 28 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

Dolgoročno učinkovitost paroksetina pri zdravljenju obsesivno-kompulzivne motnje so raziskali v treh 24-tedenskih vzdrževalnih študijah z načrtom preprečevanja ponovitev. V eni od treh študij je bila dosežena značilna razlika v deležu ponovitev med paroksetinom (38 %) v primerjavi s placebom (59 %).

Dolgoročno učinkovitost paroksetina pri zdravljenju panične motnje je dokazala v 24-tedenski vzdrževalni študiji z načrtom preprečevanja ponovitev: ponovitev se je pojavila pri 5 % bolnikov, ki so dobivali paroksetin (10–40 mg dnevno) in pri 30 % bolnikov, ki so dobivali placebo. To je potrdila 36-tedenska vzdrževalna študija.

Dolgoročna učinkovitost paroksetina za zdravljenje socialne anksiozne motnje, generalizirane anksiozne motnje in posttraumatske stresne motnje ni bila dovolj dokazana.

Pediatrična populacija

Neželeni učinki v kliničnih preskušanjih 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 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: manjši apetit, 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 prekinitvi paroksetina zabeležili naslednje simptome s pogostnostjo 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).

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

Paroksetin se po peroralni uporabi dobro absorbira in je izpostavljen presnovi prvega prehoda. Zaradi presnove prvega prehoda je količina paroksetina v sistemskem obtoku manjša od tiste, ki se absorbira iz prebavil. Ko se obremenitev telesa povečuje (zaradi večjih posamičnih odmerkov ali zaradi večkratnega odmerjanja), se pojavi delno nasičenje učinka prvega prehoda in zmanjšanje očistka iz plazme. Posledica je nesorazmeren porast koncentracije paroksetina v plazmi. Farmakokinetični parametri tako niso stalni in kinetika zato ni linearna. Toda nelinearnost je praviloma majhna in omejena na osebe, ki dosežejo nizke koncentracije v plazmi pri majhnih odmerkih. Sistemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 7 do 14 dneh po začetku zdravljenja s pripravki s takojšnjim ali nadzorovanim sproščanjem; kot kaže, se farmakokinetika med dolgotrajno terapijo ne spreminja.

Porazdelitev

Paroksetin se izdatno porazdeli v tkiva in farmakokinetični izračuni kažejo, da se le 1 % paroksetina v telesu nahaja v plazmi. Približno 95 % paroksetina je v terapevtskih koncentracijah vezanega na beljakovine. Med koncentracijo paroksetina v plazmi in kliničnim učinkom (neželenimi učinki ter učinkovitostjo) niso ugotovili korelacije. Pri človeku je prehajanje v materino mleko majhno. Majhno je tudi prehajanje v plodove laboratorijskih živali.

Biotransformacija

Glavni presnovki paroksetina so polarni in konjugirani produkti oksidacije in metilacije, ki se zlahka odstranijo. Ker je njihovo farmakološko delovanje relativno majhno, ni verjetno, da pripomorejo k terapevtskim učinkom paroksetina.

Presnova ne prizadene selektivnega delovanja paroksetina na prevzem 5-HT v nevrone.

Odstranjevanje

V urinu se praviloma manj kot 2 % odmerka izloči v obliki nespremenjenega paroksetina, okrog 64 % odmerka pa se izloči v obliki presnovkov. Okrog 36 % odmerka se izloči z blatom, verjetno preko žolča, od česar nespremenjeni paroksetin predstavlja manj kot 1 % odmerka. Paroksetin se torej skoraj v celoti odstrani s presnovo. Izločanje presnovkov je dvofazno: prvotno je posledica presnove prvega prehoda, nato pa sistemskega odstranjevanja paroksetina. Eliminacijski razpolovni čas se razlikuje, a je v splošnem približno 1 dan.

Posebne populacije bolnikov

Starejši bolniki in bolniki z okvaro ledvic/jeter

Pri starejših osebah, bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih z okvaro jeter se pojavi povišana koncentracija paroksetina v plazmi, vendar se razpon koncentracij v plazmi prekriva s koncentracijami pri zdravih odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije so bile izvedene pri opicah rhesus in albino podganah; pri obojih so presnovne poti podobne, kot so opisane pri človeku. Pri podganah so ugotovili fosfolipidozo, kot je pričakovano za lipofilne amine, vključno s tricikličnimi antidepresivi. Fosfolipidoze niso opazili v študijah na primatih do enega leta uporabe odmerkov, ki so bili 6-krat večji kot je priporočeni razpon kliničnih odmerkov.

Kancerogenost: V dveletnih študijah na miših in podganah paroksetin ni imel tumorigenega učinka.

Genotoksičnost: V skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo* niso opazili genotoksičnih učinkov.

Študije toksičnosti na sposobnost razmnoževanja pri podganah so pokazale, da paroksetin vpliva na plodnost samcev in samic z zmanjšanjem rodnosti in stopnje zanositve. Pri podganah so opazili umiranje mladičev in zakasnjeno osifikacijo. Ti učinki so verjetno povezani z maternalno toksičnostjo in ne veljajo za neposreden učinek na plod/novorojenca.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

20 mg:

Jedro tablete:

magnezijev stearat

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

manitol

mikrokristalna celuloza

Obloga tablete:

metakrilna kislina in metilmetakrilat, kopolimer (Eudragit E100)

polivinilalkohol, delno hidroliziran

titanov dioksid (E171)

smukec

sojin lecitin (E322)

ksantanski gumi (E415)

30 mg:

Jedro tablete:

magnezijev stearat

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

manitol

mikrokristalna celuloza

Obloga tablete:

metakrilna kislina in metilmetakrilat, kopolimer (Eudragit E100)

polivinilalkohol, delno hidroliziran

titanov dioksid (E171)

smukec

sojin lecitin (E322)

ksantanski gumi (E415)

indigotin (E132)

oranžno FCF (E110)

kinolinsko rumeno (E104)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (Al/Al) in/ali vsebniki za tablete iz PP s sušilom (silikagel) in polipropilensko zaporko.

Velikosti pakiranj:

Pretisni omot: 10, 12, 14, 28, 30, 56 filmsko obloženih tablet.

Vsebnik za tablete iz PP: 20, 30, 60, 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
220 Hafnarfjörður
Islandija

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

H/09/01233/001-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 28.12.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 28.04.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.05.2015