

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20060151

Бройка и регистрационен номер на продукта - Присъдение /	20060151
Регистрационен №	ВГ/МА/НР-53319
	26. 03. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пароксетин ХЕКСАЛ 20 mg филмирани таблетки
Paroxetin HEXAL 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg пароксетин като пароксетинов хидрохлорид, безводен (*paroxetine hydrochloride anhydrate*) 22,2 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, кръгла, с една делителна черта и надпис PX20.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Продуктът се прилага при:

- голям депресивен епизод
- обсесивно-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 сдъвкат, с достатъчно количество течност (напр. чаша с вода).

Голям депресивен епизод

Препоръчителната начална доза е 20 mg дневно. Подобрението започва след една седмица, но се изявява след втората седмица от терапията. Както при всички антидепресанти, ако е необходимо дозата трябва да бъде преразгледана и коригирана между 3-4^{та} 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 отщумяване 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 се лекуват със съвет и под наблюдение на лекар.



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 недоволителен 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 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 възстановяване на предишната предписана доза. След това лекарят може да продължи по-бавно понижаването на дозата.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа 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 юноши (7-17 год.)

Пароксетин не трябва да бъде приложен при деца и юноши, тъй като контролирани клинични проучвания са показвали, че пароксетин води до повишен риск от суицидно поведение и враждебност. При тези проучвания безопасността и ефикасността на продукта не са доказани (виж т. 4.4 и 4.8).

Деца и юноши (7 год.)

Безопасността и ефикасността на продукта не са проучени при деца под 7 год. Пароксетин не трябва да се прилага при тази възрастова група.

Бъбречна или 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 сmonoаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори). По изключение линезолид (антибиотик, който е обратим неселективен MAO-инхибитор) може да се прилага в комбинация с пароксетин при условие, че има условия за строго наблюдение за симптоми на серотонинов синдром и за мониториране на кръвното налягане (вижте точка 4.5).

Лечение с пароксетин може да бъде започнато:

- две седмици след спиране на приема на не обратими MAO-инхибитори или
- най-малко 24 часа след спиране на приема на обратими MAO-инхибитори (напр. моклобемид, линезолид, метилтионин хлорид (метилено синьо: предоперативен визуализиращ агент, представляващ обратим неселективен MAO-инхибитор)

Необходимо е да измине най-малко една седмица между спирането на пароксетин и започване на терапия с някой MAO-инхибитор.

- 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 (вижте т. 4.5). Тиоридазин, приложен самостоятелно, може да доведе до удължаване на QT-интервала със свързаната с това тежка камерна аритмия като *torsades de pointes* и внезапна смърт.
- Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация с пимозид (вижте точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Моноаминооксидазни инхибитори (MAO-инхибитори)

Лечение с пароксетин трябва да бъде започнато внимателно две седмици след спиране на лечение с не обратими MAO-инхибитори или 24 часа след спиране на лечение с обратими MAO-инхибитор. Дозата на пароксетин трябва да се повиши постепенно, докато се достигне оптимален отговор (виж т. 4.3 и 4.5).

Деца и юноши под 18 години

Пароксетин не трябва да се прилага при лечение на деца и юноши под 18 год. При клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с антидепресанти, по-често е наблюдавано суицидно-свързано поведение (опити за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, враждебно поведение и гняв) в сравнение с плацебо-третираната група. Ако въз основа на клиничната необходимост все пак се вземе решение за лечение, пациентът трябва да се наблюдава с повищено внимание за появя на суицидна симптоматика. В допълнение, липсват данни за безопасността при продължително приложение при деца и юноши по отношение на техния растеж и съзряване и познавателното и поведенческото им развитие.

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 достижане на значима ремисия. Тъй като подобрене може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата на ремисия. Общият клиничен опит сочи, че рисък от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.



Други психични състояния, при които се предписва пароксетин, също могат да бъдат свързани с повишен рисков 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 такива, показващи в значителна степен суицидни идеации преди започване на лечението, са изложени на по-висок рисков от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат наблюдавани с повищено внимание по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен рисков от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо (вж. също 5.1).

Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок рисков, 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/психомоторно беспокойство

Приложението на пароксетин е свързано с появя на акатизия, която се характеризира с вътрешно беспокойство и психомоторна възбуда с невъзможност за седене или стоеене на едно място, обикновено придруженото от субективен дистрес. По-характерно е това да се наблюдава през първите седмици от лечението. При пациенти, у които се наблюдават тези симптоми, повишаването на дозата може да окаже вредно.

Серотонинов синдром/Невролептичен малигнен синдром

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

Сексуална дисфункция

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават въпреки прекъсването на приема на SSRIs/SNRI.

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 (вж. т. 4.2).

Диабет



При пациенти с диабет приложението на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина може да наруши гликемичния контрол. Възможно е да се наложи промяна в дозировката на инсулин и/или пероралните хипогликемични лекарства. Освен това налице са проучвания, изказващи предположение, че повишаване на нивото на кръвната глюкоза може да се наблюдава при едновременно приложение на пароксетин и правастатин (вижте точка 4.5).

Епилепсия

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

Гърчове

Общата честота на гърчове е по-малка от 0.1% при пациенти, лекувани с пароксетин.. Лекарственият продукт трябва да се спре при пациенти, при които се появят гърчове.

EKT

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

Глаукома

Както е при други селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, пароксетин може да предизвика 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 старческа възраст. Необходимо е повишено внимание при пациенти с риск от хипонатриемия, напр. при едновременно приложение на лекарствени продукти и при цироза. Изобщо хипонатриемията е обратима след спиране на пароксетин.

Хеморагия

Съобщавани са случаи на нетипично кожно кървене като екхимози и пурпура при селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина. Съобщавано е и за други хеморагични прояви, напр. стомашно-чревни кръвоизливи и гинекологично кървене. При пациенти в старческа възраст съществува повишен риск от неменструално кървене

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина едновременно с перорални антикоагуланти, лекарства, повлияващи функцията на тромбоцитите, или други лекарства, които могат да повишат риска от кръвоизливи (напр. атипични антипсихотици като клозапин, фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалацилкова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, COX-2 инхибитори), както и при пациенти с анамнеза за кръвоизливи или предразполагащи към кръвоизливи състояния (вж т.4.8).

Алкохол

Не се препоръчва едновременна употреба на пароксетин и алкохол, въпреки че пароксетин не засилва умствени и двигателни нарушения, причинени от алкохол.

Взаимодействие с тамоксифен

Някои проучвания показват, че ефективността на тамоксифен, определена чрез риска от рецидив/смъртност от рак на гърдата, може да бъде намалена при едновременно приложение на пароксетин в резултат на необратимата инхибиция на CYP2D6 от пароксетин (вж. точка 4.5). Прилагането на пароксетин трябва да се избяга винаги, когато е възможно, ако за лечение на превенция на рак на гърдата се прилага тамоксифен.



Симптоми на отнемане, наблюдавани след спиране на лечение с пароксетин

Често се наблюдават симптоми на отнемане при спиране на лечението, особено ако е рязко (вж 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 симптоми на отнемане не е същата както при лекарства, предизвикващи пристрастване или зависимост.

Рискът от симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителност и доза на лечение и темпо на понижаване на дозата.

Наблюдавани са световъртеж, сетивни нарушения (вкл. парестезия, усещане за електрически ток и шум в ушите), нарушения на съня (вкл. интензивно сънуване), възбуда или страх, гадене, трепор, объркване, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност, зрителни нарушения. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти могат да бъдат по-тежки. Симптомите обикновено се появяват в първите няколко дни след спиране на терапията, но много рядко са били съобщени случаи на такива симптоми при пациенти, които неумишлено са пропуснали доза. Общо тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено отшумяват до 2 седмици, въпреки че при някои индивиди могат да бъдат пролонгирани (2-3 месеца или повече). Поради това при спиране на терапията се препоръчва постепенно понижаване на дозата на пароксетин за период от няколко седмици или месеци в зависимост от индивидуалните нужди на пациента (вж т.4.2).

SSRI/SNRI могат да увеличат риска от послеродово кръвотечение (вж. точки 4.6 и 4.8).

Пароксетин ХЕКСАЛ съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, което означава, че по същество е „несъдържащ натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Серотонинергични лекарствени продукти

Както и при други селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, едновременното приложение със серотонинергични лекарства може да доведе до поява на серотонинови ефекти (серотонинов синдром: вж т.4.4). Препоръчва се повишено внимание и строго клинично проследяване, когато серотонинергични лекарства (като L-триптофан, триптани, трамадол, линезолид, метилтионин хлорид (метиленово синьо), селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, литий, петидин и продукти с жълт кантарион – *Hypericum perforatum*) се комбинират с пароксетин. Изиска се повишено внимание и в случаите, когато фентанил се използва за обща анестезия или за лечение на хронична болка. Едновременната употреба на пароксетин и МАО-инхибитори е противопоказана поради риск от серотонинов синдром (вжте точка 4.3).

Пимозид

Установени са средно 2,5 пъти повищени нива на пимозид в проучване на единократна ниска доза пимозид (2 mg) при едновременно приложение с 60 mg пароксетин. Това може да се обясни с известните CYP2D6 инхибиторни свойства на пароксетин. Поради тесния терапевтичен индекс на пимозид и известната му способност да удължава QT интервала, едновременната употреба на пимозид и пароксетин е противопоказана (вжте т.4.3).

Лекарства-метаболизиращи ензими

Метаболизъмът и фармакокинетиката на пароксетин могат да бъдат повлияни при индукция или инхибиция на ензимите, метаболизиращи лекарства.

Когато пароксетин трябва да се прилага едновременно с известен инхибитор на лекарство-метаболизиращите ензими, трябва да се обмисли прилагане на по-ниска доза пароксетин.

Не е необходимо коригиране на началната доза, когато пароксетин трябва да се прилага едновременно с известни индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими (напр. карбамазепин, рифамицин, фенобарбитал, фенитоин) или с фозампренавир/ритонавир. Всички последващи корекции на дозата (като след започване, така и след преустановяване на приема на ензимен индуктор) трябва да се съобразяват с клиничния ефект (поносимост и ефект на сърдечно-съдовата система).



Нервно-мускулни блокери

Инхибиторите на обратното захващане на серотонин могат да понижат активността на холинестеразата в кръвта, което да доведе до удължаване на невромускулния блокиращ ефект на мивакуриум и суксаметоний.

Фозампренавир/ритонавир

Едновременната употреба на фозампренавир/ритонавир 700/100 mg два пъти дневно с пароксетин 20 mg дневно при здрави доброволци за 10 дни значително понижава плазмените концентрации на пароксетин с приблизително 55%. Плазмените нива на фозампренавир/ритонавир по време на съпътстващото приложение на пароксетин са подобни на референтните стойности от други проучвания, което показва че пароксетин няма значим ефект върху метаболизма на фозампренавир/ритонавир. Няма налични данни за ефектите от едновременно приложение на пароксетин и фозампренавир/ритонавир, продължило повече от 10 дни.

Проциклидин

Ежедневното прилагане на пароксетин повишава значително плазмените нива на проциклидин. Ако се наблюдават антихолинергични ефекти, дозата на проциклидин трябва да се понизи.

Антиконвулсанти

Карbamазепин, фенитоин, натриев валпроат. Едновременното приложение не повлиява фармакокинетичния/-динамичния профил при пациенти с епилепсия.

CYP 2D6 инхибиторно действие на пароксетин

Както и други антидепресанти, вкл. други селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, пароксетин инхибира чернодробния цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибирането на CYP2D6 може да доведе до повишени плазмени нива на едновременно приложени лекарства, които се метаболизират от този ензим. Такива са някои трициклични антидепресанти (напр. кломипрамин, нортриптилин и дезипрамин), фенотиазинови невролептици (напр. перфеназин и тиоридазин, виж т.4.3), рисперидон, атомоксетин, някои тип 1c антиаритмици (напр. пропафенон и флексанид) и метопролол. Не се препоръчва приложение на пароксетин с метопролол, прилаган при сърдечна недостатъчност, поради тесния терапевтичен индекс на метопролол при това показание.

Тамоксифен има важен активен метаболит, ендоксифен, който се получава с помощта на CYP2D6 и който допринася значително за ефективността на тамоксифен. Необратимата инхибиция на CYP2D6 от пароксетин води до намалени плазмени концентрации на ендоксифен (вижте точка 4.4). В литературата е съобщавано за 65-75% понижение на плазмените нива на една или повече от активните форми на тамоксифен, напр. ендоксифен. В някои проучвания е съобщено за понижена ефективност на тамоксифен при едновременна употреба с антидепресанти от типа на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина. Тъй като понижаване на ефекта на тамоксифен не може да се изключи, едновременната употреба с мощни CYP2D6 инхибитори (вкл. пароксетин) трябва да се избягва винаги, когато е възможно (виж точка 4.4).

Алкохол

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

Перорални антокоагуланти

Възможно е да настъпи фармакодинамично взаимодействие между пароксетин и перорални антокоагуланти. Едновременното приложение на пароксетин и перорални антокоагуланти може да доведе до повишена антокоагулантна активност и хеморагичен рисък. Поради това пароксетин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които са на терапия с перорални антокоагуланти (виж т.4.4).



НСПВС и ацетилсалицилова киселина и други антиагреганти

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

Необходимо е повищено внимание при пациенти, приемащи селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина едновременно с перорални антикоагуланти и с лекарства, за които е известно, че 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 за предразполагащи към кръвоизливи състояния.

Правастатин

В проучвания е наблюдавано взаимодействие между пароксетин и правастатин, което предполага, че едновременното приложение на пароксетин с правастатин може да доведе до повишение на нивата на кръвна глукоза. При пациенти със захарен диабет, приемащи както пароксетин, така и правастатин, може да се наложи коригиране на дозата на пероралните лекарства, понижаващи кръвната глукоза, и/или на инсулина (вижте точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Фертилитет

Някои клинични проучвания са показвали, че селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (в това число и пароксетин) могат да повлият качеството на сперматата. Данни от проучвания при животни показват, че пароксетин може да повлияе качеството на сперматата (виж т. 5.3). *In vitro* данни с човешки материал водят до предположение за вероятни ефекти върху качеството на сперматата, въпреки това обаче, доклади от случаи при хора с някои селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (включително пароксетин) са показвали, че ефектът върху качеството на сперматата е обратим. Въздействие върху фертилитета все още не е наблюдавано. Проучванията не са изследвали ефекта върху фертилитета, но промените в качеството на сперматата може да окажат ефект върху фертилността при някои мъже.

Бременност

Някои епидемиологични проучвания предполагат повишен рисък от вродени малформации, особено сърдечно-съдови (напр. дефекти на камерната и предсърдната прегради), свързани с употребата на пароксетин по време на първия триместър. Механизмът е неизвестен. Данните показват, че рисъкът за новородено със сърдечно-съдов дефект при експонирана на пароксетин бременност е по-малко от 2/100, в сравнение с очакваната честота от 1/100 на тези дефекти при общата популация.

Пароксетин трябва да се прилага по време на бременност само при стриктни показания. Лекуваният лекар трябва да прецени възможностите за алтернативно лечение при бременни жени или такива, които планират забременяване. Рязкото прекъсване по време на бременност трябва да се избягва (виж точка 4.2).

Новородените трябва да бъдат наблюдавани, ако майката продължава приложението на пароксетин в по-късните етапи на бременността, особено през третия триместър.

Ако приемът на пароксетин от майката продължи и в по-късните етапи на бременността, у новороденото могат да бъдат наблюдавани следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апное, гърчове, температурни флуктуации, нарушен хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, трепор, нервност, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сомнолентност, нарушения в съня. Тези симптоми могат да се дължат както на серотонинергични ефекти, така и на симптоми на отнемане. В повечето случаи усложненията започват непосредствено или скоро (<24 часа) след раждането.



Епидемиологичните данни показват, че употребата на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина по време на бременността, особено в късната бременност, може да повиши риска от дълготрайна пулмонарна хипертония на новороденото. Наблюдаваният риск е приблизително 5 случая на 1 000 бременности. В общата популация възникват 1-2 случая на пулмонарна хипертония на новороденото при 1 000 бременности.

Обсервационните данни показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на SSRI/SNRI в рамките на последния месец преди раждането (вж. точки 4.4 и 4.8).

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

Кърмене

Малки количества от пароксетин преминават в майчиното мляко. В публикувани проучвания плазмените концентрации при естествено хранени кърмачета са били под границата на откриване ($< 2 \text{ ng/ml}$) или много ниски ($< 4 \text{ ng/ml}$) и не са наблюдавани ефекти на лекарството при тези деца. Тъй като не се очакват никакви ефекти, кърменето може да се продължи.

4.7 Ефекти върху 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 психогропни лекарства, пациентите трябва да бъдат предупредени за възможното нарушение на тяхната способност да шофират или работят с машини.

Въпреки че пароксетин не засилва психическите и моторни нарушения, причинени от алкохол, едновременното приложение на пароксетин и алкохол не се препоръчва.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Някои от описаните по-долу нежелани реакции, могат да отслабнат по интензитет и честота в хода на лечението и най-общо не изискват спиране на терапията. Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу по системно-органна класификация и честота. Честотата се дефинира като:

Много чести ($\geq 1/10$),

Чести ($\geq 1/100, < 1/10$),

Нечести ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$),

Редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$),

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: необично кървене, предимно по кожата и лигавиците (включително екхимози и гинекологично кървене)

Много редки: тромбоцитопения

Нарушения на имунията система

Много редки: тежки и потенциално животозастрашаващи алергични реакции (вкл. анафилактоидни реакции, уртикария и ангиоедем);

Нарушения на ендокринната система

Много редки: синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повищени нива на холестерола, понижен апетит



Нечести: Съобщавано е за нарушен гликемичен контрол при пациенти с диабет (вижте точка 4.4).

Редки: хипонатриемия

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

Психични нарушения

Чести: сънливост, безсъние, възбуда, нарушен сън (включително кошмари)

Нечести: объркане, халюцинации

Редки: манийни реакции, беспокойство, деперсонализация, пристъпи на паника, акатизия (виж точка 4.4)

С неизвестна честота: суицидна идеация и суицидно поведение¹, агресия², бруксизъм.

¹ 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 могат да се дължат и на съществуващо скрито заболяване.

² Случаите на агресия са наблюдавани в периода след пускане на пазара.

Нарушения на нервната система

Много чести: нарушена концентрация.

Чести: замаяност, трепор, главоболие

Нечести: екстрапирамидни нарушения

Редки: гърчове, синдром на неспокойните крака

Много редки: серотонинов синдром (симптомите могат да включват възбуда, обърканост, диафореза, халюцинации, хиперрефлексия, миоклонус, потърпване, тахикардия и трепор)

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

Нечести: мидриаза (вижте точка 4.4)

Много редки: остра глаукома

Нарушения на ухото и лабиринта

С неизвестна честота: тинитус

Сърдечни нарушения

Нечести: синусова тахикардия

Редки: брадикардия

Съдови нарушения

Нечести: преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане, постурална хипотония.

Преходното повишаване или понижаване на кръвното налягане след лечение с пароксетин е наблюдавано при пациенти с предшестваща хипертония или страх.

Респираторни, гръден и медиастинални нарушения

Чести: прозяване

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене

Чести: запек, диария, повръщане, сухота в устата

Много редки: стомашно-чревни кръвоизливи

С неизвестна честота: микроскопски колит

Хепатобилиарни нарушения

Редки: повишаване на чернодробните ензими



Много редки: чернодробни нарушения (като хепатит, понякога с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност). Съобщавани са повищени 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 пролонгирано повишаване на стойностите на функционалните тестове за чернодробната функция.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: повищено изпотяване

Нечести: обрив, сърбеж

Много редки: тежки нежелани кожни реакции (в това число еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсон и токсична епидермална некролиза), уртикария, реакции на фоточувствителност

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: ретенция на урина, инконтиненция

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: сексуална дисфункция

Редки: хиперпролактинемия/галакторея, менструални нарушения (включително менорагия, метрорагия, аменорея, забавена менструация и нередовна менструация).

Много редки: приапизъм

С неизвестна честота: послеродово кръвотечение *

* Това събитие е съобщавано за класа лекарства SSRI/SNRI (вж. точки 4.4 и 4.6).

Нарушения на мускулино-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: артрит, миалгия

Епидемиологични проучвания, проведени основно при пациенти на и над 50 години, показват повишен риск от костни фрактури при пациентите, приемащи селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и трициклични антидепресанти. Механизмът, водещ до този риск, е неизвестен.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения, напълняване

Много редки: периферен едем

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекъсване на лечението с пароксетин

Чести: замаяност, сензорни нарушения, нарушения на съня, страх, главоболие.

Нечести: възбуда, гадене, трепор, обърканост, повищено изпотяване, емоционална нестабилност, зрителни нарушения, палпитации, диария, раздразнителност.

Спирането на пароксетин (особено когато е рязко) често води до симптоми на отнемане.

Съобщени са замаяност, сензорни нарушения (включително парестезия, усещане за преминаване на електрически ток и шум в ушите), нарушения на съня (включително интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене, трепор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения.

В повечето случаи тези реакции са леки до умерени и отшумяват от само себе си; все пак при някои пациенти те могат да бъдат тежки и/или продължителни. Затова в случаите, когато лечение с пароксетин вече не е необходимо, се препоръчва постепенно понижаване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Нежелани реакции от педиатрични клинични проучвания

Наблюдавани са следните нежелани реакции:

Повищена честота на суицидно-свързано поведение (вкл. опит за самоубийство и суицидни мисли), самонараняващо поведение и засилена враждебност. Суицидните мисли и опитите за самоубийство са наблюдавани основно в клинични изпитания при подрастващи с голяма част



депресивно нарушение. Засилената враждебност е наблюдавана изключително при деца с обсесивно-компултивни нарушения и особено при по-малките деца под 12-годишна възраст. Други прояви, които са забелязани, са: намален апетит, трепор, изпотяване, хиперкинезия, тревожност, емоционална лабилност (включваща плач и промени в настроението), нежелани реакции, свързани с кървene предимно от кожата и лигавиците.

Проявите, наблюдавани при прекъсване/понижаване на дозата пароксетин са: емоционална лабилност (в това число плач, промени в настроението, самонараняване, суицидни мисли и суициден опит), беспокойство, замаяност, гадене и коремна болка (виж точка 4.4).

Виж точка 5.1. за повече информация при педиатрични клинични проучвания.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция на лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и при знаци

Наблюдаван е широк диапазон на безопасност при наличната информация за предозиране с пароксетин. Опитът при предозиране с пароксетин показва, че в допълнение към описаните в точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции са наблюдавани треска и неволеви мускулни контракции. Общо пациентите са се възстановили напълно без сериозни последици дори при дози до 2000 mg, приети самостоятелно. Случан на кома или промени в ЕКГ са наблюдавани понякога и много рядко с фатален изход, но основно когато пароксетин е приет едновременно с други психотропни продукти с или без алкохол.

Лечение

Няма известен антидот.

Лечението трябва да включва общите мерки при предозиране, прилагани при всеки антидепресант. Ако е възможно, може да се приложат 20 до 30 g активен въглен през първите няколко часа от приема, за да се намали резорбцията на пароксетин. Необходими са поддържащи мерки, често мониториране на жизнените параметри и внимателно наблюдение. Изборът на мерките трябва да зависи от клиничните показания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

ATC-код: N06AB 05

Антидепресант – селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (SSRI)

Механизъм на действие

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

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

Paroxetine има нисък афинитет към мускариновите холинергични рецептори и проучвани в животни са показвали само слаби антхолинергични свойства.

In vitro проучвания са показвали, че за разлика от трицикличните антидепресанти, пароксетин има нисък афинитет към alpha-1, alpha-2 и beta-адренорецептори, допамин (D-2), 5-HT1A, H12 и хистаминови (H1) рецептори. Тази липса на взаимодействие с постсинаптичните рецептори



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-HT инхибитори на захващането, пароксетин предизвиква симптоми на ексесивна стимулация на 5-HT рецептори, когато е приложен на животни, на които са прилагани МАО-инхибитори или триптофан. Поведенчески и ЕЕГ проучвания показват, че paroxetine е слабо активиращ при дози над тези, необходими за инхибиция на захващането на 5-HT. 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, сърден ритъм и ЕКГ след приложение при здрави субекти.

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

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 получилите 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.

Нежелани реакции при педиатрични клинични проучвания

При краткосрочни (до 10-12 седмици) клинични проучвания при деца и юноши са наблюдавани следните нежелани реакции с честота най-малко 2 % при пациентите, лекувани с пароксетин, и с честота най-малко два пъти по-ниска при пациентите, приемали плацебо: засилено суицидно поведение (вкл. опити за самоубийство и суицидни мисли), самонаранявашо поведение и засилена враждебност. Суицидните мисли и опитите за самоубийство са наблюдавани предимно в клинични проучвания при юноши с голямо депресивно разстройство. Засилена враждебност е наблюдавана предимно при деца с обсесивно-компултивно разстройство, особено при по-малки деца под 12 год. Други реакции, които са наблюдавани по-често в групата, приемаща пароксетин в сравнение с групата плацебо са: намален апетит, трепота, изпотяване, хиперкинезия, възбуда, емоционална нестабилност (вкл. плач и промени в настроението).



При проучвания, където е прилагано постепенно понижаване на дозата, симптомите в периода на понижаването или след спирането на пароксетин, за които е съобщавано с честота най-малко 2% при приемалите пароксетин и с честота най-малко два пъти по-ниска при приемалите плацебо, са следните: емоционална нестабилност (включваща плач, промени в настроението, самонараняване, суицидни мисли и опит за самоубийство), нервност, световъртеж, гадене и болка в корема (вж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

В проучвания в пет паралелни групи с продължителност на приема осем седмици до осем месеца са наблюдавани нежелани реакции, свързани с кървене, предимно от кожата и лигавиците с честота 1,74% в групата, приемала пароксетин в сравнение с 0,74% в групата, приемала плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пароксетин се абсорбира 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 повишаване 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 конюгиранi продукти на оксидиране и метилиране, които са неактивни. Поради относителна липса на фармакологична активност, не се очаква да допринасят за терапевтичния ефект на пароксетин.

Метаболизът не повлиява селективното действие на пароксетин върху невроналното 5-HT 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 жълчката, 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.

Пациенти в старческа възраст и пациенти с нарушения на бъбреchnата и чернорбъбната функция



Повищена плазмена концентрация на пароксетин се наблюдава при пациенти в старческа 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 били проведени при rhesus маймуни и пътхове албиноси; при двата вида метаболизъмът е подобен на този описан при хора. При липофилни амини, вкл. трициклични антидепресанти, е наблюдавана фосфолипидоза при пътхове. Фосфолипидоза не е наблюдавана при примати при проучвания до 1 година при дози 6 пъти по-високи от препоръчителния диапазон на клинични дози.

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

Генотоксичност: не е наблюдавана генотоксичност при *in vitro* и *in vivo* проучвания. Проучвания за репродуктивна токсичност при пътхове са показвали, че пароксетин повлиява мъжката и женска fertилност чрез намаляване на индекса на fertилност и нивата на забременяване. При пътхове е наблюдавана повищена 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

Натриев нишестен гликолат (тип A), микрокристална целулоза, коповидон, хипромелоза, манитол, магнезиев стеарат, колоиден силициев диоксид, талк, титанов диоксид (E171).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от Al/PVC,

Опаковки, съдържащи 20, 30, 50, 100 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hexal AG
Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Германия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Пароксетин ХЕКСАЛ 20 mg: 20060151

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

Първо РУ: 03.04.2006

Подновяване на РУ: 14.07.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2020

