

ПУ-20090522/

20. 11. 2009

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Пароксетин Сандоз 20 mg филмирани таблетки  
Paroxetine Sandoz 20 mg film-coated tablets

Пароксетин Сандоз 40 mg филмирани таблетки  
Paroxetine Sandoz 40 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Пароксетин Сандоз 20 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg пароксетин (като пароксетинов хидрохлорид, безводен 22,2 mg).

Пароксетин Сандоз 40 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg пароксетин (като пароксетинов хидрохлорид, безводен 44,4 mg).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирани таблетки

Пароксетин Сандоз 20 mg филмирани таблетки  
Бяла, кръгла таблетка, разполовена с чувствителна на натиск делителна черта, с надпис РХ 20.

Пароксетин Сандоз 40 mg филмирани таблетки  
Бяла, кръгла таблетка, разделена на четири с чувствителна на натиск делителна черта, с надпис РХ 40.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Лечение на:

- голям депресивен епизод
- обесивно-компулсивно разстройство
- паническо разстройство с или без агорафобия
- социално тревожно разстройство/ социална фобия
- генерализирана тревожност
- посттравматично стресово разстройство

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Препоръчва се пароксетин да се прилага като еднократна дневна доза, сутрин с храната.  
Таблетките трябва да се приемат цели, без да се сдъвкват.

Голям депресивен епизод



Препоръчителната начална доза е 20 mg дневно. Подобрението започва след една седмица, но се изяснява след втората седмица от терапията. Както при всички антидепресанти, ако е необходимо дозата трябва да бъде преразгледана и коригирана между 3-4<sup>та</sup> седмица след започване на терапията и след това, ако е необходимо, според клиничната преценка. При някои пациенти с незадоволителен отговор при 20 mg, дозата може да бъде увеличена постепенно с 10 mg максимално до 50 mg дневно, в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента.

Пациенти с депресия трябва да бъдат лекувани достатъчно продължително за период най-малко от 6 месеца до пълно отшумяване на симптомите.

#### Обсесивно-компулсивно разстройство (OCD)

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Началната доза е 20 mg дневно и може да бъде увеличена постепенно с 10 mg до препоръчителната доза. Ако след няколко седмици лечение с препоръчителната доза се наблюдава незадоволителен отговор, при някои пациенти дозата може да се повиши постепенно максимално до 60 mg дневно. Пациенти с OCD трябва да бъдат лекувани достатъчно продължително време, докато изчезне симптоматиката. Този период може да бъде няколко месеца или по-продължително време (виж т.5.1).

#### Паническо разстройство

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Началната доза е 10 mg дневно и може да бъде повишена постепенно с 10 mg, в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента. Препоръчва се ниска начална доза, за да се минимизира потенциалното влошаване на симптоматиката, което обикновено се появява рано в курса на лечение. Ако след няколко седмици с препоръчителната доза се наблюдава незадоволителен отговор, при някои пациенти дозата може да се повиши постепенно максимално до 60 mg дневно.

Пациенти с паническо разстройство трябва да бъдат лекувани достатъчно продължително време, докато изчезне симптоматиката. Този период може да бъде няколко месеца или по-продължително време (виж т.5.1).

#### Социално тревожно разстройство/социална фобия

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмици не се наблюдава задоволителен отговор, при някои пациенти дозата може да бъде увеличена постепенно с 10 mg максимално до 50 mg дневно. Продължителното приложение трябва да бъде регулярно оценявано (виж т. 5.1).

#### Генерализирана тревожност

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмици не се наблюдава задоволителен отговор, дозата може да бъде увеличена постепенно с 10 mg максимално до 50 mg дневно.

Продължителното приложение трябва да бъде регулярно оценявано (виж т. 5.1).

#### Посттравматично стресово разстройство

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмици не се наблюдава задоволителен отговор, дозата може да бъде увеличавана постепенно с 10 mg максимално до 50 mg дневно.

Продължителното приложение трябва да бъде регулярно оценявано (виж т. 5.1).

### **ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ**

#### Симптоми на отнемане при спиране на терапия с пароксетин

Трябва да се избягва рязко спиране (виж т. 4.4 и 4.8). При прекратяване на лечението с пароксетин дозата трябва да се намали постепенно за период от поне една до две седмици, за да се намали риска от симптоми на отнемане (виж т.4.4 и 4.8). При клинични проучвания е прилаган режим с намаляваща дневна доза от 10 mg седмично. Ако се наблюдават симптоми на непоносимост след понижаване на дозата или след спиране на терапията, може да бъде обмислено възобновяване на предишната предписана доза. След това лекарят може да продължи по-бавно понижаването на дозата.

#### Специални групи пациенти

- Пациенти в напреднала възраст



При пациенти в напреднала възраст се наблюдават повишени плазмени нива на пароксетин, но нивата на концентрациите се припокриват с тези, наблюдавани при по-млади индивиди. Началната доза трябва да бъде същата, както тази за възрастни. Ако е необходимо, при някои пациенти дозата може да бъде увеличена максимално до 40 mg дневно.

- **Деца и подрастващи на възраст под 18 год.**

Пароксетин не трябва да бъде прилаган при деца и подрастващи под 18 години (виж т.4.4).

- **Бъбречна/чернодробна недостатъчност**

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min) или с тежка чернодробна дисфункция може да се наблюдава повишаване на плазмените концентрации на пароксетин. Поради това трябва да се прилагат по-ниски дози.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към пароксетин или към някое от помощните вещества.

Пароксетин е противопоказан в комбинация с моноаминооксидазни инхибитори (МАОИ). Лечение с пароксетин може да бъде започнато:

- две седмици след спиране на необратими МАОИ или
- най-малко 24 h след спиране на обратими МАОИ (напр. моклобемид)

Необходима е най-малко една седмица между спиране на пароксетин и започване на терапия с МАОИ.

Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация с тиоридазин, както и с други лекарствени продукти, които инхибират чернодробния ензим CYP450 2D6, тъй като пароксетин може да повиши плазмените нива на тиоридазин (виж т. 4.5). Тиоридазин, приложен самостоятелно, може да доведе до удължаване на QT-интервала с тежки камерни аритмии, като torsades de pointes, и внезапна смърт.

Пароксетин не трябва да се използва в комбинация с пимозид (виж т.4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Употреба при деца и подрастващи

Пароксетин не трябва да се прилага при лечение на деца и подрастващи под 18 год. При клинични проучвания при деца и подрастващи по-често са наблюдавани суицидно поведение (опити за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, враждебно поведение и гняв) при лекуваните с пароксетин в сравнение с плацебо.

При тези проучвания не е била доказана ефикасността и безопасността при продължително приложение при деца и подрастващи за растеж и развитие, познавателно и поведенческо развитие (виж т.4.8).

##### Моноаминооксидазни инхибитори (МАОИ)

Лечение с пароксетин трябва да бъде започнато внимателно две седмици след спиране на лечение с необратими МАОИ или 24 часа след спиране на лечението с обратим МАО-инхибитор. Дозата на пароксетин трябва да се повишава постепенно, докато се достигне оптимален отговор (виж т.4.3 и 4.5).

##### Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период. Други психични заболявания при които пароксетин се предписва, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това тези заболявания могат да бъдат



съчетани с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психични нарушения трябва да бъдат съблюдавани същите предпазните мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство или показващи в значителна степен суицидни идеации, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите.

Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

#### **Акатизия**

Приложението на пароксетин е свързано с поява на акатизия, която се характеризира с вътрешно безпокойство и психомоторна възбуда с невъзможност за седене или стоене на едно място, обикновено придружено от субективен дистрес. По-характерно е това да се наблюдава през първите седмици от лечението. При пациенти, при които се наблюдават тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

#### **Серотонинов синдром/Невролептичен малигнен синдром**

При лечение с пароксетин в редки случаи може да се наблюдава серотонинов синдром или невролептичен малигнен синдром, особено в комбинация с други серотонинергични и/или невролептични лекарства. Тъй като тези синдроми могат да доведат до животозастрашаващи състояния, в тези случаи лечението с пароксетин трябва да бъде прекъснато (характеризират се със симптоми като хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни резки флукуации на жизнените показатели, психични промени, включително обърканост, раздразнителност, екстремна възбуда до делир и кома) и да се приложат поддържащи симптоматични мерки. Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация със серотонинови прекурсори (като L-триптофан, окситриптан), поради риск от серотонинергичен синдром. (виж т.4.3 и 4.5).

#### **Мания**

Както при всички антидепресанти, пароксетин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за мания. Пароксетин трябва да се прекъсне при пациенти, които навлизат в манийна фаза.

#### **Бъбречно/чернодробно нарушение**

При пациенти с тежко бъбречно или чернодробно нарушение се препоръчва повишено внимание (виж т. 4.2).

#### **Диабет**

При пациенти с диабет приложението на селективни инхибитори на серотоновия реџптейк (SSRIs) може да наруши гликемичния контрол. Възможно е да се наложи промяна в дозировката на инсулин и/или пероралните хипогликемични продукти.

#### **Епилепсия**

Както с други антидепресанти, пароксетин трябва да бъде прилаган внимателно при пациенти с епилепсия.

#### **Гърчове**

При пациенти, лекувани с пароксетин, общата честота на гърчове е по-малка от 0,1%. Лекарственият продукт трябва да се спре при пациенти, при които се появят гърчове.



## **ЕКТ**

Няма достатъчно клиничен опит при едновременно приложение на пароксетин и електроконвулсивна терапия.

## **Глаукома**

Както и с други SSRI, пароксетин нечесто предизвиква мидриаза и трябва да се прилага внимателно при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

## **Сърдечни заболявания**

При пациенти със сърдечни заболявания трябва да се спазват обичайните предпазни мерки.

## **Хипонатриемия**

Рядко е наблюдавана хипонатриемия, предимно при пациенти в напреднала възраст. Необходимо е внимание при пациенти с риск от хипонатриемия, напр. при едновременно приложение на лекарствени продукти и цироза. Общо хипонатриемията е обратима след спиране на пароксетин.

## **Хеморагия**

Наблюдавани са случаи на стомашно-чревни кръвоизливи, кожни кръвоизливи като екхимоза и пурпура при приложение на SSRI. При пациенти в напреднала възраст съществува повишен риск.

Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи едновременно SSRI и перорални антикоагуланти, лекарства, повлияващи тромбоцитната агрегация, или други лекарства, които могат да повишат риска от кръвоизливи (напр. атипични антипсихотици като клозапин, фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, COX-2 инхибитори), както и пациенти с анамнеза за кръвоизливи или предразполагащи към кръвоизливи състояния.

## **Алкохол**

Въпреки че пароксетин не засилва психичните и двигателните нарушения, причинени от алкохола, едновременната употреба на пароксетин и алкохол не се препоръчва.

## **Симптоми на отнемане, наблюдавани след спиране на лечение с пароксетин**

Често се наблюдават симптоми на отнемане при спиране на лечението, особено ако е рязко (виж т.4.8). При клинични проучвания нежеланите реакции, които са се появили при спиране на лечението, са наблюдавани при 30% от пациентите, лекувани с пароксетин, сравнени с 20% от пациентите, приемали плацебо. Появата на тези симптоми не е същата както при продукт, предизвикващ пристрастяване или зависимост. Рискът от симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително доза и продължителност на лечение и степен на понижаване на дозата.

Наблюдавани са световъртеж, сетивни нарушения (вкл. парестезия и усещане за електричен шок), нарушения на съня (вкл. интензивно сънуване), възбуда или страх, гадене, тремор, объркване, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност, зрителни нарушения. Тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти могат да бъдат по-тежки. Симптомите обикновено се появяват първите дни след спиране на терапията, много рядко са били съобщени случаи на такива симптоми при пациенти, които неумишлено са пропуснали доза. Общо тези симптоми са ограничени и обикновено отшумяват до 2 седмици, въпреки че при някои случаи могат да бъдат пролонгирани (2-3 месеца или повече). Поради това се препоръчва постепенно понижаване дозата на пароксетин при спиране на терапията за период от няколко седмици или месеци, в зависимост от индивидуалната поносимост (виж т.4.2 Симптоми на отнемане при спиране на терапия с пароксетин).

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### **Серотонинергични лекарствени продукти**



Както и с други SSRI, едновременното приложение със серотонинергични лекарства (вкл. MAOI, L-триптофан, триптани, трамадол, линезолд, SSRI, литий и продукти с жълт кантарион) могат да доведат до серотонинови ефекти (серотонинов синдром: виж т.4.3 и 4.4).

Препоръчва се внимание и е необходимо клинично мониториране, когато тези лекарствени продукти се комбинират с пароксетин.

#### **Пимозид**

Установени са повишени нива на пимозид в проучване на еднократна доза пимозид (2 mg) при едновременно приложение с пароксетин. Засега не е известен механизмът на това взаимодействие и поради тесният терапевтичен индекс на пимозид и известната му способност да удължава QT интервала, едновременната употреба на пимозид и пароксетин е противопоказана (виж т.4.3).

#### **CYP2D6 инхибиторно действие на пароксетин**

Както останалите антидепресанти, включително други SSRI, пароксетин инхибира чернодробния цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибирането на CYP2D6 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на приложени по същото време активни вещества, които се метаболизират от този ензим. Това включва някои трициклични антидепресанти (напр. кломипрамин, нортриптилин и дезипрамин), фенотиазинови невролептици (напр. перфеназин и тиоридазин, виж т.4.3), рисперидон, атомоксетин, някои антиаритмични клас IC агенти (напр. пропафенон и флекаинид) и метопролол. Не се препоръчва употребата на пароксетин в комбинация с метопролол, прилаган при сърдечна недостатъчност, поради тесния терапевтичен индекс на метопролол при това показание.

#### **Лекарства-метаболизиращи ензими**

Метаболизмът и фармакокинетиката на пароксетин могат да бъдат променени при индукция или инхибиция на лекарства-метаболизиращите ензими.

Когато пароксетин трябва да се прилага с лекарствен продукт, който е ензимен инхибитор, трябва да се обмисли прилагане на по-ниска доза пароксетин.

Не е необходимо коригиране на началната доза, когато пароксетин трябва да се прилага с лекарствен продукт, който е ензимен индуктор (напр. карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин).

Последващите корекции на дозата трябва да се съобразяват с клиничния ефект (поносимост и ефикасност).

#### **Проциклидин**

Пароксетин повишава значително плазмените нива на проциклидин. Ако се наблюдават антихолинергични ефекти, дозата на проциклидин трябва да се понижи.

#### **Антиконвулсанти**

Карбамазепин, фенитоин, натриев валпроат. Едновременното приложение не е повлияло фармакокинетичния/-динамичния профил при пациенти с епилепсия.

#### **Алкохол**

Както и с други психотропни продукти, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват алкохол по време на лечение с пароксетин.

#### **Перорални антикоагуланти**

Възможно е да настъпи фармакодинамично взаимодействие между пароксетин и пероралните антикоагуланти. Едновременното им приложение може да доведе до повишена антикоагулантна активност и хеморагичен риск. Поради това пароксетин трябва да се прилага внимателно при пациенти, които са на терапия с перорални антикоагуланти (виж т.4.4).

#### **НСПВС и ацетилсалицилова киселина, други антиагреганти**

Възможно е да се наблюдава фармакодинамично взаимодействие между пароксетин и НСПВС и ацетилсалицилова киселина. Едновременното приложение може да доведе до повишен хеморагичен риск (виж т.4.4)

Препоръчва се внимание при пациенти, приемащи SSRI едновременно с перорални антиагреганти и лекарства, които повлияват тромбоцитната функция или повишават риска от кръвоизливи (напр.



атипични антипсихотици като клозапин, фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, НСПВС, COX-2 инхибитори), както и пациенти с анамнеза за кръвоизливи или предразполагащи към кръвоизливи състояния.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Някои епидемиологични проучвания представят леко повишен риск от сърдечно-съдови малформации [напр. дефекти на камерната (по-голям брой от случаите) и предсърдната прегради], свързани с употребата на пароксетин по време на първия триместър. Механизмът е неизвестен. Данните показват, че риска за новороденото при експозирана на пароксетин бременност е по-малко от 2/100, в сравнение с очакваната честота 1/100 на тези дефекти при общата популация. Наличните данни не показват повишение на честотата на конгениталните малформации като цяло.

Пароксетин трябва да се прилага по време на бременност само при стриктни показания. Жени, които планират забременяване и при които се установи бременност по време на терапия, трябва да се консултират с предписващия лекар. Рязкото прекъсване по време на бременност трябва да се избягва (виж т.4.2).

Новородените трябва да бъдат наблюдавани, ако майката продължава приложението на пароксетин в по-късните етапи на бременността, особено третия триместър. В тези случаи могат да бъдат наблюдавани следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апное, гърчове, температурни флукуации, нарушено хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, нервност, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сомнолентност, нарушения в съня. Тези симптоми могат да се дължат на серотонинергични ефекти или на симптоми на отнемане. В повечето случаи усложненията са започнали непосредствено или скоро (<24 h) след раждането.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, но не показват директни вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (виж т.5.3).

#### Кърмене

Малки количества от пароксетин преминават в майчиното мляко. В публикувани проучвания плазмените концентрации при кърмачета са били под границата на откриване (< 2 ng/ml) или много ниски (< 4 ng/ml). Не са наблюдавани ефекти на продукта при тези деца. Независимо от това, пароксетин не трябва да се прилага по време на кърмене, освен ако ползата не надвишава потенциалния риск за детето.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пароксетин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Клиничният опит е показал, че терапията с пароксетин не води до нарушения на познавателните и психомоторни функции. Независимо от това, както и при всички психотропни лекарства, пациентите трябва да бъдат предупредени за възможното нарушение на тяхната способност да шофират или работят с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Някои от описаните по-долу нежелани реакции, могат да отслабнат по интензитет и честота в хода на лечението и не изискват спиране на терапията. Нежеланите лекарствени реакции са описани по органна класификация и честота. Честотата се дефинира като: много често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$ , <1/10), нечесто ( $\geq 1/1\ 000$ , <1/100), редки ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/10 000), много редки (<1/10 000), е неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

#### Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

*Нечести:* кръвоизливи, предимно на кожата и лигавиците (екхимоза)

*Много редки:* тромбоцитопения



### **Нарушения на имунната система**

*Много редки:* алергични реакции (вкл. уртикария и ангиоедем)

### **Нарушения на ендокринната система**

*Много редки:* синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон

### **Нарушения на метаболизма и храненето**

*Чести:* понижен апетит

*Редки:* хипонатриемия

Хипонатриемия е наблюдавана предимно при пациенти в напреднала възраст и в някои случаи се дължи на синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон.

### **Психични нарушения**

*Чести:* сънливост, безсъние, възбуда

*Нечести:* объркване, халюцинации

*Редки:* манийни реакции, страх, деперсонализация, пристъпи на паника (виж т.4.4)

*С неизвестна честота:* Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с пароксетин или скоро след спиране на лечението (виж точка 4.4).

Тези симптоми може да се дължат и на съпътстващо заболяване.

### **Нарушения на нервната система**

*Чести:* световъртеж, тремор

*Нечести:* екстрапирамидни нарушения

*Редки:* психомоторно безпокойство/акатизия (виж т.4.4), гърчове

*Много редки:* серотонинов синдром (симптоми като възбуда, объркване, диафореза, халюцинации, хиперрефлексия, миоклонус, треперене, тахикардия и тремор)

Наблюдавани са случаи на екстрапирамидни нарушения с орофациална дистония при пациенти с подлежащи двигателни нарушения или които са приемали невролептици.

### **Нарушения на очите**

*Чести:* замъглено виждане

*Много редки:* остра глаукома

### **Сърдечни нарушения**

*Нечести:* синусова тахикардия

*Редки:* брадикардия

### **Съдови нарушения**

*Нечести:* преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане.

Промените в кръвното налягане са наблюдавани след лечение с пароксетин, при пациенти с предшестваща хипертония или страх.

### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

*Чести:* прозяване

### **Стомашно-чревни нарушения**

*Много чести:* гадене

*Нечести:* запек, диария, сухота в устата

*Много редки:* стомашно-чревни кръвоизливи

### **Хепатобилиарни нарушения**

*Редки:* повишаване на чернодробните ензими

*Много редки:* чернодробни нарушения (като хепатит, понякога с жълтеница и/или черно недостатъчност)





Съобщавани са повишени стойности на чернодробните ензими. Много рядко са получавани и постмаркетингови съобщения за чернодробни нарушения (като хепатит, понякога с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност). Трябва да се обмисли прекъсване на терапията с пароксетин, ако резултатите от изследванията показват продължително повишаване на чернодробната функция.

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

*Чести:* повишено изпотяване

*Нечести:* обрив, сърбеж

*Много редки:* реакции на фоточувствителност

#### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

*Нечести:* ретенция на урина

#### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

*Много чести:* сексуална дисфункция

*Редки:* хиперпролактинемия/галакторея

*Много редки:* приапизъм

#### **Нарушения на мускулно-скелетната система**

*Редки:* артралгия, миалгия

#### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

*Чести:* астения, напълняване

*Много редки:* периферен едем

#### **СИМПТОМИ НА ОТНЕМАНЕ**

Спирането на пароксетин (особено когато е рязко) често води до симптоми на отнемане. Замайване, сензорни нарушения (вкл. парестезия), нарушения на съня (вкл. интензивно сънуване), възбуда или страх, гадене и/или повръщане, тремор, обърканост, повишено изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения са най-често съобщаваните реакции.

Като цяло повечето реакции на отнемане са леки до умерено тежки и самоограничаващи се, въпреки че при някои пациенти може да бъдат тежки и/или продължителни. Ето защо е препоръчително дозата да се понижава постепенно при спиране на лечението (виж т.4.2 и 4.4).

#### **НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ ОТ ПЕДИАТРИЧНИ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ**

При краткосрочни (до 10-12 седмици) клинични проучвания при деца и подрастващи са наблюдавани следните нежелани реакции с честота най-малко 2 % при пациентите, приемали пароксетин, и с честота два пъти по-ниска при пациентите, приемали плацебо: засилено суицидно поведение (вкл. опити за самоубийство и суицидни мисли), самонараняване и засилена враждебност. Суицидните мисли и опитите за самоубийство са наблюдавани предимно при клинични проучвания при подрастващи с депресия. Засилена враждебност е наблюдавана предимно при деца с обесивно-компулсивно разстройство и особено при деца под 12 год. Други реакции, които са наблюдавани по-често при пароксетин, в сравнение с плацебо са: понижен апетит, тремор, изпотяване, хиперкинезия, възбуда, емоционална нестабилност (вкл. плач и промени в настроението).

При проучвания при постепенно понижаване на дозата или след спиране на пароксетин са наблюдавани симптоми с честота най-малко 2 % при пациентите и с честота два пъти по-ниска при плацебо: емоционална нестабилност (плач, промени в настроението, самонараняване, суицидни мисли и опит за самоубийство), нервност, световъртеж, гадене и болка в корема (виж т. 4.4).

#### **4.9 Предозиране**

##### *Симптоми и признаци*

Наблюдаван е широк диапазон на безопасност при случаите на предозиране с пароксетин. Нежеланите реакции, описани в т. 4.8, са наблюдавани повръщане, разширени зеници, треска



промени в кръвното налягане, главоболие, неволеви мускулни контракции, възбуда, страх и тахикардия. Общо пациентите са се възстановили напълно, без сериозни последици, дори при дози до 2000 mg, приети самостоятелно. Нечесто са наблюдавани случаи на кома или промени в ЕКГ, много рядко с фатален изход, особено когато пароксетин е приет едновременно с други психотропни продукти с или без алкохол.

### Лечение

Няма известен антидот.

Лечението трябва да включва общи мерки при предозиране с антидепресант. Ако е подходящо, може да се направи стомашна промивка или да се предизвика повръщане или и двете. След това могат да се приложат 20 до 30 g активен въглен на всеки 4 до 6 часа през първите 24 часа от приема. Необходими са поддържащи мерки, често мониториране на жизнените параметри и внимателно наблюдение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидепресант – селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (SSRI)

АТС код: N06A B05

#### Механизъм на действие

Пароксетин е силен селективен инхибитор на захващането (uptake) на 5-хидрокситриптамин (5-НТ, серотонин) и се приема, че неговото антидепресивно действие и ефективност в лечението на обесивно-компулсивно разстройство, социална фобия, страх, посттравматично стресово разстройство и паническо разстройство се дължи на специфичната инхибиция на захващането на 5-НТ в мозъчните неврони.

Химичната структура на пароксетин се различава от тази на трицикличните, тетрацикличните и други антидепресанти.

Пароксетин има нисък афинитет към мускариновите холинергични рецептори и проучвания при животни са показали само слаби антихолинергични свойства.

*In vitro* проучвания са показали, че за разлика от трицикличните антидепресанти, пароксетин има нисък афинитет към alpha-1, alpha-2 и beta-адренорецептори, допамин (D-2), 5-НТ1, 5-НТ2 и хистаминови (H1) рецептори. Тази липса на взаимодействие с постсинаптичните рецептори *in vitro* е потвърдена чрез *in vivo* проучвания, които показват липса на ЦНС потискащи и хипотензивни свойства.

#### Фармакодинамични ефекти

Пароксетин не повлиява психомоторните функции и не потенцира депресивния ефект на етанола. Както и с други селективни 5-НТ инхибитори на захващането, пароксетин предизвиква симптоми на ексцесивна стимулация на 5-НТ рецептори, когато е приложен на животни, на които са прилагани MAO-инхибитори или триптофан.

Поведенчески и ЕЕГ проучвания показват, че пароксетин е слабо активиращ при дози над тези, необходими за инхибиция на захващането на 5-НТ. Активиращите свойства по природа не са „подобни на амфетамин“. Проучвания при животни показват, че пароксетин се понася добре от сърдечно-съдовата система. Пароксетин не предизвиква клинично значими промени на кръвното налягане, сърдечен ритъм и ЕКГ след приложение при здрави субекти.

Проучвания показват, че за разлика от антидепресантите, които потискат захващането на норадреналина, пароксетин има много понижена тенденция да инхибира антихипертензивния ефект на гванетидин.

При лечение на депресия пароксетин показва сравнима ефикасност със стандартните антидепресанти.

Има доказателства, че пароксетин може да бъде ефективен при пациенти, които не са реагирали към стандартна терапия.



Сутрешни дози пароксетин нямат нежелан ефект върху качеството и продължителността на съня. Допълнително, често се наблюдава подобрен сън при пациенти, които реагират на терапия с пароксетин.

#### **Реакция към дозата**

При проучвания с фиксирани дози е установено, че ефикасността не се повишава при прилагане на по-високи от препоръчителните дози.

Съществуват някои клинични данни, които предполагат, че повишаване на дозата може да бъде благотворно при някои пациенти.

#### **Продължителна ефикасност**

Продължителната ефикасност на пароксетин при депресия е демонстрирана при проучване за превенция от рецидив, продължило 52 седмици: 12% от пациентите, приемащи пароксетин (20-40 mg дневно) са получили рецидив срещу 28% от пациентите с плацебо.

Продължителната ефикасност на пароксетин при лечение на OCD е била демонстрирана при три проучвания за превенция от рецидив, продължили 24 седмици. При едно от трите проучвания е получена значителна разлика в съотношението на получените рецидив с пароксетин (38%), сравнени с плацебо (59%).

Продължителната ефикасност на пароксетин при лечение на паническо разстройство е била демонстрирана при проучване за превенция от рецидив, продължило 24 седмици: 5% от пациентите, приемащи пароксетин (10-40 mg дневно) са получили рецидив срещу 30% от пациентите с плацебо. Това е било подкрепено от проучване, продължило 36 седмици.

Продължителната ефикасност на пароксетин при лечение на социална фобия, генерализирано страхово разстройство и посттравматичен стрес не е достатъчно проучена.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### **Резорбция**

Пароксетин се резорбира добре след перорален прием и подлежи на метаболизъм при първо преминаване (first-pass). Поради first-pass метаболизма количеството пароксетин, налично в системното кръвообращение, е по-малко от абсорбираното в гастроинтестиналния тракт.

При по-високи еднократни дози или при многократен прием се наблюдава частично насищане на first-pass ефекта и понижен плазмен клирънс. Това води до непропорционално повишение на плазмените концентрации на пароксетин и след това непостоянни фармакокинетични параметри, което води до нелинейна кинетика. Въпреки това нелинейността обикновено е малка и е ограничена само при случаите с лица, които постигат ниски плазмени концентрации при ниски дози.

Равновесни системни нива се достигат на 7 до 14 ден след началото на лечението с форми с незабавно или контролирано освобождаване и фармакокинетиката не се променя при продължителна терапия.

#### **Разпределение**

Пароксетин екстензивно се разпределя в тъканите и фармакокинетичните калкулации показват, че само 1% от пароксетин в тялото остава в плазмата. Приблизително 95% от наличния пароксетин в терапевтични концентрации е свързан с плазмените протеини. Не е установена връзка между плазмените нива на пароксетин и клиничния ефект (нежелани реакции и ефикасност).

Преминаване в кърмата при хора и към фетуса при лабораторни животни е наблюдавано в малки количества.

#### **Метаболизъм**

Основните метаболити на пароксетин са полярни и конюгирани продукти на оксидиране и метилиране, които са неактивни. Поради относителна липса на фармакологична активност не се очаква да допринасят за терапевтичния ефект на пароксетин.

Метаболизмът не повлиява селективното действие на пароксетин върху невроналното захващане.

#### **Елиминиране**



Екскрецията на пароксетин в непроменена форма чрез урината е под 2% от дозата, докато на метаболитите е около 64% от дозата. Около 36% от дозата се екскретира с фекалиите, вероятно чрез жлъчката, от които непроменения пароксетин представлява 1% от дозата. Пароксетин се елиминира почти напълно чрез метаболизъм.

Екскрецията на метаболитите е двуфазно, първоначално е резултат от first-pass метаболизма и след това е контролирана от системното елиминиране на пароксетин.

Елиминационният полуживот варира, обикновено е около 1 ден.

### **Специални групи пациенти**

*Пациенти в напреднала възраст и пациенти с нарушения на бъбречната и чернодробна функция*

Повишена плазмена концентрация на пароксетин се наблюдава при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с тежки бъбречни или чернодробни нарушения, но диапазона на плазмената концентрация се застъпва с този при здрави възрастни субекти.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсикологични проучвания са проведени при резус маймуни и плъхове албиноси; при двата вида метаболизмът е подобен на този описан при хора. При липофилни амини, вкл. трициклични антидепресанти, е наблюдавана фосфолипидоза при плъхове. Фосфолипидоза не е наблюдавана при примати при проучвания до 1 година при дози 6 пъти по-високи от препоръчителния диапазон на клинични дози.

Канцерогенност: при двугодишни проучвания, проведени с мишки и плъхове, пароксетин не е показал туморогенен ефект.

Генотоксичност: не е наблюдавана генотоксичност при *in vitro* и *in vivo* проучвания.

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове са показали, че пароксетин повлиява мъжката и женска фертилност. При плъхове е наблюдавана повишена смъртност на потомството и забавена осификация. Последните ефекти са вероятно свързани с токсичност при майката и не се приемат за директен ефект върху фетуса/новороденото.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Сърцевина на таблетката: манитол, микрокристална целулоза, коповидон, натриев нишестен гликолат (тип А), колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката: хипромелоза, талк, титанов диоксид (E171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30 °С.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистери (Al/PVC) или полиетиленова бутилка с капачка на винт.

Опаковки:

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



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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz d.d.  
Verovskova 57, 1000 Ljubljana  
Словения

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2008

