

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Депоксат 20 mg филмирани таблетки
Depoxat 20 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ... 11-4124, 29.01.09
Одобрено: 22 / 16.09.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg пароксетин (под формата на пароксетинов хидрохлорид хемихидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели, овални, биконвексни филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на:

- Голям депресивен епизод
- Обсесивно-компулсивно разстройство
- Паническо разстройство с или без агорафобия
- Социално тревожно разстройство/Социофобия
- Генерализирано тревожно разстройство
- Посттравматично стресово разстройство

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките се приемат перорално, веднъж дневно, сутрин по време на хранене. Желателно е таблетките да се погълтат, а не да се дъвчат.

Голям депресивен епизод

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Най-общо, подобрението в състоянието на пациентите започва след една седмица, но може да стане забележимо на втората седмица от започването на терапията.

Както и при останалите антидепресанти, дозировката трябва редовно да се преразглежда и при необходимост да се коригира в рамките на 3 до 4 седмици от началото на терапията, а и след това, според клиничната преценка. При пациенти, които не се повлияват от 20 mg пароксетин, дозата може постепенно да се увеличи максимум до 50 mg дневно на стъпки от по 10 mg според реакцията на пациента.

За да се постигнат задоволителни резултати, пациентите с депресия трябва да се лекуват не по-малко от 6 месеца, докато не отзвучат симптомите.

Обсесивно-компулсивно разстройство

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Желателно е лечението да започне с 20 mg дневно и дозата постепенно да се увеличава с по 10 mg до препоръчителната доза. В случай, че след няколко дни прием не се наблюдава задоволителен резултат, състоянието на някои пациенти може да се подобри чрез постепенно повишаване на дозата до максималните 60 mg /ден.

Пациентите с обсесивно-компулсивно разстройство трябва да бъдат лекувани достатъчно дълъг период, докато не отзвучат симптомите. Този период може да е няколко месеца, дори и да е продължителен.



Паническо разстройство

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Желателно е лечението да започне с 10 mg/ден и дозата постепенно да се увеличава с по 10 mg, според реакцията на пациента, до достигане на препоръчителната доза. Препоръчва се ниска начална доза с цел да се намали до минимум потенциалното влошаване на паническата симптоматика, което обикновено е характерно за ранния стадий на лечение на това заболяване. В случай, че след няколкоседмичен прием не се наблюдава задоволителен резултат, състоянието на някои пациенти може да се подобри чрез постепенно повишаване на дозата до максималните 60 mg /ден.

Пациентите с паническо разстройство трябва да бъдат лекувани достатъчно дълъг период, докато не отзвучат симптомите. Този период може да е няколко месеца, дори и по-продължителен.

Социално тревожно разстройство/Социофобия

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. В случай, че след няколкоседмичен прием не се наблюдава задоволителен резултат, състоянието на някои пациенти може да се подобри чрез постепенно повишаване на дозата до максималните 50 mg /ден. При продължителна терапия дозировката трябва редовно да се преразглежда.

Генерализирано тревожно разстройство

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. В случай, че след няколкоседмичен прием не се наблюдава задоволителен резултат, състоянието на някои пациенти може да се подобри чрез постепенно повишаване на дозата до максималните 50 mg /ден. При продължителна терапия дозировката трябва редовно да се преразглежда.

Посттравматично стресово разстройство

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. В случай, че след няколкоседмичен прием не се наблюдава задоволителен резултат, състоянието на някои пациенти може да се подобри чрез постепенно повишаване на дозата до максималните 50 mg /ден. При продължителна терапия дозировката трябва редовно да се преразглежда.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при прекратяване приема на пароксетин

Трябва да се избягва внезапно прекратяване на терапията. Преходният дозов режим, използван в клиничните изследвания, включва понижаване на дневната доза с по 10 mg на едоседмични интервали. Ако се появи непоносимост към пароксетин след понижаването на дозата или при прекратяване на терапията, може да се наложи връщане към предишната предписана доза. Впоследствие, лекарят може да продължи да понижава дозата, но по-постепенно.

Специални групи пациенти:

- Пациенти в напреднала възраст: При пациентите в напреднала възраст се установяват повишени плазмени концентрации на пароксетин, но частично се припокриват с диапазона от концентрации, наблюдаван при по-млади пациенти. Необходимо е терапията да започне с обичайната начална доза. При някои пациенти увеличаването на дозата може да се окаже безполезно, но максималната доза не трябва да надвишава 40 mg дневно.
- Деца и подрастващи (7-17 години): Пароксетин не трябва да се прилага при деца и подрастващи, тъй като контролирани клинични изследвания установяват, че пароксетин поражда риск от самоубийствено и враждебно поведение. В допълнение, при тези изследвания ефикасността на продукта не е потвърдена.
- Деца под 7-годишна възраст: При деца под 7-годишна възраст, употребата на пароксетин не е изследвана. Не трябва да се прилага пароксетин, докато не бъдат установени безопасността и ефикасността при тази възрастова група.



- Бъбречно/чернодробно увреждане: При пациенти с остро бъбречно увреждане (креатинин клирънс по-нисък от 30 ml/min) или с чернодробно увреждане се установяват повишени плазмени концентрации на пароксетин. Ето защо, дозировката трябва да се ограничи до по-ниските стойности на дозовия диапазон.

4.3 Противопоказания

Не се препоръчва приемането на филмираните таблетки в следните случаи:

- При свръхчувствителност към пароксетин или към някое от помощните вещества.
- Пароксетин е противопоказан в комбинация с MAO инхибитори (MAOIs). Терапията с пароксетин може да бъде започната:
 - две седмици след прекратяване на приема на необратими MAO инхибитори, или
 - най-малко 24 часа след прекратяване на приема на обратими MAO инхибитори (напр. моклобемид)

Трябва да измине най-малко една седмица между прекратяването на приема на пароксетин и началото на терапията с какъвто и да е MAO инхибитор.

- Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация с тиоридазин, тъй като, подобно на други лекарствени продукти, инхибитори на чернодробния ензим CYP450 2D6, пароксетин може да повиши плазмените нива на тиоридазин. Самостоятелното администриране на тиоридазин може да доведе до удължаване на QT интервала, в съчетание със сериозна камерна аритмия, като torsades de pointes, и внезапна смърт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Необходимо е постепенно повишаване на дозата пароксетин до постигане на оптимален отговор.

Употреба при деца и подрастващи под 18-годишна възраст

Пароксетин не трябва да се прилага за лечение при деца и подрастващи под 18-годишна възраст. Суицидно поведение (намерения и мисли за самоубийство) и враждебност (предимно агресия, опозиционно поведение и гняв) са много по-често срещани в клинични изследвания с деца и подрастващи, подложени на лечение с антидепресанти, в сравнение с тези, приемали плацебо. Ако поради клинична необходимост, все пак се вземе решение за лечение, пациентите трябва внимателно да бъдат изследвани за наличието на суицидни симптоми. В допълнение, все още няма достатъчно данни за безопасността при продължителна терапия на деца и подрастващи, отнасящи се за растежа, съзряването, познавателното и поведенческо развитие.

Риск от самоубийство/Суицидни намерения

Депресията се свързва с повишен риск от появата на суицидни намерения, самонараняване и самоубийство. Този риск съществува до достигане на значителна ремисия. Тъй като е възможно да не се наблюдава подобрене през първите няколко седмици или за по-голям период след започване на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период. Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в голяма степен суицидни идеи, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо. Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозата. 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 незабавно промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Акатизия

Употребата на пароксетин се свързва с развитието на акатизия, която се характеризира с вътрешно чувство за безпокойство и психомоторна възбуда, невъзможност за седене или стоене на едно място. Тези симптоми обикновено се асоциират със субективен дистрес. Това най-често се наблюдава през първите няколко седмици от лечението. При пациентите, при които тези симптоми се проявяват, увеличаването на дозата може да се окаже пагубно.

Серотонинов синдром / Злокачествен невролептичен синдром

В редки случаи, при терапия с пароксетин, и по-специално при употребата му в комбинация с други серотонинергични и/или невролептични средства, могат да се развият серотонинов или невролептичен злокачествен синдром. Тъй като тези състояния могат да доведат до потенциално животозастрашаващи състояния, ако се появят подобни реакции (характеризирани се със съвкупност от симптоми като хипертермия, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни резки флукуации в жизнените показатели, промени в менталния статус, включващи объркване, раздразнителност, прекалена възбуда, прогресираща до делириум и кома), лечението с пароксетин трябва да бъде прекратено и да се назначи поддържащо симптоматично лечение. Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация със серотонинови прекурсори (като L-триптофан, окситрипан) поради риск от развитие на серотонинов синдром.

Мания

Както и при останалите антидепресанти, пароксетин трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти с анамнеза за мания. Терапията с пароксетин при всички пациенти, навлизащи в манийна фаза трябва да бъде прекратено.

Бъбречно/Чернодробно увреждане

При пациенти с остро бъбречно или чернодробно увреждане трябва да се подхожда с повишено внимание.

Диабет

При пациенти, страдащи от диабет, лечението със селективни инхибитори на пресинаптичното усвояване на серотонин (SSRI) може да повлияе гликемичния контрол. Дозировката на инсулин и/или перорални антидиабетични средства може да се нуждае от коригиране.

Епилепсия

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

Припадъци

Най-общо, случаите на припадъци при пациенти, подложени на лечение с пароксетин, са по-малко от 0,1 %. При всички пациенти, които получават припадъци, приема на лекарствения продукт трябва да бъде спрян.

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ)

Клиничният опит от съвместното администриране на пароксетин с ЕКТ е малък.

Глаукома

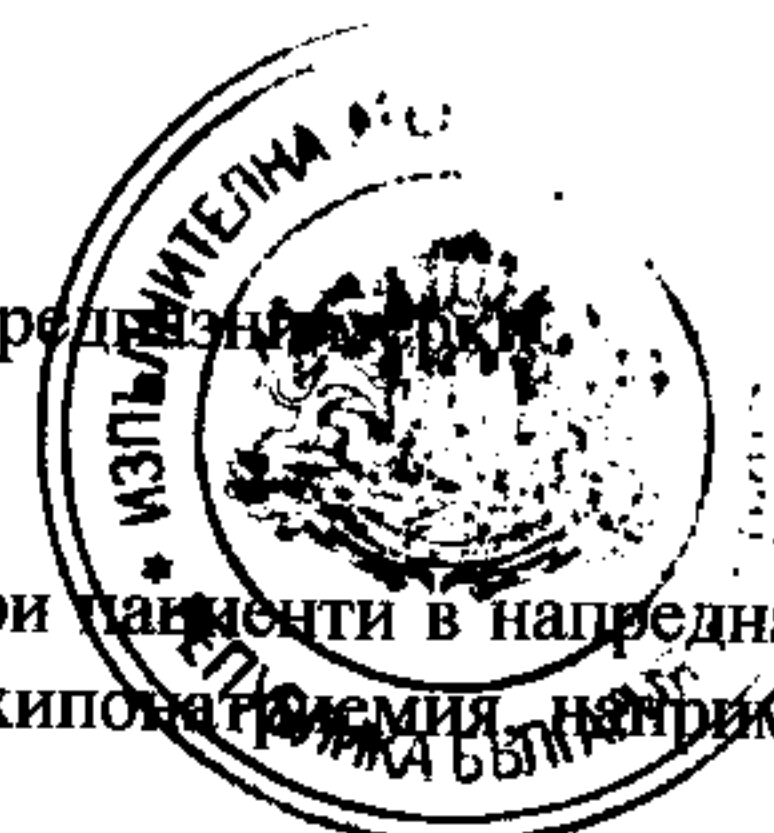
Както и при другите SSRI, пароксетин рядко води до развитието на мидриаза и трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или с анамнеза за глаукома.

Кардиологични проблеми

При пациенти с кардиологични проблеми трябва да се спазват обичайните предпазни мерки.

Хипонатриемия

В редки случаи се съобщава за развитието на хипонатриемия, предимно при пациенти в напреднала възраст. Необходимо е да се подхожда с повишено внимание при риск от хипонатриемия, например



като резултат от съпътстващо лечение и цироза. Хипонатриемията обикновено отминава след прекратяване на лечението.

Хеморагия

При терапия със SSRI, се съобщава за необичайни кожни кръвоизливи, като екхимоза и пурпура. Докладвани са и други хеморагични прояви, като например гастроинтестинално кървене. При пациентите в напреднала възраст може да се наблюдава повишен риск от хеморагични прояви. Следователно, пароксетин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, подложени на комбинирана терапия със SSRI и перорални антикоагуланти, лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите или други средства, повишаващи риска от кръвоизливи (напр. атипични невroleптици като клозапин, фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, COX-2 инхибитори), както и при пациенти с анамнеза за кръвоизливи или състояния, предразполагащи към формиране на кръвоизливи.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при преустановяване на лечението с пароксетин

Симптомите на отнемане, наблюдавани при преустановяване на терапията са чести, особено ако спирането ѝ стане рязко. В клиничните изследвания, при прекратяване на лечението, при 30 % от пациентите, лекувани с пароксетин, се наблюдават нежелани реакции, в сравнение с 20 % от пациентите, на които е приложено плацебо. Симптомите на отнемане, които се наблюдават при преустановяване на терапията, се различават от тези, предизвикани от лекарствени продукти, водещи до пристрастяване или зависимост.

Рискът от появата на симптоми на отнемане зависи от няколко фактора, включващи продължителността на лечение и дозировката, както и степента на понижаване на дозата. Има съобщения за световъртеж, сензорни смущения (включително парестезия и усещане за електрически шок), смущения в съня (включително интензивно сънуване), възбуда или безпокойство, гадене, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни смущения. Като цяло, тези симптоми са слаби до умерени, но при някои пациенти могат да са остри и интензивни. Обикновено се проявяват през първите няколко седмици след преустановяването на терапията, но в много редки случаи се съобщава за появата на такива симптоми при пациенти, които са пропуснали доза по невнимание. Като цяло тези симптоми са обратими и обикновено отминават за две седмици, въпреки че при хора те могат да са по-продължителни (2-3 месеца или повече). Ето защо се препоръчва прекратяването на терапията с пароксетин, което да става чрез постепенно понижаване на дозата за период от няколко седмици или месеци, според нуждите на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Серотонинергични лекарствени продукти

Както и при други SSRI, едновременната употреба на пароксетин със серотонинергични средства (включително инхибитори на MAO, L-триптофан, триптани, трамадол, линезолит, SSRI, литий и производни на жълт кантарион) може да доведе до случаи на 5-HT-ефекти.

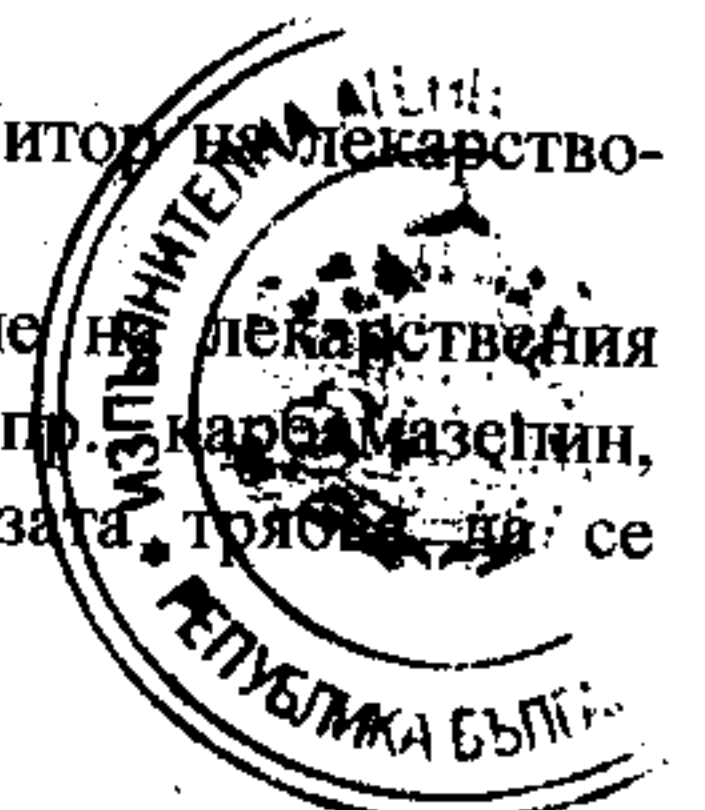
Изисква се повишено внимание и строго клинично наблюдение при комбинирането на тези лекарствени продукти с пароксетин.

Лекарство-метаболизиращи ензими

Метаболизмът и фармакокинетиката на пароксетин могат да се повлияят от индукцията или инхибирането на лекарство-метаболизиращи ензими.

Когато пароксетин трябва да се администрира съвместно с друг известен инхибитор на лекарство-метаболизиращ ензим, трябва да се прилага по-ниски дози.

Не е необходимо начално коригиране на дозата при комбинираното прилагане на лекарствения продукт с известни индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими (напр. карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин). Всяко последващо коригиране на дозата трябва да се определя от клиничния ефект (поносимост и ефикасност).



Проциклидин

Всекидневното приложение на пароксетин значително повишава плазмените нива на проциклидин. В случай, че се установи антихолинергичен ефект, дозата проциклидин трябва да се редуцира.

Антиконвулсанти

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

Инхибиторно действие на пароксетин върху CYP2D6

Както и останалите антидепресанти, включително и други SSRI, пароксетин инхибира чернодробния цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибирането на CYP2D6 може да повиши плазмените нива на приложените едновременно лекарства, които се метаболизират от този ензим. Те включват някои трициклични антидепресанти (напр. кломипрамин, нортриптилин и десипрамин), фенотиазинови невролептици (напр. перфеназин и тиоризадин), рисперидон, атомоксетин, някои Тип 1c антиаритмични средства (напр. пропафенон и флекаинид) и метопролол. Не се препоръчва употребата на пароксетин в комбинация с метопролол, когато последният е предписан за лечение на сърдечна недостатъчност, поради тесния терапевтичен индекс на метопролол при това показание.

Алкохол

Както и при останалите психотропни лекарствени продукти, на пациентите трябва да им бъде препоръчвано да избягват употребата на алкохол по време на терапията с пароксетин.

Перорални антикоагуланти

Между пароксетин и пероралните антикоагуланти може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Едновременната употреба на пароксетин и перорални антикоагуланти може да доведе до повишена антикоагулационна активност и хеморагичен риск. Ето защо, пароксетин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, подложени на лечение с перорални антикоагуланти.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и ацетилсалицилова киселина, и други тромбоцитни антиагреганти

Между пароксетин и НСПВС /ацетилсалицилова киселина/ може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Едновременната употреба на пароксетин и НСПВС/ацетилсалицилова киселина/ може да доведе до повишен хеморагичен риск.

При пациенти, подложени на терапия със SSRI в комбинация с перорални антикоагуланти, с лекарства, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите или, че повишават риска от появата на кръвоизливи (напр. атипични антипсихотици, като клозапин, фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, НСПВС, COX-2 инхибитори), както и при пациенти с анамнеза за нарушения в кръвосъсирването или със състояния, предразполагащи появата на кръвоизливи, трябва да се подхожда с повишено внимание.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Някои епидемиологични изследвания предполагат слабо повишаване на риска от сърдечносъдови малформации (напр. камерни – повечето, и предсърдни септални дефекти) при приема на пароксетин по време на първия триместър. Механизмът не е известен. Данните сочат, че риска при бременни, подложени на терапия с пароксетин, да родят дете със сърдечносъдов дефект е по-малък от 2/100, в сравнение с очакваното ниво на подобни дефекти от около 1/100 в общата популация. Достъпните данни не предполагат, повишаване на общото ниво на малформациите по рождение. По време на бременност пароксетин трябва да се употребява само при изрична медицинска индикация. Лекуващият лекар трябва да прецени възможността за алтернативно лечение на бременни жени или жени, планиращи да забременеят. По време на бременност трябва да се избягва рязко намаляване на лечението.



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

При приема на пароксетин в последните стадии на бременността, у новороденото могат да се появят следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апнея, припадъци, температурна нестабилност, затруднения в храненето, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, уплаха, раздразнителност, летаргия, постоянен плач, сънливост и трудности при заспиването. Тези симптоми могат да се дължат на серотонинергични ефекти или на симптоми на отнемане. При повечето случаи усложненията се появяват веднага или скоро (< 24 часа) след раждането.

Изследванията с животни показват репродуктивна токсичност, но не сочат директни увреждащи ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или следродовото развитие.

Кърмене

Малко количество пароксетин се екскретира в кърмата. Публикуваните проучвания сочат, че серумните концентрации при кърмени деца са неуловими (< 2 ng/ml) или много ниски (< 4 ng/ml). При тези деца не са наблюдавани следи от ефектите на лекарствения продукт. Въпреки това, пароксетин не трябва да се използва по време на кърмене, освен в случаите, когато ползата за майката надвишава потенциалния риск за бебето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клиничният опит показва, че терапията с пароксетин не е свързана с увреждане на познавателните и психомоторните функции. Въпреки това, както при останалите психоактивни лекарства, пациентите трябва да са внимателни по отношение способността им да шофират и да работят с машини.

Въпреки че пароксетин не повишава отслабването на умствените и двигателните способности, едновременната им употреба с алкохол не е препоръчителна.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Интензивността и честотата на някои от изброените по-долу нежелани лекарствени реакции могат да намалееят с продължаването на терапията и обикновено не налагат прекратяване на терапията. Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу според системно-органната класификация и според честотата им. Честотата е дефинирана като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително и изолирани случаи.

Сърдечни нарушения

- Нечести: синусова тахикардия.
- Редки: брадикардия

Нарушения на кръвта и лимфната система

- Нечести: кръвоизливи, предимно от кожата и лигавиците (най-често екхимоза).
- Много редки: тромбоцитопения.

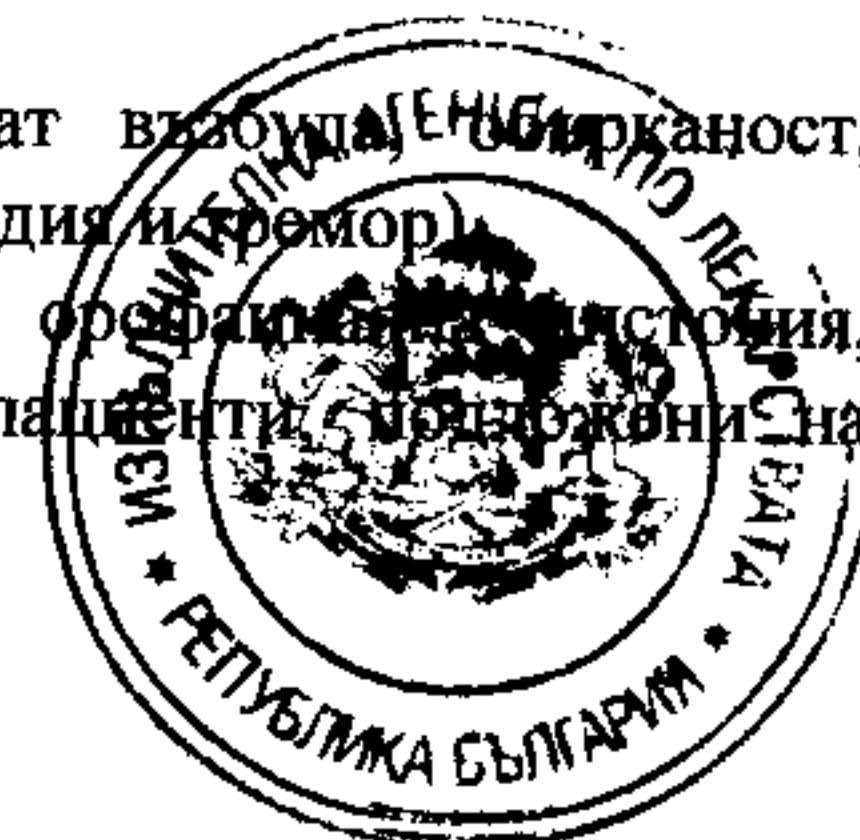
Нарушения на нервната система

- Чести: световъртеж, тремор.
- Нечести: екстрапирамидни нарушения.
- Редки: гърчове.
- Много редки: серотонинов синдром (симптомите могат да включват възбуда, емоционалност, диафореза, халюцинации, хиперрефлексия, миоклонус, треперене, тахикардия и тремор).

Наблюдавани са случаи на екстрапирамидни нарушения, включително органични дистонии, понякога съпътствана от съществени двигателни нарушения или при пациенти с продължителна терапия с невролептици.

Нарушения на очите

- Чести: замъглено виждане.



- Много редки: остра глаукома.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Чести: прозяване.

Стомашно-чревни нарушения

- Много чести: гадене.
- Чести: запек, диария, сухота в устата.
- Много редки: стомашно-чревни кръвоизливи.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

- Нечести: задържане на урина.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Чести: потене.
- Нечести: кожни обриви, пруритус.
- Много редки: фоточувствителни реакции.

Нарушения на мускулно-скелетната система

- Редки: артралгия, миалгия.

Нарушения на ендокринната система

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

Нарушения на метаболизма и храненето

- Чести: намален апетит.
- Редки: хипонатриемия.

Хипонатриемията е установена предимно при пациенти в напреднала възраст и в някои случаи е резултат от синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон.

Съдови нарушения

- Нечести: преходно повишаване или намаляване на кръвното налягане.

Има съобщения за преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане след лечение с rafoxetine, главно при пациенти с предшестваща хипертония или тревожност.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Чести: астения, увеличаване на телесното тегло.
- Много редки: периферен оток.

Нарушения на имунната система

- Много редки: алергични реакции (включително уртикария и ангиоедем).

Хепато-билиарни нарушения

- Редки: повишаване на нивата на чернодробните ензими.
- Много редки: чернодробни реакции, като хепатит, понякога свързан с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност.

Има данни за повишаване на нивата на чернодробните ензими. Много рядко в постмаркетинговите доклади се съобщава за чернодробни реакции, като хепатит, понякога свързан с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност. При продължително повишаване на параметрите от изследванията на чернодробните ензими, е необходимо да се прецени дали да се прекрати приемането на раfoxetine.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

- Много чести: сексуална дисфункция.
- Редки: хиперпролактинемия/галакторея.
- Много редки: приапизъм.



Психични нарушения

- **Чести:** сънливост, безсъние, възбуда.
- **Нечести:** обърканост, халюцинации.
- **Редки:** маниакални реакции, тревожност, деперсонализация, панически атаки, акатизия.

Тези симптоми могат да са резултат от основното заболяване. Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с пароксетин или скоро след спиране на лечението (виж т.4.4).

Симптоми на отнемане, наблюдавани при преустановяване на лечението с пароксетин

- **Чести:** световъртеж, сензорни нарушения, нарушения на съня, тревожност, главоболие.
- **Нечести:** възбуда, гадене, тремор, обърканост, потене, емоционална нестабилност, зрителни смущения, палпитации, диария, раздразнителност.

Преустановяването на приема на пароксетин (особено, когато това става рязко) най-често води до появата на симптоми на отнемане. Съобщава се за случаи на световъртеж, сензорни нарушения (включително парестезия и усещане за електрически шок), смущения в съня (включително интензивно сънуване), възбуда или безпокойство, гадене, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни смущения. Като цяло, тези симптоми са слаби до умерени, но при някои пациенти могат да са остри и интензивни. Ето защо се препоръчва прекратяването на терапията с пароксетин чрез постепенно понижаване на дозата за период от няколко седмици или месеци, според нуждите на пациента.

Нежелани лекарствени реакции, установени при педиатрични клинични изследвания

При краткосрочни клинични изпитвания (до 10-12 седмици), проведени при деца и юноши, при пациентите, подложени на терапия с пароксетин, с честота поне 2 % и в поне два пъти по-висока степен, в сравнение с приемалите плацебо, са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции: увеличаване на суицидното поведение (включително суицидни намерения и мисли), поведение на самонараняване и повишена враждебност. Мислите и намеренията за самоубийство са наблюдавани най-вече при юноши с голямо депресивно разстройство. Повишената враждебност е установена предимно при деца с обесивно-комбулсивно разстройство и по-специално при деца под 12-годишна възраст. Допълнителни нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при пациентите, подложени на терапия с пароксетин, по-често, в сравнение с приемалите плацебо са: намален апетит, тремор, потене, хиперкинезия, възбуда, емоционална лабилност (включително плач и промени в поведението).

При изследванията, проведени при режим с постепенно повишаване на дозата, симптомите, наблюдавани по време на фазата на титриране на дозата или при преустановяване на лечението с пароксетин, с честота поне 2 % и в поне два пъти по-висока степен, в сравнение с приемалите плацебо, са следните: емоционална лабилност (включително плач, промени в поведението, самонараняване, мисли и опити за самоубийство), нервност, световъртеж, гадене и коремна болка.

Има съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечението с пароксетин или скоро след спиране на лечението.

(вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Наличните данни за предозиране с пароксетин показват широките граници на безопасност на продукта.

Опитът при предозиране с пароксетин сочи, че в допълнение към симптомите, споменати в точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“, са наблюдавани повръщане, разширяване на вените, треска, промени в кръвното налягане, главоболие, неволеви мускулни контракции, възбуда, безпокойство и тахикардия.

Обикновено пациентите се възстановяват напълно, без сериозни последствия дори при дози до 2000 mg пароксетин, приет самостоятелно. Рядко са съобщавани случаи на кома или кома в ЕКГ и много рядко на фатален изход, но обикновено тези случаи са наблюдавани при употребата на пароксетин с други психотропни средства, с или без алкохол.



Терапия

Не е известен специфичен антидот.

Терапията трябва да включва общите мерки, прилагани за овладяване на предозирането с който и да е антидепресант. Когато се налага, стомахът трябва да се изпразни или чрез предизвикване на повръщане, или чрез стомашна промивка, или и двете. След прочистването, могат да се приложат 20 до 30 g активен въглен на всеки 4 до 6 часа през първите 24 часа след поглъщането на лекарствения продукт. Препоръчително е прилагането на поддържаща терапия, съчетано с редовно проследяване на жизнените функции и внимателно наблюдение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Антидепресанти – селективни инхибитори на пресинаптичното усвояване на серотонин

АТС код: N06A B05

Механизъм на действие

Пароксетин е мощен и селективен инхибитор на пресинаптичното усвояване на 5-хидрокситриптамин (5-НТ, серотонин). Смята се, че неговото антидепресивно действие и ефикасност при лечение на obsесивно-компулсивно разстройство, социално тревожно разстройство/социофобия, генерализирано тревожно разстройство, посттравматично стресово разстройство и паническо разстройство са свързани със специфичното инхибиране на поемането на 5-НТ в мозъчните неврони. Пароксетин се различава в химично отношение от трицикличните, тетрацикличните и другите съществуващи антидепресанти.

Пароксетин има слаб афинитет към мускарин холинергичните рецептори, а изследванията с лабораторни животни показват слаби антихолинергични свойства.

Във връзка с това селективно действие, *in vitro* проучванията показват, че, за разлика от трицикличните антидепресанти, пароксетин има слаб афинитет към алфа1-, алфа2- и бета адренорецепторите, допамин (D2), 5-НТ1 подобните, 5-НТ2 и хистамин (H1) рецепторите. Тази липса на взаимодействие с постсинаптичните рецептори *in vitro* е потвърдена от *in vivo* изпитвания, които показват липса на депресивни върху ЦНС и хипотензивни възможности.

Фармакодинамични ефекти

Пароксетин не уврежда психомоторната функция и не потенцира депресивните ефекти на етанол.

Както и при другите селективни инхибитори на постсинаптичното усвояване на 5-НТ, когато се администрира при животни, на които преди това са им прилагани MAO инхибитори или триптофан, пароксетин поражда симптоми на свръх 5-НТ рецепторна стимулация.

Поведенческите и ЕЕГ изследвания показват, че пароксетин активира в слаба степен при дози, които са по-високи от тези, необходими за инхибирането на поемането на 5-НТ. Активиращите свойства по природа не са „амфетиноподобни“.

Опитите с лабораторни животни демонстрират, че пароксетин се понася добре от сърдечно-съдовата система. Пароксетин не предизвиква клиничнозначими промени в кръвното налягане, сърдечната честота и ЕКГ, ако се приема от здрави лица.

Проучванията показват, че, за разлика от антидепресантите, които инхибират поемането на норадреналин, пароксетин има много по-малка склонност към инхибирането на антихипертензивните ефекти на гуанитидин.

При лечението на депресивни разстройства, пароксетин проявява ефективност, сравнима с тази на стандартните антидепресанти.

Има също доказателства, че пароксетин може да има терапевтичен ефект при пациенти, при които обичайната терапия не води до адекватен резултат.



Желателно е да се приема сутрин, за да не оказва негативен ефект нито върху качеството, нито върху продължителността на съня.

Дозова реакция

При изследванията с фиксирани дози се получава хоризонтална крива на дозовата реакция, което не предполага по-висока ефективност при използването на дози, по-високи от препоръчителните. Има клинични данни, обаче, които показват, че за някои пациенти постепенното повишаване на дозата може да има благотворно влияние.

Дългосрочна ефикасност

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при лечение на депресия, е демонстрирана при 52 седмично поддържащо проучване за превенция на възвръщане на заболяването (релапс): 12 % от пациентите, на които се прилага пароксетин (20-40 mg/ден), се наблюдава рецидивирание на заболяването, срещу 28 % от пациентите приемащи плацебо.

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при терапията на обесивно-компулсивни разстройства, е изследвана при три 24 седмични поддържащи проучвания за превенция на релапс. При едно от трите изследвания се получава значителна разлика в съотношението на случаите на рецидивирание между терапията с пароксетин (38 %), в сравнение с прилагането на плацебо (59 %).

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при лечение на панически разстройства, демонстрирана при 24 седмично поддържащо проучване за превенция на релапс: 5 % от пациентите, на които се прилага пароксетин (10-40 mg/ден), се наблюдава рецидивирание на заболяването, срещу 30 % от пациентите приемащи плацебо. Това съотношение се подкрепя и от 36 седмично поддържащо проучване.

Няма достатъчно данни за дългосрочната ефикасност на пароксетин при терапията на социално тревожно разстройство, генерализирано тревожно разстройство и посттравматично стресово разстройство.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пароксетин се резорбира добре в стомашно-чревния тракт след перорално прилагане и подлежи във висока степен на метаболизъм при първото си преминаване през черния дроб. Част от метаболизирането на пароксетин се осъществява от цитохром P450 II D6 изоензим (CYP2D6). Насищането на ензима обяснява нелинейността в кинетиката на пароксетин при повишаване на дозите и/или продължителността на лечението.

Постоянни нива в организма се достигат на 7 до 14 ден след началото на терапията при незабавно или контролирано освобождаване.

Разпределение

Пароксетин е широко разпространен в тъканите, а фармакокинетичните изследвания сочат, че само 1 % от пароксетин в тялото се намира в плазмата.

Приблизително 95 % от наличния пароксетин се свързва с протеините при терапевтични концентрации.

Данните не показват наличието на корелация между плазмените концентрации на пароксетин и неговите клинични ефекти (както по отношение на ефикасност, така и във връзка с нежеланите лекарствени реакции).

Малки количества пароксетин преминават в кърмата при хора и във фетуса при лабораторни животни.

Метаболизъм

Основните метаболити на пароксетин са полярни и са продукт на окисление и конюгация. Поради относителната липса на фармакологична активност, най-вероятно те допринасят за терапевтичните ефекти на пароксетин.

Метаболизмът не повлиява селективното действие на пароксетин върху поемането на 5-HT от невроните.



Елиминиране

Екскрецията на непроменен пароксетин чрез урината като цяло е 2 % от дозата, докато на метаболитите е около 64 %. Около 36 % от приетата доза се екскретира с фекалиите, вероятно през жлъчката, от които непроменения пароксетин представлява по-малко от 1 % от дозата. Екскрецията на метаболитите е двуфазова, като първоначално е резултат от first-pass метаболизъм, а в последствие се контролира от системното елиминиране на пароксетин.

Полуживотът на елиминиране варира, но обикновено е около 1 ден.

Специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст и с бъбречно/чернодробно увреждане

При пациенти в напреднала възраст, при такива с чернодробно или остро бъбречно увреждане се установява увеличаване на плазмените концентрации на пароксетин, но диапазона плазмени концентрации се припокрива с този при здрави хора.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са токсикологични изследвания с лабораторни маймуни резус и плъхове албиноси: и в двата биологични вида метаболитния път е подобен на този, описан при хора. Според очакванията, по отношение на липофилните амини, включително трицикличните антидепресанти, при плъхове се установява фосфолипидоза. При изследвания с продължителност до една година с примати и с дози, 6 пъти по-високи от препоръчителния диапазон клинични дози, не се установява фосфолипидоза.

Карциногенеза: При двугодишни изследвания, проведени с лабораторни мишки и плъхове, не се установява туморогенен ефект на пароксетин.

Генотоксичност: При *in vitro* и *in vivo* тестове не се установява генотоксичност.

Изследванията за репродуктивна токсичност при лабораторни плъхове показват, че пароксетин повлиява мъжката и женската оплодителна способност. При плъхове се наблюдават повишена смъртност и забавяне на процеса на осификация при новородени – тези ефекти вероятно са свързани с токсичността при майката и не се считат за директен ефект върху плода/новороденото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества:	Количество в таблетка, (mg)
Магнезиев стеарат	4,50
Натриев нишестен гликолат	6,00
Манитол DC	133,64
Целулоза, микрокристална	133,64
Филмообразуващи вещества:	
Еудрагит	1,80
Опадри АМВ	12,00

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C, на защитено от светлина и влага място.



6.5 Данни за опаковката

Три бели PVC/PVDC алуминиеви блистера, всеки от които съдържа по 10 филмирани таблетки, в картонена кутия с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
гр. София 1172, ул. “Г.М.Димитров” № 1, България
тел: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май, 2008

