

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Plisil® 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg paroksetina v obliki paroksetinijevega mezilata.

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Plisil® 20 mg filmsko obložene tablete so okrogle, z rumenim filmom obložene tablete, ki imajo na eni strani reliefen napis POT 20 in zareze na obeh straneh.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Plisil® je indicirano za zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporoča se, da bolnik vzame zdravilo Plisil® enkrat dnevno in sicer skupaj s hrano. Tableto je potrebno pogoltniti in ne žvečiti.

Huda depresivna epizoda

Priporočni odmerek je 20 mg dnevno. V splošnem pride pri bolnikih do izboljšanja že po enem tednu, vendar pa je izboljšanje lahko vidno šele po drugem tednu zdravljenja. V 3 do 4 tednih po začetku zdravljenja je, tako kot pri vseh antidepresivih, odmerjanje potrebno oceniti in ga po potrebi prilagoditi, kasneje pa mora biti odmerjanje v skladu s presojo kliničnega stanja. Pri nekaterih bolnikih z nezadostnim odzivom na zdravljenje z 20 mg odmerkom se lahko v skladu z bolnikovim odzivom odmerek postopno povečuje za 10 mg, vendar le do največjega odmerka 50 mg na dan.

Za zagotovilo, da so bolniki z depresijo brez simptomov, jih je potrebno zdraviti dovolj dolgo, vsaj 6 mesecev.

Obsesivno kompulzivna motnja

Priporočni odmerek je 40 mg dnevno. Bolniki morajo zdravljenje pričeti z odmerkom 20 mg dnevno, odmerek pa se lahko postopno povečuje za 10 mg do priporočenega odmerka. Če se po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazi zadosten odziv, lahko

nekaterim bolnikom koristi, če se odmerek postopno povečuje do največjega odmerka 60 mg dnevno.

Za zagotovilo, da so bolniki z obsesivno-kompulzivno motnjo brez simptomov jih je potrebno zdraviti dovolj dolgo. Zdravljenje lahko traja nekaj mesecev ali celo več (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti).

Panična motnja:

Priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Bolniki morajo zdravljenje pričeti z odmerkom 10 mg dnevno, odmerek pa se v skladu z bolnikovim odzivom postopno povečuje za 10 mg do priporočenega odmerka. Nizek začetni odmerek se priporoča zato, da se omeji možno poslabšanje panične simptomatologije, za katero je znano, da se pojavi v zgodnjem obdobju zdravljenja te motnje. Če se po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazi zadosten odziv, lahko nekaterim bolnikom koristi, če se odmerek postopno povečuje do največjega odmerka 60 mg dnevno.

Za zagotovilo, da so bolniki s panično motnjo brez simptomov, jih je potrebno zdraviti dovolj dolgo. Zdravljenje lahko traja nekaj mesecev ali celo več (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti).

Socialna anksiozna motnja / socialna fobija:

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če se po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazi zadosten odziv, lahko nekaterim bolnikom koristi, če se jim odmerek postopno povečuje za 10 mg, vendar le do največjega odmerka 50 mg dnevno. Dolgotrajno zdravljenje je potrebno redno vrednotiti (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti).

Generalizirana anksiozna motnja:

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če se po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazi zadosten odziv, lahko nekaterim bolnikom koristi, če se jim odmerek postopno povečuje za 10 mg, vendar le do največjega odmerka 50 mg dnevno. Dolgotrajno zdravljenje je potrebno redno vrednotiti (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti).

Posttravmatska stresna motnja:

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če se po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazi zadosten odziv, lahko nekaterim bolnikom koristi, če se jim odmerek postopno povečuje za 10 mg, vendar le do največjega odmerka 50 mg dnevno. Dolgotrajno zdravljenje je potrebno redno vrednotiti (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti).

Splošne informacije:

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je potrebno izogibati (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi ter poglavje 4.8 Neželeni učinki). V klinični raziskavi je bil v fazi ukinjanja zdravila uporabljen režim zniževanja dnevnega odmerka po 10 mg v tedenskih intervalih. Če se po znižanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja pojavijo neznosni simptomi, se lahko razmisli o ponovnem zdravljenju s prej predpisanim odmerkom. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zniževanjem odmerka, vendar bolj postopoma.

Posebne populacije:

Starostniki

Pri starejših osebah se pojavijo zvišane plazemske koncentracije paroksetina, vendar se obseg koncentracij sklada s tistim, ki so ga opazili pri mlajših osebah. Odmerjanje je potrebno pričeti z začetnim odmerkom za odrasle. Nekaterim bolnikom lahko koristi povečevanje odmerka, vendar pa največji odmerek ne sme preseči 40 mg dnevno.

Otroci in mladostniki (stari od 7 do 17 let)

Paroksetin se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, saj je bilo z nadzorovanimi kliničnimi raziskavami ugotovljeno, da je paroksetin povezan z večjim tveganjem za samomorilno vedenje in sovražnost. Razen tega pa v teh raziskavah učinkovitost ni bila zadostno dokazana (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi ter poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Otroci mlajši od 7 let

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

Okvara ledvic in jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min oziroma 0,5 ml/s) ali bolnikih z jetrno okvaro se pojavijo zvišane plazemske koncentracije paroksetina. Pri odmerjanju se je torej potrebno omejiti na spodnjo mejo odmernega intervala.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za paroksetin ali katerokoli pomožno snov.

Paroksetin je kontraindiciran v kombinaciji z zaviralci monoamino-oksidad. Zdravljenje s paroksetinom se lahko uvede:

- dva tedna po ukinitvi ireverzibilnega zaviralca monoamino-oksidad ali
- vsaj 24 ur po ukinitvi reverzibilnega zaviralca monoamino-oksidad (moklobemid).

Med ukinitvijo paroksetina in pričetkom zdravljenja s katerimkoli zaviralcem monoamino-oksidad mora miniti vsaj en teden.

Paroksetin se ne sme uporabljati v kombinaciji s tioridazinom, saj lahko, podobno kot druga zdravila, ki zavirajo jetrni encim CYP450 2D6, tudi paroksetin poveča plazemske vrednosti tioridazina (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij). Dajanje tioridazina samega lahko povzroči podaljšanje intervala QTc s pridružno resno ventrikularno aritmijo, kot je torsades de pointes, in nenadno smrt.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje s paroksetinom je potrebno uvesti previdno dva tedna po zaključku zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem monoamino-oksidad ali 24 ur po zaključku zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem monoamino-oksidad. Odmerjanje paroksetina je treba povečevati postopoma, dokler ni dosežen optimalen odziv (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije in poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila Plisil® ne smete uporabiti za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. S samomorom povezana vedenja (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost

(večinoma nasilno vedenje, nasprotovalno vedenje in jeza) so bila v kliničnih preskušanjih pogostejše opažena pri otrocih in mladostnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivnimi zdravili, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Če se na podlagi klinične potrebe vseeno odločite za zdravljenje, morate bolnika natančno spremljati za pojav simptomov samomorilnosti. Poleg tega manjkajo podatki o varnosti na dolgi rok pri otrocih in mladostnikih v zvezi z rastjo, odraščanjem, kognitivnim in vedenjskim razvojem (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Samomor/samomorilne misli ali klinično slabšanje

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 nadzirati 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 stanja v psihiatriji, pri katerih se uporablja paroksetin. Poleg tega pa se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej treba izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom 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.

Med zdravljenjem, 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, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Akatizija

Uporaba paroksetina je bila povezana s pojavom akatizije, za katero so značilni notranji občutek nervoznosti in psihomotorična agitacija kot sta nezmožnost mirnega sedenja ali stoje, običajno v povezavi s subjektivnim distresom. Najpogostejše se pojavi med prvimi nekaj tedni zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo ti simptomi, je povečevanje odmerka lahko škodljivo.

Serotoninski sindrom / maligni nevroleptični sindrom

V povezavi z zdravljenjem s paroksetinom se lahko v redkih primerih, se zlasti v primeru sočasnega zdravljenja z drugimi serotoninergičnimi in/ali nevroleptičnimi zdravili, pojavijo serotoninski sindrom ali malignemu nevroleptičnemu sindromu podobni dogodki. Ker lahko sindroma vodita v potencialno življenjsko nevarna stanja je, če se pojavijo takšni dogodki

(značilni po skupini simptomov kot so hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna labilnost z mogočim hitrim spreminjanjem vitalnih znakov, spremembe mentalnega statusa, vključno z zmedenostjo, razdražljivostjo, ekstremno agitacijo, ki progresira v delirij in komo), potrebno zdravljenje s paroksetinom ukiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje. Zaradi tveganja za serotoninški sindrom se paroksetin ne sme uporabljati v kombinaciji s serotoninскими prekursorji (kot sta L-triptofan, oksitriptan) (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije in poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Manija

Pri bolnikih z manijo v anamnezi je potrebno, tako kot za vse antidepresive, tudi paroksetin uporabljati previdno. Paroksetin je potrebno ukiniti pri bolnikih, ki prehajajo v manično fazo.

Okvara ledvic in jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se priporoča previdnost (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje s selektivnim zaviralcem ponovnega privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor) spremeni urejenost sladkorne bolezni. Odmerjanje insulina in/ali peroralnih antidiabetikov je morda potrebno prilagoditi.

Epilepsija

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

Epileptični napadi

Celotna pojavnost epileptičnih napadov je pri s paroksetinom zdravljenih bolnikih manjša od 0,1%. Zdravilo je potrebno ukiniti pri bolnikih, pri katerih se pojavijo epileptični napadi.

Elektrokonvulzivno zdravljenje

O sočasni uporabi paroksetina in elektrokonvulzivnega zdravljenja je na voljo le malo kliničnih izkušenj.

Glavkom

Tako kot drugi SSRI, tudi paroksetin povzroča midriazo, sicer redko, vendar pa ga je pri bolnikih z ozkokotnim glavkomom ali bolnikih z glavkomom v anamnezi potrebno uporabljati previdno.

Srčne bolezni

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

Hiponatriemija

O hiponatriemiji so poročali redko in predvsem pri starostnikih. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih pri katerih obstaja tveganje za hiponatriemijo (sočasno zdravljenje ali ciroza). Hiponatriemija običajno po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom preneha.

Krvavitve

Pri uporabi SSRI so poročali o kožnih krvavitvah kot so ekhimoze ali purpura. Poročali so tudi o drugih krvavitvah (krvavitve v prebavilih). Pri starejših bolnikih je tveganje lahko večje.

Previdnost je priporočena tako pri bolnikih, ki sočasno z SSRI jemljejo peroralne antitrombotike, zdravila za katera je znano, da vplivajo na funkcijo trombocitov ali druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (atipični antipsihotiki kot so klopazepin, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna sredstva, zaviralci ciklooksigenaze tipa 2), kot tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje hemostaze ali bolezni, ki so lahko predispozicija za krvavitve.

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom

Odtegnitveni simptomi po prekinitvi zdravljenja so pogosti, še posebej, če se zdravljenje prekine nenadno (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). V kliničnih raziskavah so bili neželeni učinki ob prekinitvi zdravljenja ugotovljeni pri 30% bolnikov, ki so prejeli paroksetin, v primerjavi z 20% bolnikov, ki so prejeli placebo. Zaradi navajenosti na zdravilo ali odvisnosti pa pojavnost odtegnitvenih simptomov ni ista.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko odvisno od različnih dejavnikov, vključno s trajanjem zdravljenja, odmerkom in obsegom zmanjševanja odmerka. Poročali so o omotici, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijo in občutki električnega šoka), motnjah spanja (vključno z intenzivnimi sanjami), agitaciji ali anksioznosti, navzei, tremorju, zmedenosti, znojenju, glavobolu, driski, palpitacijah, čustveni labilnosti, razdražljivosti in motnjah vida. V splošnem so ti simptomi blagi do zmerni, vendar pa so pri nekaterih bolnikih lahko tudi hujše jakosti. Običajno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja, zelo redko pa so o takšnih simptomih poročali pri bolnikih, ki so pozabili vzeti odmerek. V splošnem ti simptomi minejo sami po sebi v 2 tednih, pri 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 prekinitvijo zdravljenja odmerek postopno zmanjšuje (glejte »Odtegnitveni simptomi opaženi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom«, poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Serotoninergična zdravila

Tako kot velja za druge SSRI, lahko sočasno dajanje serotoninergičnih zdravil (vključno z zaviralci monoamino-oksidad, L-triptofanom, triptani, tramadolom, linezolidom, SSRI, litijem in pripravki s šentjanževko – *Hypericum perforatum*) privede do pojava s serotoninom povezanih učinkov (serotoninski sindrom: glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije in poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). V primeru uporabe teh zdravil v kombinaciji s paroksetinom se svetuje previdnost in temeljitejši klinični nadzor.

Encimi, ki metabolizirajo zdravilo

Na metabolizem in farmakokinetične lastnosti paroksetina lahko vplivata indukcija oziroma inhibicija encimov, ki zdravilo metabolizirajo.

Pri sočasni uporabi paroksetina in znanega zaviralca encima, ki metabolizira zdravilo, je potrebno razmisliti o uporabi odmerkov na spodnji meji odmernega intervala.

Ocenjuje se, da pri sočasni uporabi znanih induktorjev encima, ki metabolizira zdravilo (karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenitoin) začetnega odmerka ni potrebno prilagoditi.

Pri vseh nadaljnjih prilagajanjih odmerkov je potrebno upoštevati klinično učinkovitost (prenosljivost in učinkovitost).

Prociklidin: Dnevno dajanje paroksetina znatno poveča plazemske vrednosti prociklidina. Če se opazi antiholinergični učinek, je potrebno odmerek prociklidina zmanjšati.

Antiepileptiki: karbamazepin, fenitoin, natrijev valproat. Pri bolnikih z epilepsijo sočasno dajanje kot kaže ne vpliva na farmakokinetični oziroma farmakodinamični profil.

Paroksetin kot zaviralec CYP2D6

Tako kot drugi antidepresivi, vključno z drugimi SSRI, tudi paroksetin zavira jetrni citokrom P450 encim CYP2D6. Zaviranje CYP2D6 lahko privede do povečanih plazemskih koncentracij sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavlja ta encim. Mednje sodijo nekateri triciklični antidepresivi (klomipramin, nortriptilin, dezipramin), fenotiazinski nevroleptiki (perfenazin in tioridazon, glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije), risperidon, nekateri antiaritmiki skupine 1C (propafenon, flekainid) in metoprolol. Paroksetina ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metoprololom, če se le-ta daje pri srčnem popuščanju, zaradi ozkega terapevtskega indeksa metoprolola pri tej indikaciji.

Alkohol

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

Peroralni antitrombotiki

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

Nesteroidna protivnetna zdravila, acetilsalicilna kislina in druga antiagregacijska zdravila

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

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

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, zbrani pri majhnem številu nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu, ne kažejo na povečano tveganje za pojav kongenitalnih malformacij pri novorojencu.

Paroksetin se sme med nosečnostjo uporabljati le v primeru striktne indikacije. Ženske, ki nameravajo zanositi in ženske, ki med zdravljenjem zanosijo, se morajo posvetovati z

zdravnikom. Nenadni prekinitvi zdravljenja med nosečnostjo se je potrebno izogniti (glejte »Odtegnitveni simptomi opaženi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom«, poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

Če je mati paroksetin uporabljala med pozno nosečnostjo, še posebno med tretjim trimesečjem, je potrebno novorojence opazovati.

Če je mati uporabljala paroksetin med pozno nosečnostjo, se pri novorojencu lahko pojavijo naslednji simptomi: respiratorni distres, cianoza, apneja, epileptični napadi, nihanje telesne temperature, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemija, hipotonija, hipertoniya, hiperrefleksija, tremor, nervoznost, razdražljivost, letargija, somnolenca, neprestano jokanje in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotoninergičnih učinkov ali odtegnitvenih simptomov. V večini primerov so bili zapleti bodisi neposredno bodisi kmalu (< 24 ur) po porodu.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za primarno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (PPHN – persistent pulmonary hypertension in the newborn). Opaženo tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. V splošni populaciji pa se na 1000 nosečnosti pojavita 1 do 2 primera PPHN.

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

Dojenje

Paroksetin se v majhnih količinah izloča z materinim mlekom. V objavljenih raziskavah so bile koncentracije v serumu otrok, ki so bili dojeni, nedokazljive (< 2 ng/ml) ali zelo nizke (< 4 ng/ml). Pri teh otrocih učinki zdravila niso bili opaženi. Kljub temu pa se paroksetin med dojenjem ne sme uporabljati, uporablja se lahko le v primeru, ko pričakovana korist za mater opravičuje možno tveganje za otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Plisil® nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Klinične izkušnje so pokazale, da zdravljenje s paroksetinom ni povezano z okvaro kognitivnega in psihomotoričnega delovanja. Vendar pa je treba bolnike opozoriti, da naj bodo, tako kot pri vseh psihoaktivnih zdravilih, pozorni na svojo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Čeprav paroksetin ne povečuje okvare duševnih in motoričnih sposobnosti, ki jih povzroča alkohol, se sočasne uporabe paroksetina in alkohola ne priporoča.

4.8 Neželeni učinki

Jakost in pogostost nekaterih neželenih učinkov, ki so navedeni spodaj, se lahko tekom neprekinjenega zdravljenja zmanjšata. Neželeni učinki tako običajno ne vodijo do ukinitve zdravljenja. Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pojavnosti. Pogostost 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 ($< 1/10.000$), vključno s posamičnimi primeri.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

občasni: neobičajne krvavitve, predvsem kože in sluznic (večinoma ekhimoze)
zelo redki: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

zelo redki: alergijske reakcije (vključno z urtikarijo in angioedemom)

Bolezni endokrinega sistema

zelo redki: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

pogosti: zmanjšan apetit

redki: hiponatriemija

O hiponatriemiji so poročali predvsem pri starostnikih in je včasih povezana s sindromom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Psihiatrične motnje

pogosti: somnolenca, nespečnost

občasni: zmedenost, halucinacije

redki: manične reakcije, agitacija, anksioznost, depersonalizacija, napadi panike, akatizija (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi)

Ti simptomi so lahko tudi posledica osnovne bolezni.

pogostost neznana: samomorilno obnašanje in razmišljanje o samomoru

Bolezni živčevja

pogosti: omotica, tremor

občasni: ekstrapiramidne motnje

redki: konvulzije

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

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

Očesne bolezni

pogosti: zamegljen vid

zelo redki: akutni glavkom

Srčne bolezni

občasni: sinusna tahikardija

redki: bradikardija

Žilne bolezni

občasni: prehodno povišan ali znižan krvni tlak

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

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: zehanje

Bolezni prebavil

zelo pogosti: navzea

pogosti: zaprtje, driska, suha usta

zelo redki: gastrointestinalne krvavitve

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki: zvišane vrednosti jetrnih encimov

zelo redki: jetrni primeri (kot so hepatitis, včasih povezan z zlatenico in/ali odpovedjo jeter)
Poročali so o zvišanih vrednostih jetrnih encimov. V poročilih, pridobljenih po pridobitvi dovoljenja za promet so zelo redko poročali o jetrnih primerih (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: fotosenzitivne reakcije

Bolezni sečil

občasni: zastoj urina

Motnje reprodukcije in dojk

zelo pogosti: spolne motnje

redki: hiperprolaktinemija/galaktoreja

zelo redki: priapizem

Bolezni mišično-skeletnega sistema

Redki: artralgija, mialgija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: astenija, pridobivanje telesne mase

zelo redki: periferni edem

Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s paroksetinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4).

Učinki SSRI

Epidemiološke študije, izvedene pri bolnikih, starih 50 ali več, so pokazale povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki jemljejo SSRI in triciklične antidepresive. Mehanizem, ki privede do tega tveganja ni znan.

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom

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

občasni: agitacija, navzea, tremor, zmedenost, znojenje, čustvena labilnost, motnje vida, palpitacije, driska, razdražljivost

Prekinitiv zdravljenja s paroksetinom (še posebej nenadna) pogosto vodi do odtegnitvenih simptomov. Poročali so o omotici, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijo in občutki električnega šoka), motnjah spanja (vključno z intenzivnimi sanjami), agitaciji ali anksioznosti, navzei, tremorju, zmedenosti, znojenju, glavobolu, driski, palpitacijah, čustveni labilnosti, razdražljivosti in motnjah vida. Na splošno so ti neželeni učinki blagi do zmerni in minejo sami po sebi, vendar pa so pri nekaterih bolnikih lahko tudi hudi in/ali trajajo dlje časa. V primeru, ko zdravljenje s paroksetinom ni več potrebno, se tako svetuje postopno prekinitev zdravljenja z zmanjševanjem odmerka (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe in poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi raziskavami pri otrocih

V kratkotrajnih (do 10-12 tedenskih) kliničnih raziskavah pri otrocih in mladostnikih so bili, pri s paroksetinom zdravljenih bolnikih, opaženi naslednji neželeni učinki, ki so se pojavili vsaj pri 2% bolnikov in vsaj dvakrat pogosteje kot pri placebo: pogostejše samomorilno vedenje (vključno s samomorilnimi poskusi in mislimi), samouničevalno obnašanje in okrepljena sovražnost. Samomorilne misli in poskusi so bili opaženi predvsem v kliničnih raziskavah pri mladostnikih s hudo depresivno motnjo. Okrepljena sovražnost je bila opažena predvsem pri otrocih z obsesivno-kompulzivno motnjo in še posebej pri otrocih, mlajših od 12 let. V primerjavi s skupino, ki je prejela placebo so v skupini, ki je prejela paroksetin, pogosteje opazili še naslednje neželene učinke: zmanjšan apetit, tremor, znojenje, hiperkinezijo, agitacijo in čustveno labilnost (vključno z jokom in spreminjanjem razpoloženja).

V raziskavah, v katerih so uporabili režim zniževanja odmerka, so v času zniževanja odmerka ali po ukinitvi paroksetina poročali o naslednjih simptomih, ki so se pojavili vsaj pri 2% bolnikov in vsaj dvakrat pogosteje kot pri placebo: čustvena labilnost (vključno z jokom in spreminjanjem razpoloženja, samouničevalnim obnašanjem, samomorilnimi mislimi in samomorilnimi poskusi), nervoznost, omotica, navzea in abdominalna bolečina (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Glede na dostopne podatke o prevelikem odmerjanju paroksetina je očiten njegov varnostni profil. Izkušnje s prevelikim odmerjanjem paroksetina kažejo, da se razen simptomov, ki so omenjeni v poglavju 4.8. »Neželeni učinki« lahko pojavijo še nekateri drugi. Tako so poročali o bruhanju, razširjenih zenicah, povišani telesni temperaturi, spremembah krvnega tlaka, glavobolu, nehotnih mišičnih kontrakcijah, agitaciji, anksioznosti in tahikardiji. Če so bolniki vzeli odmerek do 2.000 mg (brez kombinacije z drugimi zdravili) so običajno okrevali brez resnih posledic. Občasno so poročali o komi ali spremembah EKG, vendar zelo redko s smrtnim izidom. Ponavadi je šlo za zaužitje kombinacije paroksetina in drugih psihotropnih zdravil z alkoholom ali brez njega.

Zdravljenje

Specifičen antidot ni znan.

Zdravljenje mora obsegati tiste splošne ukrepe, ki se uporabljajo pri prevelikem odmerjanju katerega koli antidepresiva. Kadar je primerno je potrebno izprazniti želodec bodisi z izzvanim bruhanjem bodisi z izpiranjem ali na oba načina. Po izpraznitvi se lahko med prvimi 24 urami po zaužitju zdravila vsake 4 do 6 ur daje 20 do 30 g aktivnega oglja. Indicirana je podpora nega s pogostim nadziranjem vitalnih znakov in skrbnim opazovanjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antidepresivi - SSRI. Oznaka ATC: N06AB05.

Mehanizem delovanja

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

Paroksetin kemično ni soroden tricikličnim, tetracikličnim in drugim antidepresivom, ki so na voljo. Paroksetin ima nizko afiniteto za muskarinske holinergične receptorje in raziskave na živalih so pokazale le šibke antiholinergične lastnosti. S selektivnim delovanjem so skladne tudi ugotovitve raziskav *in vitro*, ki kažejo, da ima paroksetin, za razliko od tricikličnih antidepresivov, le majhno afiniteto za α_1 , α_2 in β adrenoreceptorje, dopaminske (D2), 5-HT1 podobne receptorje, 5-HT2 in histaminske (H1) receptorje. Šibko medsebojno učinkovanje s postsinaptičnimi receptorji *in vitro* potrjujejo tudi raziskave *in vivo*, ki kažejo odsotnost sedativnih lastnosti v centralnem živčnem sistemu in hipotenzivnih lastnosti.

Farmakodinamični učinki

Paroksetin ne okvari psihomotoričnega delovanja in ne krepi sedativnih učinkov etanola. Tako kot drugi SSRI, povzroča paroksetin simptome pretirane stimulacije 5-HT receptorjev, če se ga daje živalim, katerim so bili predhodno dani zaviralci monoamino-pksidaz ali triptofan.

Vedenjske in elektroencefalografske (EEG) raziskave kažejo, da je paroksetin v odmerkih, ki so na splošno večji od tistih, ki so potrebni za zaviranje prevzema 5-HT, slabo aktivirajoč. Te lastnosti po svoji naravi niso »podobne lastnostim amfetamina«.

Raziskave na živalih kažejo, da paroksetin ne obremenjuje kardiovaskularnega sistema. Po dajanju zdravim osebam paroksetin klinično pomembno ne vpliva na krvni tlak, srčni utrip in EKG.

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

Obstajajo tudi nekateri dokazi, da ima paroksetin lahko terapevtsko vrednost pri bolnikih, ki se na standardno zdravljenje niso odzvali.

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

Odziv na odmere

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

Dolgoročna učinkovitost

Dolgoročna učinkovitost paroksetina pri zdravljenju depresije je bila dokazana z 52-tedensko vzdrževalno raziskavo, ki je bila zasnovana tako, da je preprečevala relapse: do relapsa je prišlo pri 12% bolnikov, ki so prejeli paroksetin (20-40 mg dnevno) oziroma pri 28% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Dolgoročna učinkovitost paroksetina pri zdravljenju obsesivno-kompulzivne motnje je bila raziskovana v treh 24-tedenskih vzdrževalnih raziskavah, ki so bile zasnovane tako, da so preprečevale relapse. V eni izmed treh raziskav je bila dosežena signifikantna razlika v odstotku bolnikov z relapsom in sicer je do relapsa prišlo pri 38% bolnikov, ki so prejeli paroksetin in 59% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Dolgoročna učinkovitost paroksetina pri zdravljenju panične motnje je bila dokazana s 24-tedensko vzdrževalno raziskavo, ki je bila zasnovana tako, da je preprečevala relapse: do relapsa je prišlo pri 5% bolnikov, ki so prejeli paroksetin (10-40 mg dnevno) oziroma pri

30% bolnikov, ki so prejeli placebo. Raziskava je bila podprta s 36-tedensko vzdrževalno raziskavo.

Dolgoročna učinkovitost paroksetina pri zdravljenju socialne anksiozne motnje in posttravmatske stresne motnje ni bila zadostno dokazana.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem vnosu se paroksetin dobro absorbira in je izpostavljen metabolizmu prvega prehoda. Zaradi metabolizma prvega prehoda je količina paroksetina v sistemske krvnem obtoku manjša od tiste, ki se absorbira iz prebavil. Ob obremenitvi telesa z večjim enkratnim odmerkom ali z več odmerki pride do delne zasičenosti učinka prvega prehoda in do zmanjšane plazemskega očistka. To povzroči nesorazmerno povečanje koncentracij paroksetina v plazmi, zaradi česar so farmakokinetični parametri nestalni, kar se kaže v nelinearni farmakokinetiki. Nelinearnost pa je na splošno majhna in je omejena le na tiste osebe, pri katerih se z majhnimi odmerki dosežejo majhne koncentracije v plazmi. Ravnovesno stanje sistemskih vrednosti je doseženo 7 do 14 dni po začetku zdravljenja z oblikami s takojšnjim ali prirejenim sproščanjem; pri dolgotrajnem zdravljenju ni opaziti spremenjenih farmakokinetičnih lastnosti.

Porazdelitev

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

V terapevtskih koncentracijah je približno 95% paroksetina v plazmi vezanega na proteine. Odvisnosti med koncentracijami paroksetina v plazmi in kliničnim učinkom (neželeni učinki in učinkovitost) niso zasledili.

V materino mleko in fetuse laboratorijskih živali prehaja le majhna količina paroksetina.

Metabolizem

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

Metabolizem ne vpliva na selektivno delovanje paroksetina, t.j. na ponovni privzem serotonina s strani nevronov.

Izločanje

Na splošno se z urinom v nespremenjeni obliki izloči manj kot 2% odmerka paroksetina, v obliki metabolitov pa se izloči približno 64% odmerka. Okrog 36% odmerka se izloči z blatom, verjetno preko žolča, od česar predstavlja nespremenjeni paroksetin manj kot 1% odmerka. Paroksetin se torej izloča skoraj izključno z metabolizmom.

Izločanje metabolitov je dvofazno, na začetku kot posledica metabolizma prvega prehoda, nato pa pod nadzorom sistemskega izločanja paroksetina.

Razpolovni čas izločanja je variabilen, navadno pa je približno 1 dan.

Posebne populacije bolnikov

Starostniki in bolniki z okvaro ledvic/jeter

Pri starejših osebah in osebah s hudo okvaro ledvic ali jeter prihaja do večjih koncentracij paroksetina v plazmi, vendar pa je obseg koncentracij v plazmi še vedno v skladu z obsegom 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 metabolizma podobna kot pri ljudeh. Kot je pričakovati pri lipofilnih aminih, vključno s tricikličnimi antidepresivi, je pri podganah prišlo do fosfolipidoze. V raziskavah 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 dveletnih raziskavah, ki so jih opravili na miših in podganah, paroksetin ni učinkoval tumorogeno.

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

Raziskave o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah so pokazale, da je paroksetin prizadel plodost samcev in samic. Pri podganah so opazili večjo smrtnost med mladiči in zakasnelo osifikacijo. Zadnji učinek je bil verjetno povezan z maternalno toksičnostjo in se ne smatra kot neposreden učinek na fetuse/novorojence.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

kalcijev hidrofosfat, brezvodni
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza
makrogol 4000
titanov dioksid (E171)
železovi oksidi (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ni posebnih navodil za shranjevanje zdravila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plisil® 20 mg filmsko obložene tablete:

Škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami (3 x 10 filmsko obloženih tablet v pretisnem omotu).

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pliva Ljubljana d.o.o.

Pot k sejmišču 35

1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-209/06

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

14.03.2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.6.2010