

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ DIPRESAN
20 mg
film tablete
paroksetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Jedna film tableta sadrži: Paroksetina 20 mg (u obliku hidroklorid hemihidrata).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bijele do gotovo bijele film tablete, modificiranog kapsularnog oblika, bikonveksne, s utisnutim "56" s jedne strane, a "C" i diobenom crtom s druge strane. Svaka tableta se može podijeliti na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje:

- Velike depresivne epizode;
- Opsesivno-kompulzivnog poremećaja;
- Paničnog poremećaja sa ili bez agorafobije;
- Socijalno-anksioznih poremećaja/socijalne fobije;
- Generaliziranog anksioznog poremećaja;
- Posttraumatskog stresnog poremećaja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Velika depresivna epizoda

Preporučena doza je 20 mg na dan. Općenito, poboljšanje u pacijenata započinje nakon jedne sedmice, ali može postati evidentno tek od druge sedmice terapije.

Kao i uz sve antidepresivne lijekove, doziranje bi trebalo preispitati i po potrebi prilagoditi, unutar perioda od 3 do 4 sedmice od početka terapije, a nakon toga ukoliko se prosudi da je to klinički primjereno. U nekih pacijenata s nedovoljnim odgovorom na 20 mg, doza se može postepeno povećavati za po 10 mg, do maksimalno 50 mg na dan, u skladu s pacijentovim odgovorom.

Pacijente s depresijom treba liječiti kroz dovoljno dug period, u trajanju od najmanje 6 mjeseci, da bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP)

Preporučena doza je 40 mg na dan. Pacijenti bi trebali započeti s dozom od 20 mg na dan, koja se može postepeno povećavati za po 10 mg, do postizanja preporučene doze. Ako se nakon nekoliko

sedmica primjene preporučene doze ne uoči zadovoljavajući odgovor, neki pacijenti mogu imati korist od postepenog povećavanja njihove doze, do maksimalno 60 mg na dan.

Pacijente s opsesivno-kompulzivnim poremećajem (OKP-em) treba liječiti dovoljno dugo, da bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma. Taj period može trajati nekoliko mjeseci ili čak i duže (vidjeti dio 5.1.).

Panični poremećaj

Preporučena doza je 40 mg na dan. Pacijenti trebaju započeti s dozom od 10 mg na dan, koja se potom postepeno povećava za po 10 mg, u skladu s pacijentovim odgovorom, do postizanja preporučene doze. Preporučuje se niska početna doza da bi se minimiziralo potencijalno pogoršanje simptomatologije panike, za koje je općenito prepoznato da se javlja u ranoj fazi liječenja ovog poremećaja. Ako se nakon nekoliko sedmica primjene preporučene doze ne uoči zadovoljavajući odgovor, neki pacijenti mogu imati korist od postepenog povećavanja njihove doze, do maksimalno 60 mg na dan.

Pacijente s paničnim poremećajem treba liječiti dovoljno dugo, da bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma. Taj period može trajati nekoliko mjeseci ili čak i duže (vidjeti dio 5.1.).

Socijalno-anksiozni poremećaj/socijalna fobija

Preporučena doza je 20 mg na dan. Ako se nakon nekoliko sedmica primjene preporučene doze ne uoči zadovoljavajući odgovor, neki pacijenti mogu imati korist od postepenog povećavanja njihove doze za po 10 mg, do maksimalno 50 mg na dan. Dugotrajna primjena lijeka bi trebala biti redovno evaluirana (vidjeti dio 5.1.).

Generalizirani anksiozni poremećaj

Preporučena doza je 20 mg na dan. Ako se nakon nekoliko sedmica primjene preporučene doze ne uoči zadovoljavajući odgovor, neki pacijenti mogu imati korist od postepenog povećavanja njihove doze za po 10 mg, do maksimalno 50 mg na dan. Dugotrajna primjena lijeka bi trebala biti redovno evaluirana (vidjeti dio 5.1.).

Posttraumatski stresni poremećaj

Preporučena doza je 20 mg na dan. Ako se nakon nekoliko sedmica primjene preporučene doze ne uoči zadovoljavajući odgovor, neki pacijenti mogu imati korist od postepenog povećavanja njihove doze za po 10 mg, do maksimalno 50 mg na dan. Dugotrajna primjena lijeka bi trebala biti redovno evaluirana (vidjeti dio 5.1.).

Opće informacije

Simptomi apstinencije (ustežanja) uočeni nakon prestanka primjene paroksetina

Nagli prekid primjene paroksetina trebalo bi izbjeći (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). U kliničkim ispitivanjima primjenjivan je režim faza postepenog smanjivanja dnevne doze za po 10 mg, u sedmičnim intervalima. Ukoliko se nakon smanjenja doze ili nakon prekida liječenja pojave simptomi koji su nepodnošljivi za pacijenta, trebalo bi razmotriti vraćanje na prethodno propisanu dozu. Nakon toga, ljekar može nastaviti smanjivanje doze, ali znatno sporije (postepenije).

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih osoba javljaju se povećane plazmatske koncentracije paroksetina, ali se raspon koncentracija preklapa s rasponom uočenim u mlađih osoba. Doziranje treba započeti s početnom

dozom za odrasle. Povećanje doze može biti korisno u nekih pacijenata, ali maksimalna doza ne smije biti veća od 40 mg na dan.

Djeca i adolescenti (7-17 godina)

Paroksetin ne bi trebalo primjenjivati za liječenje djece i adolescenata, s obzirom da su kontrolirana klinička ispitivanja pronašla povezanost paroksetina s povećanim rizikom od suicidalnog ponašanja i hostilnosti. Pored toga, efikasnost paroksetina u ovim ispitivanjima nije adekvatno demonstrirana (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Djeca uzrasta ispod 7 godina

Primjena paroksetina u djece mlađe od 7 godina nije ispitivana. Sve dok se ne utvrdi njegova sigurnost i efikasnost u djece ove dobne skupine, paroksetin ne bi trebalo ni primjenjivati.

Bubrežno/jetreno oštećenje

U pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min) ili u pacijenata s oštećenjem jetre, javljaju se povećane plazmatske koncentracije paroksetina. Zbog toga bi doziranje trebalo biti ograničeno na donji kraj doznog raspona.

Način primjene

Preporučuje se paroksetin primjenjivati jedanput na dan, ujutro uz hranu. Film tabletu treba progutati, a ne žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Paroksetin je kontraindiciran u kombinaciji s inhibitorima monoamino oksidaze (IMAO). U iznimnim slučajevima, linezolid (antibiotik koji je reverzibilni neselektivni IMAO) se može primijeniti u kombinaciji s paroksetinom, ukoliko postoje uslovi za pomnu opservaciju simptoma serotoninskog sindroma i za praćenje krvnog pritiska (vidjeti dio 4.5.).

Liječenje paroksetinom može biti započeto:

- dvije sedmice nakon prestanka primjene ireverzibilnog IMAO, ili
- najmanje 24 sata nakon prestanka primjene reverzibilnog IMAO (npr. moklobemid, linezolid, metiltionin klorid (metilensko plavo)).

Neophodno je da prođe najmanje jedna sedmica između prestanka primjene paroksetina i početka terapije s bilo kojim IMAO.

Paroksetin ne bi trebalo primjenjivati u kombinaciji s tioridazinom, jer poput drugih lijekova koji inhibiraju hepatski enzim CYP450 2D6, i paroksetin može podići plazmatske nivoe tioridazina (vidjeti dio 4.5.). Primjena samog tioridazina može dovesti do produženja QTc intervala, s pridruženom ozbiljnom ventrikularnom aritmijom (poput *torsades de pointes*) i iznenadnom smrću.

Paroksetin ne bi trebalo primjenjivati u kombinaciji s pimozidom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Liječenje paroksetinom treba započeti oprezno, dvije sedmice nakon završetka liječenja ireverzibilnim IMAO ili 24 sata nakon završetka liječenja reverzibilnim MAO inhibitorom. Doziranje paroksetina trebalo bi postepeno povećavati, sve dok se ne postigne optimalan odgovor (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Pedijatrijska populacija

Paroksetin ne bi trebalo primjenjivati za liječenje djece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina. Ponašanja povezana sa suicidom (pokušaj suicida i suicidalne misli) i hostilnost (predominantno agresija, opoziciono ponašanje i ljutnja), češće su uočavana u kliničkim ispitivanjima, među djecom i adolescentima koji su liječeni antidepresivima, nego među onima koji su primali placebo. Ako je temeljem kliničke potrebe, ipak donesena odluka za liječenje paroksetinom, pacijenta treba pažljivo nadzirati na pojavu suicidalnih simptoma. Povrh toga, nedostaju i podaci o dugotrajnoj sigurnosti paroksetina u djece i adolescenta u odnosu rast, sazrijevanje, kognitivni razvoj i razvoj ponašanja.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je praćena s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaji u vezi sa suicidom). Rizik perzistira sve do pojave značajne remisije. Budući da do poboljšanja ne mora doći tokom prvih nekoliko ili više sedmica liječenja, pacijente treba pažljivo pratiti dok se takvo poboljšanje ne ostvari. Opće je kliničko iskustvo da se rizik od suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

Druga psihijatrijska stanja za koja se paroksetin propisuje, također mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja u vezi sa suicidom. Osim toga, ta stanja mogu biti komorbidna s velikim depresivnim poremećajem. Stoga se pri liječenju pacijenata s drugim psihijatrijskim poremećajima trebaju primijeniti iste mjere opreza kao i pri liječenju pacijenata s velikim depresivnim poremećajem.

Pacijenti s historijom događaja povezanih sa suicidom ili pacijenti koji su ispoljavali značajan stepen suicidalnih ideja prije započinjanja terapije, imaju povećan rizik od suicidalnih misli ili pokušaja suicida, te ih je potrebno pažljivo pratiti tokom liječenja. Meta-analiza placebo-kontroliranih kliničkih ispitivanja odraslih pacijenata s psihijatrijskim poremećajima koji su primali antidepresive, pokazala je postojanje povećanog rizika od suicidalnog ponašanja u pacijenata mlađih od 25 godina uz antidepresive, pri komparaciji s placebo (vidjeti dio 5.1.).

Pažljiv nadzor pacijenata, posebno onih koji su visokorizični, neophodan je u toku terapije, naročito u ranoj fazi liječenja i nakon promjena doze. Pacijente (i one koji o njima brinu) treba upozoriti na potrebu praćenja bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili suicidalnih misli, kao i neobičnih promjena u ponašanju, te da je neophodno bez odgađanja potražiti medicinski savjet, ako se takvi simptomi pojave.

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena paroksetina bila je povezana s razvojem akatizije, koju karakterizira unutrašnji osjećaj nemira i psihomotorna agitacija, poput nemogućnosti mirnog sjedenja ili stajanja, što je obično praćeno sa subjektivnim distresom. Ovo se najčešće javlja unutar prvih nekoliko sedmica liječenja. U pacijenata koji razviju ovakve simptome, povećanje doze može biti štetno.

Serotoninski sindrom/neuroleptički maligni sindrom

U rijetkim slučajevima može se razviti serotoninski sindrom ili događaji nalik neuroleptičkom malignom sindromu, naročito kada se paroksetin primjenjuje u kombinaciji s drugim serotonergičnim i/ili neuroleptičkim lijekovima. S obzirom da ovi sindromi mogu dovesti do potencijalno životno-ugrožavajućih stanja, primjenu paroksetina treba obustaviti pri njihovoj pojavi (obilježava ih skup simptoma poput hipertermije, rigidnosti, mioklonusa, autonomne nestabilnosti s mogućim brzim fluktuacijama vitalnih znakova, promjena mentalnog statusa u vidu konfuzije, iritabilnosti, ekstremne agitacije koja progredira do delirija i kome) i uključiti suportivno simptomatsko liječenje. Paroksetin ne bi trebalo primjenjivati u kombinaciji s prekursorima serotonina (kao što su L-triptofan, oksitriptan), zbog rizika od serotonergičnog sindroma (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Manija

Kao i sve antidepresive, paroksetin bi trebalo s oprezom primjenjivati u pacijenata s historijom manije. Primjenu paroksetina treba obustaviti u bilo kojeg pacijenta koji ulazi u maničnu fazu.

Bubrežno/jetreno oštećenje

Preporučuje se oprez u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega ili u pacijenata s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2.).

Dijabetes

U pacijenata s dijabetesom, liječenje sa selektivnim inhibitorom ponovnog preuzimanja serotonina može promijeniti kontrolu glikemije. U tom slučaju će možda trebati prilagoditi doziranje inzulina i/ili oralnog hipoglikemika. Osim toga, postoje studije koje sugeriraju da može doći do povećanja nivoa glukoze u krvi kada se paroksetin i pravastatin istovremeno primjenjuju (vidjeti dio 4.5.).

Epilepsija

Kao i druge antidepresive, paroksetin bi trebalo s oprezom primjenjivati u pacijenata s epilepsijom.

Napadi

Općenito, u pacijenata liječenih paroksetinom učestalost napada je manja od 0,1%. Primjenu lijeka treba prekinuti u bilo kojeg pacijenta u kojeg se razviju napadi.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Malo je kliničkog iskustva vezanog uz istovremeno primanje paroksetina i EKT-e.

Glaukom

Kao i drugi selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, paroksetin može izazvati midrijazu, te bi ga trebalo s oprezom primjenjivati u pacijenata s glaukomom uskog ugla ili s historijom glaukoma.

Srčane smetnje

U pacijenata sa srčanim smetnjama, potrebno je pridržavati se uobičajenih mjera opreza.

Hiponatrijemija

Hiponatrijemija je rijetko prijavljivana, uglavnom u starijih osoba. Potreban je oprez i u pacijenata s rizikom od hiponatrijemije, npr. zbog konkomitantnih lijekova i ciroze. Hiponatrijemija je općenito reverzibilna po prestanku primjene paroksetina.

Hemoragija

Uz liječenje sa selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina, bilo je prijava abnormalnosti vezanih uz kutano krvarenje, poput ekhimoza i purpura. Prijavljene su i druge hemoragijske manifestacije npr. gastrointestinalna i ginekološka hemoragija. Stariji pacijenti mogu biti pod povećanim rizikom od nemenstrualnog krvarenja.

SSRI-i.(od engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*)/SNRI-i (od engl. *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors*) mogu povećati rizik od postpartalne hemoragije (vidjeti dijelove 4.6. i 4.8.).

Savjetuje se oprez u pacijenata koji primjenjuju SSRI-e istovremeno s oralnim antikoagulansima, s lijekovima za koje se zna da utiču na funkciju trombocita ili s drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od krvarenja (npr. atipični antipsihotici poput klozapina, fenotiazini, većina tricikličnih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, COX-2 inhibitori), kao i u pacijenata s historijom poremećaja krvarenja ili sa stanjima koja mogu biti predispozicija za krvarenje (vidjeti dio 4.8.)

Interakcija s tamoksifenom

Paroksetin, potentni inhibitor CYP2D6, može dovesti do smanjenih koncentracija endoksifena, jednog od najvažnijih aktivnih metabolita tamoksifena. Zbog toga bi trebalo, kada god je to moguće, izbjeći primjenu paroksetina za vrijeme liječenja s tamoksifenom (vidjeti dio 4.5.).

Simptomi apstinencije (ustezanja) uočeni nakon prestanka primjene paroksetina

Često se javljaju simptomi apstinencije nakon prestanka primjene paroksetina, a naročito ako je liječenje naglo prekinuto (vidjeti dio 4.8.). Štetni (neželjeni) događaji, koji su bili uočeni po prestanku liječenja u toku kliničkih ispitivanja, zabilježeni su u 30% pacijenata liječenih paroksetinom, pri komparaciji s 20% pacijenata koji su primali placebo. Pojava simptoma apstinencije nije jednaka uz lijek koji stvara navikavanje ili uz lijek koji stvara ovisnost.

Rizik od apstinencijskih simptoma može zavisiti od više faktora, uključujući i trajanje liječenja, dozu koja se primjenjuje i brzinu smanjivanja doze.

Prijavljeni su: omaglica, senzorni poremećaji (uključujući i paresteziju, senzacije slične električnom šoku i tinitus), poremećaji sna (uključujući i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, dijareja, palpitacije, emocionalna nestabilnost, iritabilnost i poremećaji vida. Općenito su ovi simptomi blagi do umjereni, pa ipak u nekih pacijenata po svom intenzitetu mogu biti teški. Obično se javljaju unutar prvih nekoliko dana po prestanku liječenja, dok su vrlo rijetko ovakvi simptomi zabilježeni u pacijenata koji su slučajno propustili dozu lijeka. Općenito su ovi simptomi samoograničavajući i obično se povlače unutar perioda od dvije sedmice, mada u nekih pojedinaца mogu trajati i duže (2-3 mjeseca ili više). Zbog toga se prilikom obustave liječenja savjetuje postepeno smanjivanje doze paroksetina, tokom perioda od nekoliko sedmica ili mjeseci, u skladu s potrebama pacijenta (vidjeti dio 4.2.).

Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI-i) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8.). Postoje izvještaji o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije, gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ima.

Laktoza

DIPRESAN 20 mg film tablete sadrže laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom "Lapp laktaze" ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Serotonergični lijekovi

Kao i kod primjene drugih SSRI-a, tako i istovremena primjena paroksetina sa serotonergičnim lijekovima može dovesti do pojave učinaka povezanih sa serotoninom (5-HT) (serotoninski sindrom:

vidjeti dio 4.4.). Savjetuje se oprez i zahtijeva se pažljivo kliničko praćenje kada se paroksetin kombinira s serotoninergičnim lijekovima (kao što su: L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metiltionin klorid (metilensko modriilo), SSRI-i, litij, petidin, buprenorfin i preparati koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*). Savjetuje se oprez i ako se fentanil primjenjuje u općoj anesteziji ili u liječenju hroničnog bola. Istovremena primjena paroksetina i IMAO kontraindicirana je zbog rizika od serotoniniskog sindroma (vidjeti dio 4.3.).

Pimozid

U ispitivanju istovremene primjene pojedinačne niske doze pimozida (2 mg) i 60 mg paroksetina, pokazali su se povišeni nivoi pimozida za prosječno 2,5 puta. Ovo se može objasniti poznatim CYP2D6 inhibitornim svojstvima paroksetina. Zbog uskog terapijskog indeksa pimozida i njegove poznate sposobnosti da produži QT interval, istovremena primjena pimozida i paroksetina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Enzimi koji metaboliziraju lijek

Na metabolizam i farmakokinetiku paroksetina mogu uticati induktori ili inhibitori enzima koji metaboliziraju lijek.

Kada se paroksetin primjenjuje istovremeno s poznatim inhibitorom enzima koji metaboliziraju lijek, potrebno je razmotriti primjenu doza paroksetina koje su pri donjem kraju raspona.

Inicijalno prilagođavanje doziranja ne smatra se potrebnim, kada se paroksetin primjenjuje s poznatim induktorima enzima koji metaboliziraju lijek (kao što su: karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenitoin) ili s fosamprenavirom/ritonavinom. Svako prilagođavanje doziranja paroksetina (bilo nakon započinjanja ili nakon prestanka primjene induktora enzima), trebalo bi vršiti slijedom kliničkog efekta (podnošljivost i efikasnost).

Neuromuskularni blokatori

SSRI-i mogu smanjiti aktivnost holinesteraze u plazmi, što rezultira produženjem neuromuskularnog blokirajućeg djelovanja mivakurija i suksametonija.

Fosamprenavir/ritonavir

Istovremena primjena fosamprenavira/ritonavira 700/100 mg dva puta na dan i paroksetina 20 mg na dan u zdravih dobrovoljaca, u trajanju od 10 dana, značajno je smanjila plazmatske nivoe paroksetina (za približno 55%). Nivoi fosamprenavira/ritonavira u plazmi, za vrijeme istovremene primjene s paroksetinom, bili su slični referentnim vrijednostima iz drugih ispitivanja, indicirajući da paroksetin nije imao značajan efekt na metabolizam fosamprenavira/ritonavira. Nema podataka o efektima dugotrajne istovremene primjene paroksetina i fosamprenavira/ritonavira, koja traje duže od 10 dana.

Prociklidin

Dnevna primjena paroksetina značajno povećava nivoe prociklidina u plazmi. Ako se antiholinergički efekti uoče, dozu prociklidina bi trebalo smanjiti.

Antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin, natrij valproat

Istovremena primjena s paroksetinom izgleda da nema učinak na farmakokinetički/farmakodinamički profil ovih lijekova u pacijenata s epilepsijom.

CYP2D6 inhibitorni potencijal paroksetina

Kao i drugi antidepresivi, uključujući i druge SSRI-e, paroksetin inhibira jetreni citohrom P450 enzim CYP2D6. Inhibicija CYP2D6 može dovesti do povećanih plazmatskih koncentracije istovremeno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem ovog enzima. To uključuje i određene triciklične

antidepresive (npr. klomipramin, nortriptilin i dezipramin), fenotiazinske neuroleptike (npr. perfenazin i tiordazin, vidjeti dio 4.3.), risperidon, atomoksetin, određene antiaritmike tipa 1c (npr. propafenon i flekainid) i metoprolol. Ne preporučuje se primjena paroksetina u kombinaciji s metoprololom kada se on daje kod srčane insuficijencije, zbog uskog terapijskog indeksa metoprolola u ovoj indikaciji.

U literaturi su zabilježene farmakokinetičke interakcije između inhibitora CYP2D6 i tamoksifena, uslijed čega dolazi do smanjenja plazmatskih nivoa jedne od više aktivnih formi tamoksifena, tj. endoksifena, za 65-75%. U nekim ispitivanjima zabilježena je smanjena efikasnost tamoksifena, pri istovremenoj primjeni nekih SSRI antidepresiva. S obzirom da smanjen učinak tamoksifena ne može biti isključen, istovremenu primjenu s potentnim CYP2D6 inhibitorima (uključujući i paroksetin) trebalo bi izbjegavati kadgod je to moguće (vidjeti dio 4.4.).

Alkohol

Kao i uz druge psihotropne lijekove, pacijente treba savjetovati da izbjegnu konzumaciju alkohola za vrijeme liječenja paroksetinom.

Oralni antikoagulansi

Farmakodinamička interakcija između paroksetina i oralnih antikoagulanasa je moguća. Istovremena primjena paroksetina i oralnih antikoagulanasa može dovesti do povećane antikoagulantne aktivnosti i rizika od krvarenja. Stoga, paroksetin treba primjenjivati s oprezom u pacijenata koji su na terapiji s oralnim antikoagulansima (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) i acetilsalicilna kiselina, te drugi antitrombocitni agensi

Farmakodinamička interakcija između paroksetina i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova/acetilsalicilne kiseline je moguća. Istovremena primjena paroksetina i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova/acetilsalicilne kiseline može dovesti do povećanog rizika od hemoragije (vidjeti dio 4.4.).

Savjetuje se oprez u pacijenata koji primjenjuju SSRI-e konkomitantno s oralnim antikoagulansima, s lijekovima za koje se zna da utiču na funkciju trombocita ili povećavaju rizik od krvarenja (npr. atipični antipsihotici poput klozapina, fenotijazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, CQX-2 inhibitori), kao i u pacijenata s historijom poremećaja krvarenja ili sa stanjima koja mogu biti predispozicija za krvarenje.

Pravastatin

Interakcija između paroksetina i pravastatina uočena je u ispitivanjima, upućujući da njihova istovremena primjena može dovesti do povećanja nivoa glukoze u krvi. Pacijentima s dijabetesom koji istovremeno primaju paroksetin i pravastatin, možda će biti potrebno prilagoditi doziranje oralnih hipoglikemika i/ili inzulina (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neke epidemiološke studije sugeriraju povećan rizik od kongenitalnih malformacija, posebno kardiovaskularnih (npr. ventrikularni i atrijski septalni defekti), u povezanosti s primjenom paroksetina u toku prvog trimestra trudnoće. Mehanizam je nepoznat. Podaci ukazuju da je rizik od rođenja djeteta s kardiovaskularnim defektom, nakon izlaganja majke paroksetinu, manji od 2/100, pri poređenju s očekivanom stopom javljanja ovakvih defekata od približno 1/100 u općoj populaciji.

Paroksetin u trudnoći treba primijeniti samo kada je to strogo indicirano. Lekar koji propisuje lijek, trebao bi razmotriti opciju alternativnih terapija u trudnica ili žena koje planiraju trudnoću. Nagli prekid liječenja paroksetinom trebalo bi izbjeći u toku trudnoće (vidjeti dio 4.2.).

Opservacijski podaci ukazuju na povećan rizik (manje od 2 puta) od postpartalne hemoragije, nakon izlaganja SSRI-u/SNRI-u unutar mjeseca prije poroda (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Novorođenčad bi trebalo nadzirati ako majka nastavi primjenjivati paroksetin u kasnijim stadijima trudnoće, posebno u trećem trimestru.

Nakon što majka nastavi primjenjivati paroksetin u kasnijim stadijima trudnoće, u novorođenčeta se mogu javiti sljedeći simptomi: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadi, nestabilnost temperature, teškoće pri hranjenju, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, treperenje, iritabilnost, letargija, stalni plač, pospanost i poteškoća sa spavanjem. Ovi simptomi bi mogli poticati od serotonergičnih efekata ili od apstinencijskih simptoma. U većini slučajeva komplikacije počinju neposredno nakon ili ubrzo nakon (<24 sata) porođaja.

Epidemiološki podaci sugeriraju da primjena SSRI-a tokom trudnoće, posebno u kasnoj trudnoći, može uzrokovati povećan rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčeta (PPHN). Uočeni rizik iznosio je oko 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji se javlja 1 do 2 slučaja PPHN-e na 1000 trudnoća.

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost, ali nisu indicirale direktne štetne efekte u odnosu na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Male količine paroksetina izlučuju se u majčino mlijeko. U objavljenim studijama, serumske koncentracije u dojenčadi nisu se mogle detektirati (<2 ng/ml) ili su bile veoma niske (<4 ng/ml), pri čemu nisu bili uočeni bilo kakvi efekti lijeka u ove dojenčadi. Budući da se ne očekuju efekti na dojenče, dojenje može biti razmotreno.

Plodnost

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da paroksetin može uticati na kvalitet sperme (vidjeti dio 5.3.). *In vitro* podaci s ljudskim materijalom mogu sugerirati određeni efekt na kvalitet sperme, međutim, prijavljeni slučajevi s nekim SSSR-ima (uključujući i paroksetin) u ljudi, pokazali su da je ovaj efekt izgleda reverzibilan. Uticaj na humani fertilitet do sada nije uočen.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek s mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Kliničko iskustvo je pokazalo da liječenje paroksetinom nije povezano s oštećenjem kognitivne ili psihomotorne funkcije. Međutim, kao i uz sve psihoaktivne lijekove, pacijente treba upozoriti na oprez prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

Iako paroksetin ne pojačava oštećenja mentalnih i motornih vještina, koja su uzrokovana alkoholom, istovremena primjena paroksetina i alkohola se ne savjetuje.

4.8. Neželjena djelovanja

Intenzitet i učestalost nekih od neželjenih reakcija koje su navedene u daljem tekstu, može se smanjiti u nastavku liječenja, općenito ne dovodeći do prekida liječenja. Neželjene reakcije na lijek navedene su u daljnjem tekstu, a klasificirane su prema organskim sistemima i učestalosti javljanja. Učestalost javljanja definirana je na sljedeći način: vrlo često (>1/10), često (>1/100, <1/10), manje često (>1/1.000, <1/100), rijetko (>1/10.000, <1/1.000), vrlo rijetko (<1/10.000), nepoznato (učestalost ne može biti procijenjena iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Manje često: abnormalno krvarenje, prvenstveno u koži i mukoznim membranama (uključujući i ekhimoze i ginekološko krvarenje).

Vrlo rijetko: trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sistema

Vrlo rijetko: teške i potencijalno fatalne alergijske reakcije (uključujući i anafilaktoidne reakcije i angioedem).

Endokrini poremećaji

Vrlo rijetko: sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: povišeni nivoi holesterola, smanjen apetit.

Manje često: promijenjena kontrola glikemije prijavljena je u pacijenata s dijabetesom (vidjeti dio 4.4.).

Rijetko: hiponatrijemija.

Hiponatrijemija je zabilježena uglavnom u starijih pacijenata, a ponekad se može povezati sa sindromom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH).

Psijijatrijski poremećaji

Često: somnolencija, nesanica, agitacija, abnormalni snovi (uključujući i noćne more).

Manje često: konfuzija, halucinacije.

Rijetko: manične reakcije, anksioznost, depersonalizacija, napadi panike, akatizija (vidjeti dio 4.4.).

Nepoznato: suicidalne ideje, suicidalno ponašanje, agresija, bruksizam.

Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja zabilježeni su u toku liječenja paroksetinom ili ubrzo nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4.).

Slučajevi agresije uočeni su u postmarketinškom iskustvu lijeka.

Ovi simptomi mogu biti i posljedica osnovne bolesti.

Poremećaji nervnog sistema

Često: omaglica, tremor, glavobolja, oslabljena koncentracija.

Manje često: ekstrapiramidni poremećaji.

Rijetko: konvulzije, sindrom nemirnih nogu (engl. *Restless Legs Syndrome* - RLS).

Vrlo rijetko: serotoninški sindrom (simptomi mogu uključivati: agitaciju, konfuziju, pojačano znojenje, halucinacije, hiperrefleksiju, mioklonus, drhtanje, tahikardiju i tremor).

Prijavljeni su slučajevi ekstrapiramidnog poremećaja, koji uključuju i orofacijalnu distoniju, u pacijenata ponekad s bazičnim poremećajima kretanja ili u onih koji su primjenjivali neuroleptike.

Poremećaji oka

Često: zamućen vid.

Manje često: midrijaza (vidjeti dio 4.4.).

Vrlo rijetko: akutni glaukom.

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus.

Srčani poremećaji

Manje često: sinusna tahikardija.

Rijetko: bradikardija.

Vaskularni poremećaji

Manje često: prolazna povećanja ili smanjenja krvnog pritiska, posturalna hipotenzija.

Prolazna povećanja ili smanjenja krvnog pritiska zabilježena su nakon liječenja paroksetinom, obično u pacijenata s već postojećom hipertenzijom ili anksioznošću.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: zijevanje.

Gastrointestinalni poremećaji

Vrlo često: mučnina.

Često: konstipacija, dijareja, povraćanje, suha usta.

Vrlo rijetko: gastrointestinalno krvarenje.

Nepoznato: mikroskopski kolitis.

Hepatobilijarni poremećaji

Rijetko: porast jetrenih enzima.

Vrlo rijetko: jetreni događaji (poput hepatitisa, ponekad praćenog žuticom i/ili zatajenjem jetre).

Prijavljen je porast jetrenih enzima. Vrlo rijetko su evidentirani postmarketinški izvještaji jetrenih događaja (poput hepatitisa, ponekad praćenog žuticom i/ili zatajenjem jetre). Potrebno je razmotriti prestanak primjene paroksetina u slučaju produženog povećanja rezultata jetrenih funkcionalnih testova.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: znojenje.

Manje često: osipi po koži, pruritus.

Vrlo rijetko: teške kutane neželjene reakcije (uključujući i multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), urtikarija, reakcije fotosenzitivnosti.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Manje često: urinarna retencija, urinarna inkontinencija.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Vrlo često: seksualna disfunkcija.

Rijetko: hiperprolaktinemija/galaktoreja, menstrualni poremećaji (uključujući i menoragiju, metroragiju, amenoreju, kašnjenje menstruacije i neredovnu menstruaciju).

Vrlo rijetko: prijavizam.

Nepoznato: postpartalna hemoragija.

Postpartalna hemoragija je prijavljena za terapijsku klasu SSRI-i/SNRI-i (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Rijetko: artralgija, mijalgija.

Epidemiološke studije, provedene uglavnom u pacijenata životne dobi od 50 ili više godina, pokazale su povećan rizik od fraktura kostiju u pacijenata koji su primjenjivali selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina i triciklične antidepresive. Mehanizam koji dovodi do ovog rizika je nepoznat.

Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene

Često: astenija, povećanje tjelesne težine.

Vrlo rijetko: periferni edem.

Simptomi apstinencije (ustezanja) uočeni nakon prestanka primjene paroksetina

Često: omaglica, senzorni poremećaji, poremećaji spavanja, anksioznost, glavobolja.

Manje često: agitacija, mučnina, tremor, konfuzija, znojenje, emocionalna nestabilnost, poremećaji vida, palpitacije, dijareja, iritabilnost.

Prekid primjene paroksetina (naročito kada je nagli) često dovodi do simptoma apstinencije. Zabilježeni su: omaglica, senzorni poremećaji (uključujući i paresteziju, senzacije slične električnom šoku i tinitus), poremećaji sna (uključujući i intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, dijareja, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost i poremećaji vida.

Općenito, ovi događaji su blagi do umjereni i samoograničavajući; međutim, u nekih pacijenata oni mogu biti teški i/ili produženi. Stoga se, u slučaju da liječenje paroksetinom više nije potrebno, preporučuje postepeni prekid njegove primjene, uz polagano smanjivanje doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Štetni (neželjeni) događaji iz pedijatrijskih kliničkih ispitivanja

Uočeni su sljedeći štetni (neželjeni) događaji:

Povećana učestalost ponašanja povezanih sa suicidom (uključujući i pokušaje suicida i suicidalne ideje), samopovređivanje i pojačana hostilnost. Suicidalne misli i pokušaji suicida uglavnom su uočeni u kliničkim ispitivanjima adolescenata s velikim depresivnim poremećajem. Pojačana hostilnost obično se pojavljivala u djece s opsesivno-kompulzivnim poremećajem, a naročito u djece mlađe od 12 godina.

Opaženi su i dodatni događaji: smanjen apetit, tremor, znojenje, hiperkinezija, agitacija, emocionalna labilnost (uključujući i plakanje, te fluktuacije raspoloženja), neželjeni događaji u povezanosti s krvarenjem, predominantno u koži i mukoznim membranama.

Sljedeći događaji uočeni su nakon prekida primjene/smanjivanja doze paroksetina: emocionalna labilnost (uključujući i plakanje, fluktuacije raspoloženja, samopovređivanje, suicidalne misli, te pokušaj suicida), nervoza, omaglica, mučnina i bol u trbuhu (vidjeti dio 4.4.).

Za više informacija o kliničkim ispitivanjima u djece, vidjeti dio 5.1.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa dobrobiti/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa dobrobiti/rizika i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Paroksetin, prema dostupnim informacijama o predoziranju, ima širok raspon sigurnosti.

Simptomi predoziranja paroksetinom, uz simptome koji su opisani u dijelu 4.8., uključuju i groznicu i nevoljne mišićne kontrakcije. Općenito, pacijenti su se oporavljali bez ozbiljnih posljedica, čak i pri dozama do 2000 mg paroksetina, kada je on primjenjivan sam. Događaji poput kome ili promjena na EKG-u, prijavljivani su povremeno i vrlo rijetko s fatalnim ishodom, obično kada je paroksetin bio primijenjen s drugim psihotropnim lijekovima, sa ili bez alkohola.

Liječenje

Nije poznat specifičan antidot.

Liječenje bi trebalo sadržavati opće mjere koje se poduzimaju u tretmanu predoziranja s bilo kojim antidepresivom. Primjenu 20-30 g aktivnog uglja treba razmotriti, po mogućnosti unutar nekoliko sati od unosa prevelike doze, a u svrhu smanjenja apsorpcije paroksetina. Indicirana je suportivna njega, uz često praćenje vitalnih znakova i pažljivu opservaciju. Tretman pacijenta bi trebao biti u skladu s kliničkom indikacijom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antidepresivi - selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, ATC kod: N06AB05.

Mehanizam djelovanja

Paroksetin je snažan i selektivan inhibitor preuzimanja 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonin) i smatra se da je njegovo antidepresivno djelovanje, kao i efikasnost u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja, socijalno-anksioznog poremećaja/socijalne fobije, generaliziranog anksioznog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja i paničnog poremećaja, u povezanosti s njegovom specifičnom inhibicijom preuzimanja serotonina u neuronima mozga.

Paroksetin nije hemijski srodan tricikličkim, tetracikličkim i drugim dostupnim antidepresivima.

Paroksetin ima slab afinitet za muskarinske holinergičke receptore, a ispitivanja na životinjama pokazala su samo slaba antiholinergička svojstva.

U skladu s ovim selektivnim djelovanjem, *in vitro* ispitivanja su pokazala da, za razliku od tricikličkih antidepresiva, paroksetin ima mali afinitet za alfa1, alfa2 i beta-adrenoreceptore, za dopaminske (D2) receptore, receptore slične 5-HT1 receptorima, kao i za 5-HT2 i histaminske (H1) receptore. Ovaj izostanak interakcije s postsinaptičkim receptorima *in vitro*, potvrđen je i u *in vivo* ispitivanjima, koja su pokazala odsustvo depresivnog djelovanja na CNS i hipotenzivnih svojstava.

Farmakodinamički efekti

Paroksetin ne oštećuje psihomotornu funkciju i ne pojačava depresivne efekte etanola.

Kao i drugi selektivni inhibitori preuzimanja 5-HT-a, paroksetin izaziva simptome ekscitativne stimulacije 5-HT receptora, kada se primjenjuje u životinja kojima su prethodno davani inhibitori monoaminooksidaze (MAO) ili triptofan.

Ispitivanja ponašanja (biheviornalne studije) i EEG studije indiciraju da paroksetin ima slaba aktivirajuća svojstva, pri dozama općenito većim od doza koje su potrebne za inhibiciju preuzimanja 5-HT-a. Aktivirajuća svojstva po svojoj prirodi nisu slična onima koje uzrokuje amfetamin.

Studije na životinjama ukazuju na dobru podnošljivost paroksetina od strane kardiovaskularnog sistema. Nakon primjene u zdravih osoba, paroksetin ne izaziva klinički signifikantne promjene krvnog pritiska, srčane frekvencije i EKG-a.

Studije ukazuju da, suprotno antidepresivima koji inhibiraju preuzimanje noradrenalina, paroksetin ima znatno manju sklonost da inhibira antihipertenzivne efekte guanetidina.

U liječenju depresivnih poremećaja, paroksetin je pokazao efikasnost usporedivu sa standardnim antidepresivima.

Također, postoje neki dokazi da bi paroksetin mogao imati terapijsku vrijednost u pacijenata koji nisu odgovarali na standardno liječenje.

Jutarnje doziranje s paroksetinom nema bilo kakav štetan efekt na kvalitetu ili trajanje sna. Staviše, kao odgovor na terapiju s paroksetinom, pacijenti će vjerovatnije iskusiti poboljšanje sna.

Analiza suicidalnosti u odraslih

Paroksetin-specifična analiza placebo-kontroliranih ispitivanja odraslih pacijenata s psihijatrijskim poremećajima, pokazala je veću frekvenciju suicidalnog ponašanja u mlađih pacijenata (životna dob 18-24 godine) liječenih paroksetinom, pri komparaciji s placebom (2,19% vs. 0,92%). U grupama pacijenata starije životne dobi, ovakvo povećanje nije bilo zapaženo. U odraslih pacijenata s velikim depresivnim poremećajem (svi uzrasti), zabilježeno je povećanje frekvencije suicidalnog ponašanja u pacijenata liječenih paroksetinom, pri komparaciji s placebom (0,32% vs. 0,05%); svi događaji bili su pokušaji suicida. Međutim, većina ovih pokušaja uz paroksetin (8 od 11), odnosila se na mlađe odrasle osobe (vidjeti dio 4.4.).

Odgovor na dozu

U ispitivanjima s fiksnom dozom, uočen je odgovor na dozu u obliku ravne krivulje, što sugerira da ne postoji prednost u odnosu na efikasnost lijeka kada se primjenjuju doze iznad preporučenih. Međutim, postoje neki klinički podaci koji ukazuju da titracija doze prema gore može biti od koristi za pojedine pacijente.

Dugotrajna efikasnost

Dugotrajna efikasnost paroksetina u liječenju depresije pokazana je u kliničkoj studiji terapije održavanja koja je trajala 52 sedmice, s dizajnom prevencije relapsa: 12% pacijenata koji su primjenjivali paroksetin (20-40 mg na dan) imali su relaps, u odnosu na 28% pacijenata koji su primjenjivali placebo.

Dugotrajna efikasnost paroksetina u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja ispitana je u tri kliničke studije terapije održavanja, u trajanju od po 24 sedmice, s dizajnom prevencije relapsa. U jednoj od tri studije, postignuta je signifikantna razlika u proporciji pacijenata s relapsom uz paroksetin (38%), pri komparaciji s placebom (59%).

Dugotrajna efikasnost paroksetina u liječenju paničnog poremećaja proučavana je u kliničkoj studiji terapije održavanja, koja je trajala 24 sedmice, s dizajnom prevencije relapsa: 5% pacijenata koji su primjenjivali paroksetin (10-40 mg na dan) imali su relaps, pri komparaciji s placebom (30%). Ovo je potvrđeno u kliničkoj studiji terapije održavanja koja je trajala 36 sedmica.

Dugotrajna efikasnost paroksetina u liječenju socijalno-anksioznog poremećaja, generaliziranog anksioznog poremećaja i posttraumatskog stresnog poremećaja, nije demonstrirana u dovoljnoj mjeri.

Štetni (neželjeni) događaji iz pedijatrijskih kliničkih ispitivanja

U kratkoročnim (do 10-12 sedmica) kliničkim ispitivanjima djece i adolescenata, zabilježeni su sljedeći štetni događaji u pacijenata liječenih paroksetinom, s učestalošću od najmanje 2% i sa stopom barem dvostruko većom nego uz placebo: pojačana ponašanja povezana sa suicidom (uključujući i pokušaje suicida i suicidalne misli), samopovređivanje i pojačana hostilnost. Suicidalne misli i pokušaji suicida uglavnom su uočeni u kliničkim ispitivanjima adolescenata s velikim depresivnim poremećajem. Pojačana hostilnost osobito se javljala u djece s opsesivno-kompulzivnim poremećajem, a posebno u one mlađe od 12 godina. Dodatni događaji koji su češće uočeni uz paroksetin nego uz placebo bili su: smanjen apetit, tremor, znojenje, hiperkinezija, agitacija, emocionalna labilnost (uključujući i plakanje i fluktuacije raspoloženja).

U ispitivanjima koja su primjenjivala režim postepenog smanjivanja doze, tokom faze smanjivanja doze ili nakon prestanka liječenja paroksetinom, a s učestalošću od najmanje 2% i sa stopom dvostruko većom nego uz placebo, zabilježeni su sljedeći simptomi: emocionalna labilnost (uključujući i plakanje, fluktuacije raspoloženja, samopovređivanje, suicidalne misli i pokušaj samoubistva), nervoza, omaglica, mučnina i bol u trbuhu (vidjeti dio 4.4.).

U pet ispitivanja s paralelnim grupama, u trajanju od 8 sedmica do 8 mjeseci liječenja, štetni događaji povezani s krvarenjem, predominantno u koži ili u mukoznim membranama, uočeni su u 1,74% pacijenata koji su primali paroksetin, pri komparaciji s 0,74% pacijenata koji su primali placebo.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Paroksetin se dobro apsorpira nakon oralnog doziranja i podliježe metabolizmu prvog prolaza. Zbog metabolizma prvog prolaza, količina paroksetina raspoloživa za sistemsku cirkulaciju manja je od apsorbirane u gastrointestinalnom traktu. Djelomično zasićenje efekta prvog prolaza i smanjen plazmatski klirens, događaju se pri povećanjima tjelesnog opterećenja uz više pojedinačne doze ili pri višestrukom doziranju. To rezultira neproporcionalnim povećanjima plazmatskih koncentracija paroksetina, pa stoga farmakokinetički parametri nisu konstantni, što rezultira nelinearnom kinetikom.

Međutim, nelinearnost je općenito mala i ograničena je na one osobe u kojih se niski plazmatski nivoi ostvaruju pri niskim dozama.

Sistemske nivoe pri stanju dinamičke ravnoteže (engl. *Steady State*) dostižu se 7 do 14 dana nakon početka liječenja, uz primjenu formulacija s neposrednim ili kontroliranim otpuštanjem, a izgleda da se farmakokinetika ne mijenja tokom dugotrajne terapije.

Distribucija

Paroksetin se ekstenzivno distribuira u tkiva, a farmakokinetičke kalkulacije ukazuju da se samo 1% paroksetina u organizmu nalazi u plazmi.

Pri terapijskim koncentracijama, otprilike 95% prisutnog paroksetina vezano je za proteine.

Nije nađena korelacija između plazmatskih koncentracija paroksetina i kliničkog efekta (neželjena iskustva i efikasnost).

Biotransformacija

Glavni metaboliti paroksetina su polarizirani i konjugirani produkti oksidacije i metilacije, koji se brzo izlučuju. S obzirom na relativni izostanak njihove farmakološke aktivnosti, oni najvjerojatnije ne doprinose terapijskim efektima paroksetina.

Metabolizam ne kompromitira selektivno djelovanje paroksetina na neuronsko preuzimanje 5-HT-a.

Eliminacija

Urinarna ekskrecija nepromijenjenog paroksetina općenito iznosi manje od 2% doze, dok urinarna ekskrecija metabolita iznosi oko 64% doze. Oko 36% doze izlučuje se u fecesu, vjerovatno putem žuči, od čega nepromijenjeni paroksetin predstavlja manje od 1% doze. Tako se paroksetin gotovo u cijelosti eliminira putem metabolizma.

Eliminacija metabolita je bifazna, u početku je rezultat metabolizma prvog prolaza, a zatim je kontrolirana sistemskom eliminacijom paroksetina.

Poluživot eliminacije je varijabilan, ali obično iznosi oko jedan dan.

Posebne populacije pacijenata

Starije osobe i oštećenje bubrega/jetre

Povećane plazmatske koncentracije paroksetina javljaju se u starijih osoba, u osoba s teškim oštećenjem bubrega ili u osoba s oštećenjem jetre, ali se raspon plazmatskih koncentracija preklapa s rasponom u zdravih odraslih osoba.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološke studije provedene su u rezus majmuna i albino štakora: u obje vrste metabolički put je sličan onom koji je opisan za ljude. Kako se i očekivalo za lipofilne amine, uključujući i triciklične antidepresive, fosfolipidoza je detektirana u štakora. Fosfolipidoza nije uočena u ispitivanjima primata koja su trajala do godinu dana, pri dozama koje su bile 6 puta veće od preporučenog raspona kliničkih doza.

Kancerogeneza: Tokom dvogodišnjih studija provedenih u miševa i štakora, paroksetin nije imao tumorogeni učinak.

Genotoksičnost: Genotoksičnost nije uočena u seriji *in vitro* i *in vivo* testova.

Studije reproduktivne toksičnosti u štakora, pokazale su da paroksetin utiče na fertilitet mužjaka i ženki, putem smanjenja indeksa plodnosti i stope trudnoća. U štakora je zamijećen povećan mortalitet mladunaca, te odgođeno okoštavanje. Drugi učinci vjerovatno su povezani s maternalnim toksičnosti i ne smatraju se direktnim efektom na fetus/novorođenče.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Tabletno jezgro:

- Kalcij hidrogenfosfat dihidrat
- Laktoza
- Natrij skrobni glikolat
- Kalcij hidrogenfosfat
- Magnezij stearat

Film obloga:

- Opadry White (15B58810): titan dioksid (E171), hipromeloza (E464), makrogol 400 i polisorbit 80 (E433).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

48 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Termoformirajući blister od PVC/PE/PVdC folije, bijele boje i aluminijske folije, sa sadržajem 10 film tableta (3 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (puštanje lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo,
Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET 04-07.3-2-1711/22 od 21.08.2023.

9.DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA
11.07.2024.godine