

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Paroxat 20 mg filmsko obložene tablete

Paroxat 30 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg ali 30 mg paroksetina (v obliki paroksetinijevega klorida hemihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Paroxat 20 mg filmsko obložene tablete so bele barve in ovalne ter bikonveksne oblike. Na eni strani imajo oznako »20«, na drugi strani pa razdelilno zarezo.

20 mg tableta se lahko deli na enake odmerke, če je to potrebno.

Paroxat 30 mg filmsko obložene tablete so modre barve in ovalne ter bikonveksne oblike. Na eni strani imajo oznako »30«, na drugi strani pa razdelilno zarezo. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Huda depresivna epizoda

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Na splošno 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 lahko v skladu z bolnikovim odzivom odmerek postopno povečujemo 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 (OKM)

Priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Bolniki morajo zdravljenje pričeti z odmerkom 20 mg/dan, odmerek pa se lahko postopno povečuje za 10 mg do priporočenega odmerka. Če se po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ne opazi zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi, če odmerek postopno povečujemo do največjega odmerka 60 mg/dan.

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).

Panična motnja

Priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Bolniki morajo zdravljenje pričeti z odmerkom 10 mg/dan, odmerek pa v skladu z bolnikovim odzivom postopno povečujemo za 10 mg do priporočenega odmerka. Nizek začetni odmerek priporočamo zato, da bi omejili 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 zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi, če odmerek postopno povečujemo do največjega odmerka 60 mg/dan.

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).

Socialna anksiozna motnja/socialna fobija

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

Generalizirana anksiozna motnja

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

Posttravmatska stresna motnja

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

Odtegnitveni simptomi, opaženi po prekinitvi zdravljenja s paroksetinom

Nenadni prekinitvi zdravljenja se je potrebno izogibati (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V kliničnih raziskavah 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.

Otroci in mladostniki (stari od 7 do 17 let)

Paroksetina 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 poglavji 4.4 in 4.8).

Otroci, mlajši od 7 let

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

Starejša populacija

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.

Ledvična/jetrna okvara

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

Način uporabe

Priporočljivo je, da se paroksetin jemlje enkrat dnevno in sicer zjutraj skupaj s hrano.

Tableto je potrebno pogoltniti in ne žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Paroksetin je kontraindiciran v kombinaciji z zaviralci monoaminooksidaz (zaviralci MAO). V izjemnih primerih lahko v kombinaciji s paroksetinom uporabite linezolid (antibiotik, ki je reverzibilen, neselektiven zaviralec MAO), pod pogojem, da obstajajo možnosti za natančno nadzorovanje simptomov serotoninškega sindroma in spremljanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje s paroksetinom se lahko uvede:

- dva tedna po ukinitvi ireverzibilnega zaviralca monoaminooksidaz, ali
- vsaj 24 ur po ukinitvi reverzibilnega zaviralca monoaminooksidaz (npr. moklobemid, linezolid, metiltioninijev klorid (metilensko modro; sredstvo za predoperacijski prikaz, ki je reverzibilen, neselektiven zaviralec monoaminooksidaz)).

Med ukinitvijo paroksetina in pričetkom zdravljenja s katerikoli zaviralcem monoaminooksidaz mora miniti vsaj en teden.

Paroksetin je kontraindiciran v kombinaciji s tioridazinom ali pimozidom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje s paroksetinom je potrebno uvesti previdno dva tedna po zaključku zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem monoaminooksidaz ali 24 ur po zaključku zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem monoaminooksidaz. Odmerjanje paroksetina je potrebno povečevati postopoma 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. V kliničnih preskušanjih so pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili z antidepressivi, pogosteje opazili samomorilno vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) in sovražnost (predvsem agresijo, uporniško obnašanje in jezo) kot pa pri zdravljenju s placebom. Če se na osnovi klinične potrebe kljub temu odločimo za zdravljenje, moramo bolnika skrbno nadzorovati če se pojavijo simptomi, povezani s samomorilnostjo. Za otroke in mladostnike manjkajo tudi dolgoročni podatki o varnosti, ki zadevajo rast, dozorevanje in kognitivni ter vedenjski razvoj.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana s povečanim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti. Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatne remisije. Ker je možno, da med prvimi nekaj tedni zdravljenja ne pride do izboljšanja, je potrebno bolnike skrbno nadzorovati vse

dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje pri zdravljenju z vsemi antidepresivi kažejo, da se tveganje za samomor lahko v zgodnji fazi izboljšanja poveča.

S povečanim tveganjem za samomorilno vedenje so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje paroksetin. Razen tega pa se ta stanja lahko pojavljajo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej potrebno 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 pričetkom zdravljenja, obstaja večje tveganje za samomorilne misli ali samomorilne poskuse in jih je potrebno med zdravljenjem skrbno nadzorovati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj 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 pri uporabi placeba (glejte poglavje 5.1).

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 potrebno opozoriti, da je potrebno bolnike nadzirati glede kakršnega koli kliničnega poslabšanja, pojava samomorilnega vedenja ali misli na samomor ali 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 pojavi med prvimi nekaj tedni 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 posebej v primeru sočasnega zdravljenja z drugimi serotoninergičnimi in/ali nevroleptičnimi zdravili, pojavijo serotoninski sindrom ali malignemu nevroleptičnemu sindromu podobni dogodki. Ker lahko sindroma vodita v potencialno življenjsko nevarna stanja je, če se pojavijo takšni dogodki (značilni po skupini simptomov, kot so hipertermija, rigidnost, mioklonus, avtonomna labilnost z mogočim hitrim spreminjanjem vitalnih znakov, spremembe mentalnega statusa vključno z zmedenostjo, razdražljivostjo, ekstremno agitacijo, ki napreduje v delirij in komo), potrebno zdravljenje s paroksetinom ukiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje. Zaradi tveganja za serotoninergični sindrom, 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 potrebno, tako kot vse antidepresive, tudi paroksetin uporabljati previdno. Paroksetin je potrebno ukiniti pri vsakem bolniku, ki prehaja v manično fazo.

Ledvična/jetrna okvara

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

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zdravljenje s selektivnim zaviralcem privzema serotonina spremeni urejenost sladkorne bolezni. Odmerjanje insulina in/ali peroralnih antidiabetikov bo morda potrebno prilagoditi. Poleg tega, študije kažejo, da lahko pride do povišanih vrednosti glukoze v krvi, ob sočasni uporabi paroksetina s pravastatinom (glejte poglavje 4.5).

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 vsakem bolniku, pri katerem se pojavi epileptični napad.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

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

Glavkom

Tako kot drugi selektivni zaviralci privzema serotonina lahko tudi paroksetin povzroči midriazo in ga morate previdno uporabljati pri bolnikih z ozkokotnim glavkomom ali z anamnezo glavkoma.

Srčne bolezni

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

Podaljšanje QT

V obdobju trženja so poročali o primerih podaljšanja intervala QT.

Paroksetin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z (družinsko) anamnezo podaljšanja intervala QT, pri sočasni uporabi antiaritmikov ali drugih zdravil, ki lahko potencialno podaljšajo interval QT, pri bolnikih s pomembno že obstoječo boleznijo srca, kot je srčno popuščanje, ishemična bolezen srca, srčni blok ali ventrikularne aritmije, bradikardijo, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Hiponatriemija

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

Krvavitve

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

Zdravila iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI)/zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (*serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI) lahko povečajo tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavji 4.6 in 4.8).

Previdnost je priporočljiva tako pri bolnikih, ki sočasno s selektivnimi zaviralci privzema serotonina jemljejo peroralne antitrombotike, zdravila za katera je znano, da vplivajo na funkcijo trombocitov ali druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (npr. atipični antipsihotiki, kot je klozapin, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci ciklooksigenaze tipa 2), kot tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje hemostaze ali bolezni, ki so lahko predispozicija za krvavitve (glejte poglavje 4.8).

Medsebojno delovanje 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 prekinitvi zdravljenja s paroksetinom

Odtegnitveni simptomi po prekinitvi zdravljenja so pogosti, še posebej, če se zdravljenje prekine nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so bili neželeni učinki ob prekinitvi zdravljenja ugotovljeni pri 30 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin, v primerjavi z 20 % bolnikov, ki so prejeli placebo. 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 hitrostjo zmanjševanja odmerka.

Poročali so o omotici, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijo, občutki električnega šoka in tinitusom), motnjah spanja (vključno z intenzivnimi sanjami), agitaciji ali anksioznosti, navzei, tremorju, zmedenosti, znojenju, glavobolu, driski, palpitacijah, čustveni labilnosti, razdražljivosti in motnjah vida. Na splošno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar pa so pri nekaterih bolnikih lahko tudi hujše intenzitete. Običajno se pojavijo v prvih nekaj dneh po prekinitvi zdravljenja, zelo redko pa so o takšnih simptomih poročali pri bolnikih, ki so pozabili vzeti odmerek. Na splošno ti simptomi minejo sami po sebi v dveh tednih, pri posameznikih pa lahko trajajo dlje časa (dva-tri mesece ali več). Glede na bolnikove potrebe je tako priporočljivo, da se več tednov ali mesecev pred prekinitvijo zdravljenja odmerek postopno zmanjšuje (glejte poglavje 4.2).

Spolna disfunkcija

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI.

Natrij

Ena tableta paroksetina vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, 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 privzema serotonina lahko sočasno dajanje serotoninergičnih zdravil povzroči pojav s serotoninom povezanih učinkov (serotoninški sindrom: glejte poglavje 4.4). Med uporabo serotoninergičnih zdravil (npr. L-triptofana, triptanov, tramadola, linezolida, metiltioninijev klorid (metilensko modro), SSRI, litija, petidina, buprenorfina in pripravkov šentjanževke (*Hypericum perforatum*)) v kombinaciji s paroksetinom sta potrebna previdnost in natančnejše klinično spremljanje. Previdnost je priporočljiva tudi pri uporabi fentanila za splošno anestezijo ali pri zdravljenju kronične bolečine. Sočasna uporaba paroksetina in zaviralcev MAO je kontraindicirana zaradi tveganja za serotoninški sindrom (glejte poglavje 4.3).

Pimozid

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

Zdravila, ki podaljšajo interval QT

Tveganje za podaljšanje intervala QTc in/ali ventrikularne aritmije (npr. TdP) se lahko poveča pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki podaljšajo interval QTc (npr. nekateri antipsihotiki) (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba tioridazina in paroksetina je kontraindicirana, ker lahko, tako kot druga zdravila, ki zavirajo jetrni encim CYP450 2D6, tudi paroksetin poveča koncentracijo tioridazina v plazmi, kar lahko podaljša interval QT (glejte poglavje 4.3).

Encimi, ki presnavljajo zdravilo

Na presnovo in farmakokinetične lastnosti paroksetina lahko vplivata indukcija oziroma inhibicija encimov, ki zdravilo presnavljajo.

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

Ocenjuje se, da pri sočasni uporabi znanih induktorjev encima, ki presnavlja zdravilo (npr. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenitoin) ali fosamprenavirja/ritonavirja, začetnega odmerka ni

potrebno prilagoditi. 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 lahko zmanjšajo aktivnost plazemske holinesteraze, kar povzroči podaljšano delovanje zaviralcev živčno-mišičnega prenosa kot sta mivakurij in suksametonij.

Fosamprenavir/ritonavir

Pri zdravih prostovoljcih, ki so 10 dni sočasno prejeli fosamprenavir/ritonavir v odmerku 700/100 mg dvakrat na dan in paroksetin v odmerku 20 mg enkrat na dan, so se plazemske vrednosti paroksetina pomembno zmanjšale (za približno 55 %). Med sočasno uporabo paroksetina so bile plazemske vrednosti fosamprenavirja/ritonavirja podobne referenčnim vrednostim pri drugih študijah, kar kaže, da paroksetin nima pomembnejšega vpliva na presnovo fosamprenavirja/ritonavirja. Podatki o učinkih dolgotrajne (nad 10 dni) sočasne uporabe paroksetina in fosamprenavirja/ritonavirja niso na voljo.

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 selektivnimi zaviralci privzema serotonina, 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 (npr. klomipramin, nortriptilin in dezipramin), fenotiazinski nevroleptiki (npr. perfenazin in tioridazin, glejte poglavje 4.3 in odstavek „Zdravila, ki podaljšajo interval QT” v poglavju 4.5 zgoraj), risperidon, atomoksetin, nekateri antiaritmiki skupine 1C (npr. propafenon in flekainid) in metoprolol. Paroksetina ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metoprololom, če se le ta daje pri srčni insuficienci, zaradi ozkega terapevtskega indeksa metoprolola pri tej indikaciji.

V literaturi je opisana farmakokinetična interakcija med zaviralci CYP2D6 in tamoksifenom; povzročila je 65-75 % zmanjšanje plazemske koncentracije endoksifena, ki je ena od bolj aktivnih oblik tamoksifena. V nekaterih študijah so med sočasno uporabo nekaterih antidepresivov iz skupine selektivnih zaviralcev privzema serotonina ugotovili zmanjšanje učinkovitosti tamoksifena. Ker ni mogoče izključiti zmanjšanja učinka tamoksifena, se je treba sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP2D6 (vključno s paroksetinom) izogniti, če je le mogoče (glejte poglavje 4.4).

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).

Nesteroidna protivnetna zdravila, acetilsalicilna kislina in druga antiagregacijska zdravila

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

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

Pravastatin

V študijah opažene interakcije med paroksetinom in pravastatinom kažejo, da sočasna uporaba paroksetina in pravastatina lahko privede do povišanih vrednosti glukoze v krvi. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki prejemajo paroksetin in pravastatin, je lahko potrebna prilagoditev odmerkov peroralnih antidiabetikov in/ali insulina (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nekatere epidemiološke študije nakazujejo, da obstaja možnost povečanja tveganja za pojav kongenitalnih malformacij, pretežno kardiovaskularnih (npr. defekti prekatnega in preddvornega pretina) v povezavi z jemanjem paroksetina v prvem trimesečju nosečnosti. Mehanizem ni poznan. Podatki kažejo, da je stopnja tveganja za novorojenčka s kardiovaskularno okvaro pri jemanju paroksetina med nosečnostjo manj kot 2/100, kar je primerljivo z pričakovano stopnjo za tovrstne okvare, ki je 1/100 v celotni populaciji.

Paroksetin se sme med nosečnostjo uporabljati le v primeru striktne indikacije. Zdravnik, ki zdravilo predpiše, mora skrbno pretehtati možnosti nadomestnega zdravljenja pri ženskah, ki so noseče ali nameravajo zanositi. Nenadni prekinitvi zdravljenja med nosečnostjo se je potrebno izogibati (glejte poglavje 4.2).

Podatki iz opazovanj kažejo na povečano tveganje (manj kot dvakratno) za poporodno krvavitev po izpostavitvi zdravilom iz skupine SSRI/SNRI v mesecu pred porodom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

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

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

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

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

Dojenje

Paroksetin se v majhnih količinah izloča v materino mleko. V objavljenih študijah so bile koncentracije v serumu otrok, ki so bili dojeni, nedokazljive (< 2 nanograma/ml) ali zelo nizke (< 4 nanogramov/ml), učinki zdravila pri teh otrocih pa niso bili opaženi. Ker učinki niso pričakovani, se lahko razmisli o dojenju.

Plodnost

Podatki na živalih kažejo, da lahko paroksetin vpliva na kakovost sperme (glejte poglavje 5.3). Podatki, zbrani *in vitro* s človeškim materialom, utegnejo nakazovati določen vpliv na kakovost sperme, vendar so poročila o primerih pri človeku v zvezi z nekaterimi selektivnimi zaviralci privzema serotonina (vključno s paroksetinom) pokazala, da je vpliv na kakovost sperme po vsem sodeč reverzibilen. Vpliva na plodnost pri človeku doslej niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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, sočasne uporabe paroksetina in alkohola ne priporočamo.

4.8 Neželeni učinki

Intenzivnost in pogostnost 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 pogostnosti. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: neobičajne krvavitve, predvsem v koži in sluznicah (vključno z ekhimozo in ginekološkimi krvavitvami), levkopenija.

Zelo redki: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: resne in potencialno usodne alergijske reakcije (vključno z anafilaktično 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: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so poročali o spremenjeni urejenosti sladkorne bolezni (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)

Neznana: razmišljanje o samomoru, samomorilno vedenje, agresivnost, bruksizem.

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

V okviru izkušenj v obdobju trženja so bili opaženi primeri agresivnosti.

Ti simptomi so lahko tudi posledica osnovne bolezni.

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, tremor, glavobol, poslabšana zbranost

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

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 bili hipertenzivni ali anksiozni.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: zehanje

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea

Pogosti: konstipacija, driska, bruhanje, suha usta

Zelo redki: gastrointestinalne krvavitve

Neznana: mikroskopski kolitis

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 za promet, 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 sečil

Občasni: retencija urina, 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

Neznana: poporodna krvavitev

O poporodni krvavitvi so poročali za zdravila iz skupine SSRI/SNRI (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: artralgija, mialgija

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, povečanje telesne mase

Zelo redki: periferni edem

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.

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

Na splošno so ti 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 tako svetujemo postopno prekinitev zdravljenja z zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih pri otrocih

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 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, starih do 12 let.

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

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

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 nekateri drugi. Tako so poročali o povišani telesni temperaturi in nehotnih mišičnih kontrakcijah. Če so bolniki vzeli odmerek do 2000 mg (brez kombinacije z drugimi zdravili), so običajno okrevali brez resnih posledic. Občasno so poročali o komi ali spremembah EKG, vendar zelo redko s smrtnim izidom. Ponavadi je šlo za zaužitje kombinacije paroksetina in drugih psihotropnih zdravil z alkoholom ali brez njega.

Zdravljenje

Specifičen antidot ni poznan.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi – selektivni zaviralci privzema serotonina, oznaka ATC: N06AB05

Mehanizem delovanja

Paroksetin je močan in selektiven zaviralec 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 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 študije na živalih so pokazale le šibke antiholinergične lastnosti.

S selektivnim delovanjem so skladne tudi ugotovitve *in vitro* študij, ki kažejo, da ima paroksetin, za razliko od tricikličnih antidepresivov, le majhno afiniteto za α_1 , α_2 in beta adrenoreceptorje, dopaminske (D_2), 5-HT1 podobne receptorje, 5-HT2 in histaminske (H_1) receptorje. Šibko medsebojno učinkovanje s postsinaptičnimi receptorji *in vitro* potrjujejo tudi *in vivo* študije, ki kažejo odsotnost sedativnih lastnosti v centralnem živčnem sistemu in hipotenzivnih lastnosti.

Farmakodinamični učinki

Paroksetin ne okvari psihomotoričnega delovanja in ne krepi sedativnih učinkov etanola.

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

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

Študije 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.

Študije kažejo, da je, v nasprotju z antidepresivi, ki zavirajo privzem noradrenalina, nagnjenost paroksetina k zaviranju antihipertenzivnih učinkov guanetidina veliko manjša.

Pri zdravljenju depresivnih motenj je učinkovitost paroksetina primerljiva z učinkovitostjo standardnih antidepresivov.

Obstajajo tudi nekateri dokazi, da ima lahko paroksetin 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.

Analiza samomorilnosti pri odraslih

Za paroksetin specifična analiza s placebom nadzorovanih preskušanj pri odraslih s psihiatrično motnjo je pokazala večjo pogostnost samomorilnega vedenja pri mlajših odraslih (starih od 18 do 24 let), ki so se zdravili s paroksetinom v primerjavi s placebom (2,19 % v primerjavi z 0,92 %). V višjih starostnih skupinah takšnega povečanja niso opazili. Pri odraslih s hudo depresivno epizodo (vse starostne skupine) je bila pogostnost samomorilnega vedenja večja pri bolnikih, ki so se zdravili s paroksetinom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (0,32 % v primerjavi z 0,05 %). Vsi primeri so bili povezani s poskusom samomora, vendar pa so pri uporabi paroksetina o večini poskusov samomora (8 od 11) poročali pri mlajših odraslih (glejte tudi poglavje 4.4).

Odziv na odmere

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

Dolgoročna učinkovitost

Dolgoročna učinkovitost paroksetina pri zdravljenju depresije je bila dokazana z 52-tedensko vzdrževalno študijo, 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 študijah, ki so bile zasnovane tako, da so preprečevale relapse. V eni izmed treh študij 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 študijo, ki je bila zasnovana tako, da je preprečevala relapse: do relapsa je prišlo pri 5 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin (10-40 mg dnevno) oziroma pri 30 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Študija je bila podprta z 36-tedensko vzdrževalno študijo.

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

Neželeni učinki v kliničnih preizkušanjih pri pediatričnih bolnikih

V kratkotrajnih (10- do 12-tedenskih) kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih so med zdravljenjem s paroksetinom zabeležili naslednje neželene učinke s pogostnostjo pri vsaj 2 % bolnikov in vsaj dvakrat pogostejše 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 opažali predvsem v kliničnih preskušanjih pri mladostnikih s hudo depresivno motnjo. Več sovražnosti se je pojavilo zlasti pri otrocih z obsesivno-kompulzivno motnjo in še posebej pri mlajših otrocih do 12. leta starosti. Dodatni učinki, ki so bili v skupini s paroksetinom pogostejši kot v skupini s placebom, so bili: zmanjšanje teka, tremor, znojenje, hiperkinezija, agitiranost, čustvena labilnost (vključno z jokom in nihanji razpoloženja).

V študijah, v katerih so uporabili shemo zmanjševanja odmerka, so med obdobjem zmanjševanja ali po prenehanju uporabe paroksetina zabeležili naslednje simptome s pogostnostjo pri vsaj 2 % bolnikov in vsaj dvakrat pogostejše 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

Po peroralnem vnosu se paroksetin dobro absorbira in je izpostavljen metabolizmu prvega prehoda. Zaradi metabolizma prvega prehoda je količina paroksetina v sistemske obtoke 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.

Ravnotežno 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.

Biotransformacija

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

Presnova ne vpliva na selektivno delovanje paroksetina, t.j. na 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 s presnovo.

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

Eliminacijski razpolovni čas je variabilen, navadno pa je približno en dan.

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija in bolniki z ledvično/jetrno okvaro

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

Kancerogenost: V dvehletnih študijah, 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.

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah so pokazale, da paroksetin vpliva na plodnost samcev in samic, ker zmanjša indeks plodnosti in delež brejosti. 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 zarodke/novorojence

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Paroxat 20 mg filmsko obložene tablete

Jedro:

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)

makrogol 400

polisorbat 80 (E433)

titanov dioksid (E171)

Paroxat 30 mg filmsko obložene tablete

Jedro:

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)

makrogol 400
polisorbat 80 (E433)
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Paroxat 20 mg filmsko obložene tablete:

Pretisni omoti, varni za otroke, iz prosojnega polivinilklorida (PVC) z aluminijasto folijo na zadnji strani prevlečeno s papirjem. Polipropilenski vsebniki (plastenke) s polietilenskimi zaporkami.

Velikosti pakiranja: 50 x 1 tableta ali po 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 in 500 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Paroxat 30 mg filmsko obložene tablete:

Pretisni omoti, varni za otroke, iz prosojnega polivinilklorida (PVC) z aluminijasto folijo na zadnji strani prevlečeno s papirjem. Polipropilenski vsebniki (plastenke) s polietilenskimi zaporkami.

Velikosti pakiranja: po 28, 30, 56 ali 60 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

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

Paroxat 20mg: H/04/01234/001-013, H/04/01234/027-039, H/04/01234/052

Paroxat 30mg: H/04/01234/040-043, H/04/01234/048-051

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 11.06.2004
Datum zadnjega podaljšanja: 08.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.12.2023