

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № .....	20060182
Разрешение № .....	30511 / 15 -09- 2019
Одобрение № .....	

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕКСЕТИН 20 mg филмирани таблетки  
REXETIN 20 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка Рексетин 20 mg филмирана таблетка съдържа 20 mg пароксетин (*paroxetine*) (като 22,760 mg пароксетин хидрохлорид хемихидрат (*paroxetine hydrochloride hemihydrate*)).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели или кремави, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки. От едната страна имат делителна черта, а от другата с надпис "X,20".

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно погъщане, а не за разделяне на равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Лечение на

- Тежък депресивен епизод;
- Обсесивно-компултивно разстройство;
- Паническо разстройство с и без агорафобия;
- Социална тревожност/социална фобия;
- Генерализирано тревожно разстройство;
- Пост-травматично стресово разстройство.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

**Тежък депресивен епизод**

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Като цяло подобрението при пациентите започва след една седмица лечение, но може се изяви след втората седмица от лечението. Както при всички антидепресанти, дозировката трябва да бъде преоценявана и коригирана на всеки 3 до 4 седмици след започване на лечението, според клиничната преценка. При някои пациенти, с незадоволителен ефект при дозировка от 20 mg, дозата може да бъде увеличена постепенно с 10 mg до максимално 50 mg, според отговора на пациента. Пациентите с депресия трябва да бъдат лекувани за достатъчно дълъг период от поне 6 месеца, за да бъде сигурно, че са безсимптомни.

**Обсесивно-компултивно разстройство**



Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Лечението на пациента трябва да започне с 20 mg/дневно и дозата може да се повиши постепенно с 10 mg до препоръчителната доза. Ако след няколко седмици на лечение с препоръчителната доза се наблюдава незадоволителен ефект, някои пациенти могат да се повлият благоприятно от постепенно увеличаване на дозата до максимално 60 mg/дневно. Пациентите с ОКР трябва да бъдат лекувани за достатъчно дълъг период от време, за да бъде сигурно, че са безсимптомни. Този период може да бъде няколко месеца или дори по-дълъг (виж точка 5.1).

#### **Паническо разстройство**

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Лечението на пациента трябва да започне с 10 mg/дневно и дозата може да се повиши постепенно с 10 mg до препоръчителната доза, според отговора на пациента. Препоръча се ниска начална доза поради възможност от влошаване на симптомите на паническото разстройство, за които като цяло е наблюдавано, че настъпват в ранния етап от лечението на това нарушение. Ако след няколко седмично лечение с препоръчителната доза, се наблюдава незадоволителен ефект, някои пациенти могат да се повлият благоприятно от постепенно увеличаване на дозата до максимално 60 mg/дневно. Пациентите с паническо разстройство трябва да бъдат лекувани за достатъчно дълъг период от време, за да бъде сигурно, че са безсимптомни. Този период може да бъде няколко месеца или дори по-дълъг (виж точка 5.1).

#### **Социална тревожност/социална фобия**

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмичен прием на препоръчителната доза се наблюдава незадоволителен отговор, някои пациенти могат да се повлият благоприятно от постепенно увеличаване на дозата им с 10 mg до максимално 50 mg/дневно. Продължителната употреба трябва редовно да се проследява (виж точка 5.1).

#### **Генерализирано тревожно разстройство**

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмичен прием на препоръчителната доза се наблюдава незадоволителен отговор, някои пациенти могат да се повлият благоприятно от постепенно увеличаване на дозата им с 10 mg до максимално 50 mg/дневно. Продължителната употреба трябва редовно да се проследява (виж точка 5.1).

#### **Пост-травматично стресово разстройство**

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако след няколко седмичен прием на препоръчителната доза се наблюдава незадоволителен отговор, някои пациенти могат да се повлият благоприятно от постепенно увеличаване на дозата им с 10 mg до максимално 50 mg/дневно. Продължителната употреба трябва редовно да се проследява (виж точка 5.1).

#### **Обща информация**

##### **Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението с пароксетин**

Внезапното прекратяване на лечението трябва да се избягва (виж точка 4.4 и точка 4.8). Режимът с фаза на понижаване, използван в клиничните проучвания включва намаляване на дневната доза с 10 mg през едноседмични интервали. Ако настъпят симптоми на непоносимост, като резултат от намаляване на дозата или по време на прекъсване на лечението, може да се обсъди възстановяване на предишната предписана доза. В последствие, лекарят може да продължи да намалява дозата, но с по-умерен темп.



## **Специфични групи пациенти:**

### **– Пациенти в старческа възраст**

При пациенти в старческа възраст се установяват повишени плазмени концентрации на пароксетин, но интервалът на концентрациите се припокрива с този наблюдаван при по-млади пациенти. Лечението трябва да започне с началната доза за възрастни. Покачването на дозата може да бъде от полза за някои пациенти, но максималната доза не трябва да превиши 40 mg дневно.

## **Педиатрична популация:**

### **– Деца и юноши (7-17 години)**

Пароксетин не трябва да се прилага за лечение на деца и подрастващи, тъй като контролирани клинични проучвания са установили, че пароксетин се свързва с повишен риск от суицидно поведение и враждебност. Като допълнение, в тези проучвания ефикасността не е показана в достатъчна степен (виж точка 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

### **– Деца на възраст под 7 години**

Приложението на пароксетин при деца под 7 години не е проучвано. Пароксетин не трябва да се прилага, тъй като безопасността и ефикасността в тази възрастова група не са установени.

### **– Бъбречно/чернодробно увреждане**

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) или при тези с чернодробно увреждане, се откриват повишени плазмени концентрации на пароксетин. Поради това, дозата трябва да бъде ограничена близо до долната граница на дозовия интервал.

## **Начин на приложение**

Препоръчително е пароксетин да се приема веднъж дневно, сутрин, по време на хранене. Таблетката трябва да се гълта цяла, без да се дъвче.

## **4.3. Противопоказания**

Известна свръхчувствителност към пароксетин или към някое от помощните вещества.

Рексетин е противопоказан в комбинация с моноаминооксидазни инхибитори (МАОИ). При изключителни обстоятелства, линезолид (антибиотик, който е обратим, неселективен МАО инхибитор) може да се приема в комбинация с пароксетин, в случай че има възможност за непосредствено наблюдение за развитие на симптоми на серотонинов синдром и за мониториране на кръвното налягане (вж. точка 4.5).

Лечението с Рексетин може да започне:

- две седмици след прекратяване приема на не обратими МАОИ или
- най-рано 24 часа след прекратяване приема на обратими МАОИ (напр. моклобемид, линезолид, метилтиониниев хлорид (метиленово синьо; предоперативно средство за визуализация, което е неселективен обратим МАОИ).

Трябва да измине най-малко една седмица между прекратяване приема на Рексетин и започване на лечение, с който и да е МАОИ.

Рексетин не трябва да се прилага в комбинация с тиоридазин, защото, както и другите лекарства, които инхибират чернодробния ензим CYP450 2D6, пароксетин може да повиши плазмените нива на тиоридазин (виж точка 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Приложението на тиоридазин само по себе си може да доведе до удължаване на QT интервал с асоциирани камерни аритмии като torsades de pointes и внезапна смърт.



Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация с пимозид (вж. точка 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

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

Лечението с Рексетин трябва да започне внимателно, две седмици след прекратяване приема на не обратими МАОИ или 24 часа след прекратяване лечението с обратими МАО инхибитори. Дозата на пароксетин трябва да бъде покачвана постепенно до достигане на оптимален отговор (вж. точка 4.3 и точка 4.5).

#### Педиатрична популация

##### **Употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст**

Рексетин не трябва да се прилага при лечението на деца и подрастващи под 18 годишна възраст.

Суицидно поведение (опити и мисли за самоубийство) и враждебност (основно агресия, опозиционно поведение и гняв) са наблюдавани по-често в клинични проучвания с участието на деца и подрастващи, лекувани с антидепресанти, в сравнение с лекуваните с плацебо. Ако, въпреки това, базирано на клинична необходимост, се вземе решение за лечение, пациентът трябва внимателно да бъде наблюдаван за появя на суицидни симптоми. В допълнение, данните за дългосрочна безопасност при деца и подрастващи по отношение на растежа, съзряването, когнитивното и поведенческо развитие са недостатъчни (вж. точка 4.8).

##### **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 му. Клиничният опит сочи, че рисът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Други психични заболявания при които Рексетин 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 наблюдавани същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство.

Известно е, че при 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 с 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. (вж. също точка 5.1)

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 такива симптоми съществуват.

##### **Акатизия/психомоторна възбуда**

Приложението на пароксетин се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се с вътрешно чувство на беспокойство и психомоторна възбуда, като невъзможност за седене или стоене на един място.



обичайно свързано със субективен дистрес. Най-голяма вероятност за изява има в първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които развиват тези симптоми, покачването на дозата може да причини вреда.

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

В редки случаи развитието на серотонинов синдром или подобни на невролептичен малигнен синдром инциденти могат да настъпят във връзка с лечението с пароксетин, особено когато се прилага в комбинация с други серотонинергични и/или невролептични лекарства. Тъй като тези синдроми могат да преминат в потенциално живото-застрашаващи състояния, лечението с пароксетин трябва да бъде преустановено при поява на подобни инциденти (характеризиращи се с група симптоми като хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи флуктуации на виталните белези, промени в менталния статус, включващи обърканост, раздразнителност, екстремна възбуда прогресираща до делир и кома) и трябва да се започне поддържащо симптоматично лечение. Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация със серотонинови прекурсори (като L-триптофан, окситриптан) поради риск от серотонинергичен синдром. (вж. точка 4.3 и точка 4.5).

#### ***Мания***

Както всички антидепресанти, пароксетин трябва да се използва с внимание при пациенти с анамнеза за мания. Лечението с пароксетин трябва да се преустанови при всеки пациент навлизаш в манийна фаза.

#### ***Бъбречно/чернодробно увреждане***

Препоръчва се предпазливо приложение при пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане, (вж. точка 4.2)

#### ***Диабет***

При пациентите с диабет лечението със селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин (SSRI) може да наруши гликемичния контрол. Може да се наложи да се променят дозите на инсулина и/или пероралните антидиабетни лекарства. Допълнително, съществуват клинични проучвания, предполагащи, че едновременното прилагане на пароксетин и правастатин може да доведе до повишаване на нивата на глюкоза в кръвта (вж. точка 4.5).

#### ***Епилепсия***

Както и при другите антидепресанти, пароксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти с епилепсия.

#### ***Припадъци***

Като цяло, честотата на припадъците е по-малко от 0,1 % при пациентите лекувани с пароксетин. Приемът на лекарственото средство трябва да се преустанови при всеки пациент, който получава припадъци.

#### ***ЕКТ***

Клиничният опит на едновременното приложение на пароксетин и ЕКТ е малък.

#### ***Глаукома***

Както и другите SSRI, пароксетин може да причини мидриаза и трябва да се прилага внимателно при пациенти с закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

#### ***Сърдечни заболявания***

При пациенти със сърдечни заболявания трябва да се спазват обичайните предпазни мере-

#### ***Хипонатриемия***



Рядко се съобщава за хипонатриемия, основно при пациенти в старческа възраст. Трябва да се съблудава предпазливост при пациентите с риск от хипонатриемия, напр. от съпътстващи лекарства или цироза. Хипонатриемията в повечето случаи е обратима след прекратяване на лечението с пароксетин.

#### **Кръвоизливи**

Има данни за кожни хеморагии от рода на екхимози и пурпра при приложението на SSRI. Има съобщения и за други хеморагични прояви, напр. стомашно-чревни кръвоизливи. Пациентите в старческа възраст може да са изложени на по-висок риск.

Препоръчва се внимание при пациенти приемащи SSRI едновременно с перорални антикоагуланти, лекарства повлияващи тромбоцитната функция или други лекарства, които могат да повишат риска от кървене (напр. атипични антипсихотици като клозапин, фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, НСПВС, COX-2 инхибитори), а също така и при пациенти с анамнеза за кървене или състояния, които предразполагат към кървене.

#### **Взаимодействие с тамоксифен**

Пароксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, може да доведе до налягане на концентрациите на ендоксифен, един от най-важните активни метаболити на тамоксифен. Поради това по време на лечение с тамоксифен пароксетин не трябва да се прилага, когато това е възможно (вж. точка 4.5).

#### **Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението с пароксетин**

Симптомите на отнемане са чести, особено ако прекъсването е рязко (вж. точка 4.8). В клиничните проучвания нежеланите реакции наблюдавани при прекъсване на лечението настъпват при 30% от пациентите лекувани с пароксетин в сравнение с 20% от пациентите лекувани с плацебо. Честотата на симптомите на отнемане не е такава, каквато би била, ако лекарството водеше до злоупотреба или зависимост.

Рискът за изява на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността и дозата при лечението и скоростта на намаляване на дозата.

Има съобщения за замаяност, сензорни нарушения (включително парестезии, усещания за преминаване на ток и шум в ушите), нарушения на съня (включително неспокойни сънища), възбуда или беспокойство, гадене, трепер, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, сърцевиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Обикновено тези симптоми са леки до умерено тежки, но при някои пациенти могат да бъдат силно изразени. Обичайно настъпват в първите няколко дни от прекъсване на лечението, но има и много редки съобщения за подобни симптоми при пациенти, които по невнимание са пропуснали един прием. В повечето случаи тези симптоми са самоограничаващи се и обично отшумяват в рамките на 2 седмици, макар че при някои пациенти могат да бъдат продължителни (2-3 месеца или повече). За това се препоръчва дозата на пароксетин да бъде намалявана постепенно, когато се прекратява лечението, за период от няколко седмици или месеци, в зависимост от нуждите на пациента (вж. "Симптоми на отнемане наблюдавани при прекратяване на лечението с пароксетин" и точка 4.2).

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

##### **Серотонинергични лекарствени средства**

Както и при другите SSRI, едновременното приложение със серотонинергични лекарства може да доведе до изява на 5-HT свързани ефекти (серотонинов синдром: вж. точка 4.4). Препоръчва се особено внимание и се изиска стриктно клинично контролиране, когато серотонинергични лекарства (като L-триптофан, триптани, трамадол, линезолид, метилтиониниев хлорид (метиленово синьо), SSRI, либидо, пентидин) се комбинират с пароксетин. Препоръчва се също повищено внимание при употребата с фентанил, използван при обща анестезия.



лечението на хронична болка. Едновременното приложение на пароксетин и МАО инхибитори е противопоказано поради риска от развитие на серотонинов синдром (вж. точка 4.3)

#### **Пимозид**

В проучване на едновременно приложение на единична ниска доза пимозид (2 mg) с 60 mg пароксетин е наблюдавано повишаване на нивата на пимозид средно с 2,5 пъти. Това може да се обясни с инхибиторните свойства инхибиторните свойства на пароксетин върху CYP2D6. Поради тесния терапевтичен индекс на пимозид и известната му способност да удължава QT интервала, едновременното приложение на пимозид и пароксетин е противопоказано (вж. точка 4.3).

#### **Лекарство-метаболизиращи ензими**

Метаболизът и фармакокинетиката на пароксетин могат да бъдат повлияни от индукция или инхибция на лекарство-метаболизиращи ензими. При комбиниране на пароксетин с инхибитор на лекарство-метаболизиращите ензими, трябва да се обсъди приложение на пароксетин в дози на долната граница на дозовия интервал. Не се налага начално коригиране на дозата, при едновременното прилагане на лекарството с индуктор на лекарство-метаболизиращите ензими (напр. карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин) или с фозампренавир/ритонавир. Всяко последващо коригиране на дозата на пароксетин (при иницииране или след преустановяване на приема на индуктор на лекарство-метаболизиращите ензими) трябва да се ръководи от клиничния ефект (поносимост и ефикасност).

#### **Нервно-мускулни блокери**

Селективните инхибитори на обратното поемане на серотонин (SSRIs) могат да намалят плазмената холинестеразна активност, което да доведе до удължаване на блокиращото нервно-мускулно действие на мивакуриум и суксаметониум.

#### **Фозампренавир/ритонавир**

Едновременното приложение на фозампренавир/ритонавир 700/100 mg два пъти дневно с пароксетин 20 mg дневно при здрави доброволци за 10 дни е довело до значително намаление на плазмените нива на пароксетин с приблизително 55%. Плазмените нива на фозампренавир/ритонавир при едновременно приложение с пароксетин са били сходни с референтните стойности от други проучвания, което показва, че пароксетин не оказва значим ефект върху метаболизма на фозампренавир/ритонавир. Няма налични данни за ефекта от дългосрочно, превишаващо 10 дни, едновременно приложение на пароксетин и фозампренавир/ритонавир.

#### **Проциклидин**

Ежедневното приложение на пароксетин значимо повишава плазмените нива на проциклидин. Ако се наблюдават антихолинергични ефекти, дозата на проциклидин трябва да бъде намалена.

#### **Антиконвулсанти**

. Едновременното приложение на пароксетин с антиконвулсанти (карбамазепин, фенитоин, натриев валпроат) не оказва ефект върху фармакокинетичния/фармакодинамичния профил при пациенти с епилепсия

#### **CYP2D6 инхибиторна сила на пароксетин**

Както и другите антидепресанти, включително другите SSRI, пароксетин инхибира чернодробния цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибицията на CYP2D6 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на едновременно прилаганите лекарства метаболизирани от този ензим. В тях се включват определени трициклични антидепресанти (напр. кломипрамин, нотриптилин и мезинпрамин), определени фенотиазинови невролептици (напр. перфеназин и тиоридазин, вж. точка 4.3), рисперидон, атомексетин, определени антиаритмици Клас Ic (напр. пропафенон и флексанид) и метопролол.



прилагането на пароксетин в комбинация с метопролол, при сърдечна недостатъчност, поради тесния терапевтичен индекс на метопролол при тази индикация.

Тамоксифен има важен активен метаболит, ендоксифен, който се продуцира с помощта на CYP2D6 и допринася съществено за ефикасността на тамоксифен. Не обратимото инхибиране на CYP2D6 от пароксетин води до понижени плазмени концентрации на ендоксифен (вж. точка 4.4).

В литературата има съобщения за фармакокинетично взаимодействие между CYP2D6 инхибитори и тамоксифен, което води до 65-75% понижаване на плазмените нива на една от по-активните форми на тамоксифен – ендоксифен. В някои проучвания е съобщавано за намаляване на ефикасността на тамоксифен при едновременно приложение с някои антидепресанти от групата на инхибиторите на обраното поемане на серотонина. Тъй като неможе да се изключи намаляване на ефекта на тамоксифен, едновременното приложение с мощни инхибитори на CYP2D6 (включително пароксетин) трябва да се избяга винаги, когато е възможно (вж. точка 4.4).

#### **Алкохол**

Както и при другите психотропни лекарства, пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват употребата на алкохол по време на прилагане на пароксетин.

#### **Перорални антокоагуланти**

Възможно е да настъпи фармакодинамично взаимодействие между пароксетин и пероралните антокоагуланти. Едновременното приложение на пароксетин и перорални антокоагуланти може да доведе до повишена антокоагулантна активност и риск от кървене. По тази причина, пароксетин трябва да се прилага с повищено внимание при пациенти, които се лекуват с перорални антокоагуланти (вж. точка 4.4).

#### **НСПВС и ацетилсалицилова киселина, други антитромбоцитни лекарства**

Възможно е да настъпи фармакодинамично взаимодействие между пароксетин и НСПВС/ацетилсалицилова киселина. Съществуващото приложение на пароксетин и НСПВС/ацетилсалицилова киселина може да доведе до повишен риск от кървоизливи (вж. точка 4.4). Препоръчва се внимание при пациенти приемащи SSRI едновременно с перорални антокоагуланти, лекарства повлияващи тромбоцитната функция или повишаващи риска от кървене (напр. атипични антипсихотици като клозапин, фенотиазини, повечето ТЦА, ацетилсалицилова киселина, НСПВС, COX-2 инхибитори) както и при пациенти с анамнеза за кървене или заболявания, които предразполагат към кървене.

#### **Правастатин**

В клинични проучвания са наблюдавани взаимодействия между пароксетин и правастатин, които предполагат, че едновременното прилагане на пароксетин и правастатин може да доведе до повишаване на нивата на глюкоза в кръвта. При пациенти с диабет, които приемат едновременно пароксетин и правастатин, може да е необходимо коригиране на дозата на пероралните хипогликемични средства и/или инсулина (вж. точка 4.4).

### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

#### **Бременност**

Някои епидемиологични проучвания предполагат увеличен риск от вродени малформации, особено сърдечно-съдови (напр. камерни и предсърдно-преградни дефекти), свързани с употребата на пароксетин по време на първия триместър. Механизмът е неизвестен. Данните предполагат, че рисът от раждане на дете със сърдечно-съдов дефект след приемане на пароксетин по време на бременност е по-малък от 1/100 в сравнение с очаквания брой на тези дефекти от приблизително 1/100 в общата популация.



По време на бременност пароксетин трябва да се прилага само при строги индикации. Необходимо е лекуващият лекар да прецени възможностите за алтернативно лечение при бременни жени или жени, планиращи забременяване.

Внезапното прекъсване на лечението трябва да се избягва по време на бременност (вж “Симптоми на отнемане наблюдавани при прекратяване на лечението с пароксетин” и точка 4.2).

Новородените трябва да бъдат наблюдавани, ако майката е продължила да приема пароксетин по време на по-късните етапи на бременността, особено в третия триместър.

Следните симптоми могат да се изявят при новороденото след прием на пароксетин от страна на майката по време на късните етапи на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апное, пристъпи, нестабилност на температурата, затруднения при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, трепор, треперене, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сомнолентност и затруднения при спане. Тези симптоми могат да се дължат както на серотонинергичните ефекти, така и на симптоми на отнемане. В по-голямата част от случаите, тези усложнения започват незабавно или скоро (<24 часа) след раждането.

Епидемиологични проучвания са показвали, че използването на SSRI при бременност, и по-специално при късна бременност, е свързано с повишен риск от персистираща пулмонална хипертония (ППХН) на новороденото. Наблюдаваният рисък е приблизително 5 случая на 1000 бременността. При общата популация се наблюдават 1 до 2 случая на ППХН на 1000 бременността.

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност, но не показват директни увреждащи ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж точка 5.3).

#### **Кърмене**

Малки количества пароксетин се екскретират в кърмата. В публикувани проучвания, серумните концентрации при естествено кърмени деца не могат да бъдат установени (<2 ng/ml) или са много ниски (<4 ng/ml). При тези новородени не се наблюдават белези на лекарствени ефекти. Тъй като ефекти не се очакват, възможността за употреба на пароксетин по време на кърмене, може да се обмисли.

#### **Фертилитет**

Данни от опити с животни са показвали, че пароксетин може да повлияе на качеството на спермата (вж. точка 5.3). In vitro данни с човешки материал дават предположения за някакъв ефект върху качеството на спермата, въпреки това, съобщените случаи при хора с някои SSRI (включително пароксетин) са показвали, че ефектът върху качеството на спермата изглежда е обратим.

Досега не е наблюдавано въздействие върху фертилитета при хора.

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

Клиничният опит показва, че лечението с пароксетин не е свързано с влошаване на когнитивните и психомоторни функции. Въпреки това, както при всички психоактивни лекарства, пациентите трябва да внимават при шофиране на кола и работа с машини. Въпреки че пароксетин не усилва нарушените от алкохола ментални и двигателни способности, едновременната употреба на пароксетин и алкохол не се препоръчва.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Някои от нежеланите лекарствени реакции изброени по-долу, могат да намалеят по честота и интензитет при продължително лечение и като цяло не водят до прекратяване на терапията. Нежеланите лекарствени



реакции са изброени по-долу според честотата и системо-органните класове. Честотите са дефинирани като: много чести ( $> 1/10$ ), чести ( $> 1/100, < 1/10$ ), нечести ( $> 1/1\ 000, < 1/100$ ), редки ( $> 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), включително изолирани съобщения.

### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Нечести: повищено кървене, предимно по кожата и лигавиците (главно екхимози).

Много редки: тромбоцитопения.

### **Нарушения на имунната система**

Много редки: тежки и потенциално фатални алергични реакции (включително анафилактоидни реакции и ангиоедем).

### **Нарушения на ендокринната система**

Много редки: синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

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

Чести: увеличение на нивата на холестерола, понижен апетит.

Нечести: променен гликемичен контрол е съобщаван при пациенти с диабет (вж. точка 4.4).

Редки: хипонатремия.

Хипонатремията се съобщава предимно при пациенти в старческа възраст и понякога се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

### **Психични нарушения**

Чести: сънливост, безсъние, възбуда, необичайни сънища (включително кошмари).

Нечести: обърканост, халюцинации.

Редки: маниакални реакции, възбуда, тревожност, деперсонализация, панически атаки, акатизия (вж. точка 4.4).

Неизвестна честота: суицидна идеация и суицидно поведение, агресия\*

Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с пароксетин или скоро след спиране на лечението (вж. точка 4.4).

Тези симптоми могат да се дължат също на подлежащо заболяване.

\* случаи на агресия са наблюдавани при постмаркетинговия опит

### **Нарушения на нервната система**

Чести: замаяност, трепор, главоболие, нарушена концентрация

Нечести: екстрапирамидни нарушения.

Редки: конвулсии, синдром на неспокойните крака (СНК).

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

Понякога се получават съобщения за екстрапирамидни нарушения като оро-фациална дистония, при пациенти с подлежащи двигателни нарушения или такива, които използват невролептици.

### **Нарушения на очите**

Чести: замъглено зрение.

Нечести: мидриаза (вж. точка 4.4)

Много редки: остра глаукома.

### **Нарушения на ухoto и лабиринта**



Неизвестна честота: шум в ушите

#### **Сърдечни нарушения**

Нечести: синусова тахикардия.

Редки: брадикардия.

#### **Съдови нарушения**

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

Има съобщения за преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане след лечение с пароксетин, обикновено при пациенти с предшестващи хипертония или тревожност.

#### **Респираторни, гръден и медиастинални нарушения**

Чести: прозяване.

#### **Стомашно-чревни нарушения**

Много чести: гадене.

Чести: констipation, диария, повръщане, сухота в устата.

Много редки: гастро-интестинално кървене.

#### **Хепато-билиарни нарушения**

Редки: покачване на чернодробните ензими.

Много редки: чернодробни инциденти (като хепатит, понякога свързан с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност).

Има съобщения за покачване на чернодробните ензими. Много рядко се получават съобщения за постмаркетингови чернодробни инциденти (като хепатит, понякога свързан с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност).

Необходимо е обсъждане на прекратяване на приема на пароксетин при продължително покачване на стойностите на чернодробните функционални тестове.

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

Чести: изпотяване.

Нечести: кожни обриви, пруритус.

Много редки: тежки кожни нежелани реакции (включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза), уртикария, реакции на фотосензитивност.

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

Нечести: ретенция на урина, инконтиненция на урината.

#### **Нарушения на репродуктивната система и гърдата**

Много чести: полова дисфункция.

Редки: хиперпролактинемия/галакторея.

Много редки: приапизъм.

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

Редки: артрапгия, миалгия.

Епидемиологични проучвания, провеждани основно при пациенти на 50-годишна възраст и повече, показват повишен риск от костни фрактури при пациентите, приемащи SSRI и TCA. Механизъмът водещ до този риск не е известен.

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

Чести: астения, повишаване на телесното тегло.



Много редки: периферни отоци.

#### **Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване на лечението с пароксетин**

Чести: замаяност, нарушения на сензорните органи, нарушения на съня, тревожност, главоболие.

Нечести: възбуда, гадене, тремор, обърканост, изпотяване, емоционална нестабилност, нарушения на зрението, сърцевиене, диария, раздразнителност.

Прекратяването на лечението с пароксетин (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Има съобщения за замаяност, нарушения на сензорните органи (включително парестезия, усещане за преминаване на ток, шум в ушите), нарушения на съня (включително ярки сънища), възбуда или тревожност, гадене, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, сърцевиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и нарушения на зрението.

Като цяло тези ефекти са леки до умерено тежки и се самоограничават, въпреки че при някои пациенти могат да бъдат тежки и/или продължителни. Следователно, препоръчва се, когато не се изисква по-нататъшно лечение с пароксетин, да се провежда постепенно прекратяване на приема, чрез понижаване на дозите (вж точка 4.2 и точка 4.4).

#### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ОТ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ДЕЦА**

Наблюдавани са следните нежелани реакции:

Повишено суицидно свързано поведение (включително опити за самоубийство и суицидни мисли), самонараняване и повишена враждебност.

Суицидните мисли и опитите за самоубийство са наблюдавани главно при клинични проучвания сред младежи с тежко депресивно разстройство. Повишена враждебност са проявявали главно деца с обсесивно-компулсивно разстройство, особено малки деца, на възраст до 12 години.

Допълнително са били наблюдавани: намален апетит, тремор, изпотяване, хиперкинезия, напрегнатост, емоционална нестабилност (включително плач и честа смяна на настроението), нежелани реакции свързани с кървене, предимно по кожата и лигавиците.

Събития свързани с прекратяването/отнемането на пароксетин са: емоционална нестабилност (включително плач и честа смяна на настроението, самонараняване, суицидни мисли и опити за самоубийство), нервност, замаяност, гадене и коремни болки (вж. точка 4.4).

Вж. точка 5.1 за повече информация относно клинични проучвания при деца.

#### **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/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9. Предозиране**

##### **Признания и симптоми**

Съществуват широки граници на безопасност въз основа на наличната информация за предозиране с пароксетин.

Опитът с пароксетин при предозиране показва, че в допълнение към симптомите, изброени в точка 4.8, има съобщения за висока температура и неволеви мускулни контракции.

Пациентите като цяло се възстановяват без сериозни последствия дори при самостоятелен прием на дози от 2000 mg. Рядко се съобщава за нежелани реакции като кома или ЕКГ промени и много рядко с фатален изход, но главно когато пароксетин се приема едновременно с други психотропни лекарства или спиртни напитки, или без алкохол.



## **Лечение**

Няма известен специфичен антидот.

Лечението тряба да се състои в общите мерки, предприемани при предозиране с антидепресант. При възможност, може да се обсъди прилагането на 20-30 g активен въглен в рамките на няколко часа след предозиране, за да се намали абсорбцията на пароксетин. Показани са допълнителни грижи с често проследяване на жизнените показатели и внимателно наблюдение. Лечението на пациента тряба да е според клиничното му състояние.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антидепресанти-селективни инхибитори на обратния захват на серотонин,  
ATC код: N06A B05

#### **Механизъм на действие**

Пароксетин е мощен и селективен инхибитор на обратното захващане на 5-hydroxytryptamine (5-HT, серотонин). Счита се, че неговото действие и ефективност като антидепресант при лечение на обсесивно-компулсивно разстройство, социално тревожно разстройство/социална фобия, генерализирано тревожно разстройство, пост-травматично стресово разстройство и паническо разстройство, е свързано със специфичното инхибиране на обратното захващане на 5-HT в мозъчните неврони.

Пароксетин не е химически свързан с трицикличните, тетрацикличните и другите налични антидепресанти.

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

В съответствие със селективното си действие, *in vitro* проучванията показват, че за разлика от трицикличните антидепресанти, пароксетин има нисък афинитет към алфа 1, алфа 2 и бета адренорецепторите, допаминовите (D2), 5-HT1 подобните, 5-HT2 и хистаминовите (H1) рецептори. Тази липса на взаимодействие с пост-синаптичните рецептори *in vitro* е потвърдена от *in vivo* проучвания, които показват липса на подтискащи ЦНС и хипотензивни свойства.

#### **Фармакодинамични ефекти**

Пароксетин не уврежда психомоторната функция и не потенцира подтискация ефект на етанол.

Подобно на останалите селективни инхибитори на обратното захващане на 5-HT, пароксетин предизвиква симптоми на повишена 5-HT рецепторна стимулация при употреба при животни, на които предварително са приложени моноамино оксидазни (MAO) инхибитори или триптофан.

Поведенчески и ЕЕГ проучвания показват, че пароксетин е слабо активиращ при дози, като цяло под тези, необходими за инхибиране на обратното захващане на 5-HT. Активиращите свойства не са "амфетаминоподобни" по характер.

Проучвания при животни показват, че пароксетин е добре толериран от сърдечно-съдовата система. Пароксетин не води до клинично значими промени в артериалното налягане, сърдечната честота и ЕКГ, след приложение при здрави лица.

Проучванията показват, че за разлика от антидепресантите, които инхибират обратната резорбция на норадреналин, пароксетин има значително по-намалена склонност да инхибира антихипертензивните ефекти на гуанетидин.

При лечение на депресивни разстройства, пароксетин проявява сравнима антидепресантна ефикасност.



Съществуват, също така, редица доказателства, че пароксетин може да бъде от терапевтична полза при пациенти, които не са се повлияли от стандартната терапия.

Сутрешният прием на дозата пароксетин няма нежелан ефект върху качеството и продължителността на съня. При това, пациентите са със склонност да имат подобрен сън при повлияване на лечението с пароксетин.

#### **Анализ на суицидността при възрастни**

Специфичен за пароксетин анализ на плацебо-контролирани проучвания при възрастни с психични разстройства е показал по-висока честота на суицидно поведение при млади възрастни (на възраст 18-24 години), лекувани с пароксетин, в сравнение с плацебо (2,19% спрямо 0,92%). В групите на по-голяма възраст не е наблюдавано такова повишаване. При възрастни с тежко депресивно разстройство (всички възрасти) е наблюдавано повишаване на честотата на суицидно поведение при пациенти, лекувани с пароксетин, в сравнение с плацебо (0,32% спрямо 0,05%); всички случаи са били опити за самоубийство. Въпреки това, по-голяма част от тези опити при пациентите на пароксетин (8 от 11) са били при по-млади възрастни (вж. също точка 4.4).

#### **Нежелани реакции в педиатрични клинични изпитвания**

В краткосрочни (до 10-12 седмици) клинични изпитвания при деца и юноши следните нежелани реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с пароксетин, с честота поне 2% и са възникнали поне два пъти по-често отколкото при прием на плацебо: повишена честота на суицидно поведение (в т.ч. опити и мисли за самоубийство), самонараняване и повишена враждебност. Мислите и опитите за самоубийство са наблюдавани главно в клинични изпитвания при юноши с тежко депресивно разстройство. Повишена враждебност е имало в особена степен при деца с обсесивно-компултивно разстройство и най-вече при по-малки деца на възраст под 12 години. Други реакции, наблюдавани по-често при пароксетин в сравнение с групата на плацебо, са: понижен апетит, трепор, изпотяване, хиперкинезия, възбуда, емоционална нестабилност (в т.ч. плач и промяна на настроението).

В проучвания с дозопонижаваща схема симптомите, съобщени по време на дозопонижаващата фаза или при преустановяване приема на пароксетин и възникнали при поне 2% от пациентите и поне два пъти по-често отколкото при плацебо, са: емоционална стабилност (в т.ч. плач, промени в настроението, самонараняване, мисли и опити за самоубийство), нервност, световъртеж, гадене и болка в корема (вж. точка 4.4).

В пет проучвания с паралелни групи с продължителност на лечението от осем седмици до осем месеца, при пациентите, лекувани с пароксетин са наблюдавани реакции, свързани с кръвоизливи, главно на кожата и лигавиците, с честота от 1,74% в сравнение с 0,74% при пациентите, третирани с плацебо.

#### **Дозов-отговор**

При проучвания с фиксирани дози се наблюдава плоска крива, която дава предположения за предимства по отношения на ефикасността при използване на по-високи от препоръчваните дози. Въпреки това, има известни клинични данни, предполагащи, че дози с титриращо покачване могат да бъдат от полза при някои пациенти.

#### **Продължителна ефикасност**

Продължителната ефикасност на пароксетин при депресия е показана в 52 седмично поддържащо проучване с дизайн за предотвратяване на повторни епизоди: 12% от пациентите, получаващи пароксетин (20-40 mg дневно) имат повторни епизоди, спрямо 28% от пациентите с плацебо.

Продължителната ефикасност на пароксетин при лечение на обсесивно-компултивно разстройство изследвана в три 24-седмични поддържащи проучвания с дизайн за предотвратяване на повторни епизоди.



Едно от трите проучвания достига значима разлика в разпределението на повторните епизоди между пароксетин (38%) в сравнение с плацебо (59%).

Продължителната ефикасност на пароксетин при лечение на паническо разстройство е показана в 24 седмично поддържащо проучване с дизайн за предотвратяване на повторните епизоди: 5% от пациентите получаващи пароксетин (10-40 mg дневно) имат повторни епизоди, спрямо 30% от пациентите с плацебо. Тези резултати са подкрепени от 36 седмично поддържащо проучване.

Продължителната ефикасност на пароксетин при лечение на социални тревожни разстройства, генерализирано тревожно разстройство и пост-травматично стресово разстройство не е достатъчно демонстрирана.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Пароксетин се абсорбира добре след перорално дозиране и претърпява first-pass метаболизъм. В следствие на first-pass метаболизма, количеството пароксетин в системното кръвообращение е по-малко от абсорбираното в стомашно-чревния тракт. При увеличаване на натоварването на организма с по-високи еднократни дози или многократни дози, настъпва частично насищане на first-pass ефекта и намаляване на плазмения клирънс. Това води до непропорционално повишаване на плазмената концентрация на пароксетин и по тази причина фармакокинетичните параметри не са постоянни, което води до нелинеарна кинетика. Въпреки това, нелинеарността като цяло е малка и се отнася до онези лица, които постигат ниски плазмени нива при ниски дози.

Стабилните системни нива се достигат за 7 до 14 дни след лечение с лекарствени форми за независимо или контролирано освобождаване на активното вещество и няма белези, че фармакокинетиката се променя по време на продължителна терапия.

### Разпределение

Пароксетин се разпределя широко в тъканите и фармакокинетичните изчисления показват, че само 1% от пароксетин в организма остава в плазмата.

Приблизително 95% от пароксетин е свързан с протеините при терапевтични концентрации.

Не е открита връзка между плазмните концентрации на пароксетин и клиничния ефект (нежелани реакции и ефикасност).

При лабораторни животни настъпва преход в човешката кърма и до плода в малки количества.

### Биотрансформация

Основните метаболити на пароксетин са полярни и конюгирали продукти на оксигениране и метилиране, които се елиминират свободно от организма. От гледна точка на относителната им липса на фармакологична активност, по вероятно е да не допринасят за терапевтичните ефекти на пароксетин. Метаболизът не нарушава селективното действие на пароксетин по отношение на захващането на 5-HT от невроните.

### Елиминиране

Екскрецията с урината на непроменен пароксетин като цяло е по-малка от 2% от дозата, докато тази на метаболитите е около 64% от дозата. Приблизително 36% от приетата доза се екскретира с фекалиите, вероятно чрез жълчката, от което непромененият пароксетин представлява по-малко от 1% от дозата. Следователно пароксетин се елиминира почти изцяло чрез метаболизъм. Екскрецията на метаболити е двуфазна, като първоначално се дължи на first-pass метаболизма и след това се контролира от системното елиминиране на пароксетин. Елиминационният полуживот е променлив, но като цяло е приблизително 1 ден.



## ***Специални групи пациенти***

### ***Пациенти в старческа възраст и с бъбречно/чернодробно увреждане***

При пациентите в старческа възраст и при лицата с тежко бъбречно увреждане или с чернодробно увреждане, се достигат повишени стойности на плазмената концентрация на пароксетин, но интервалът на плазмените концентрации се припокрива с този на здравите възрастни лица.

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

Проведени са токсикологични проучвания при резус маймуни и пъхкове албиноси. И в двета случая метаболитният път е подобен на този описан при хора. Както се очаква при липофилните амини, включително трицикличните антидепресанти, при пъхкове е установена фосфолипидоза. Фосфолипидозата не се наблюдава при проучвания с примати с продължителност до една година и дози б пъти по-високи от препоръчителния клиничен дозов интервал.

Карциногенеза: В двегодишни проучвания, проведени при мишки и пъхкове, пароксетин няма тератогенен ефект.

Генотоксичност: Не е наблюдавана генотоксичност при набора от *in vitro* и *in vivo* тестове.

Изследванията за репродуктивна токсичност при пъхкове са показвали, че пароксетин повлиява мъжката и женска фертилност чрез понижаване на индекса на фертилитета и честотата на бременност. При пъхкове се наблюдава увеличена смъртност на новородените и забавен процес на осификация. Последните ефекти вероятно се дължат на токсичност на майчиния организъм и не се считат за директен ефект спрямо плода/новороденото.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### **Сърцевина на таблетката:**

калциев хидрогенфосфат дихидрат,  
натриев нишестен гликолат (тип А),  
хипромелоза,  
магнезиев стеарат.

#### **Покритие на таблетката:**

хипромелоза,  
макрогол 400,  
макрогол 6000,  
полисорбат 80,  
титанов диоксид Е171.

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3. Срок на годност**

3 години

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



Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

30 филмирани таблетки (3 блистерни ленти, всяка съдържаща по 10 филмирани таблетки в сгъваема картонена кутия) опаковани в бял непрозрачен PVC//AI блистер и в сгъваема картонена кутия

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

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gedeon Richter Plc.

H-1103 Budapest

Gyömrői út 19-21.

Унгария

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

20060187

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

02.05.2006

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

