

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ SEROXAT

20 mg, filmom obložena tableta

Paroksetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg paroksetina u obliku paroksetin-hidrohlid hemihidrata.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Paroksetin se primjenjuje u liječenju:

- epizoda velike depresije
- opsesivno kompulzivnog poremećaja
- paničnog poremećaja sa ili bez agorafobije
- socijalnog anksioznog poremećaja/socijalne fobije
- posttraumatskog stresnog poremećaja
- generaliziranog anksioznog poremećaja.

4.2. Doziranje i način primjene

Epizode velike depresije

Preporučena doza je 20 mg paroksetina na dan. Poboljšanje obično nastupa nakon sedmicu dana liječenja, ali u nekim su slučajevima potrebne i 2 sedmice.

Kao i s ostalim antidepresivima, tri do četiri sedmice od početka liječenja doziranje se mora nadgledati i, ovisno o kliničkom odgovoru, korigovati.

Pacijentima koji ne odgovaraju na terapiju od 20 mg paroksetina na dan, doza se povećava za po 10 mg u skladu s terapijskim efektom lijeka, do maksimalne doze od 50 mg paroksetina na dan.

Pacijente s depresijom treba liječiti dovoljno dugo (najmanje 6 mjeseci) kako bi bili sigurni da su simptomi nestali.

Opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP)

Preporučena doza je 40 mg paroksetina na dan. Liječenje započinje s 20 mg paroksetina na dan, a doza se može postepeno povećavati za po 10 mg u skladu s terapijskim efektom lijeka, do postizanja preporučene doze. Ako i nakon nekoliko sedmica terapije uz preporučenu dozu paroksetina nema odgovarajućeg kliničkog odgovora, poboljšanje se kod pojedinih pacijenata može postići postepenim povećavanjem doze do najviše dnevne doze od 60 mg paroksetina.

Pacijente s opsesivno kompulzivnim poremećajem treba liječiti dovoljno dugo kako bi osigurali nestanak simptoma bolesti. To može biti period od nekoliko mjeseci ili još duže (vidjeti poglavlje 5.1. Farmakodinamičke karakteristike).

Panični poremećaj

Preporučena doza je 40 mg paroksetina na dan. Liječenje započinje s 10 mg paroksetina na dan i doza se postepeno povećava za po 10 mg, u skladu s terapijskim efektom lijeka.

Niska početna doza se preporučuje zbog izbjegavanja mogućeg pogoršanja simptoma panike do kojih uopšteno dolazi u ranoj fazi liječenja ovog poremećaja.

Ako i nakon nekoliko sedmica terapije uz preporučenu dozu paroksetina nema odgovarajućeg kliničkog odgovora, poboljšanje se kod pojedinih pacijenata može postići postepenim povećavanjem doze do najviše 60 mg paroksetina na dan.

Pacijente s paničnim poremećajem treba liječiti dovoljno dugo kako bi osigurali nestanak simptoma bolesti. To može biti period od nekoliko mjeseci ili i više (vidjeti poglavlje 5.1. Farmakodinamičke karakteristike).

Socijalni anksiozni poremećaj/socijalna fobija

Preporučena doza je 20 mg paroksetina na dan. Pacijentima koji ne odgovaraju na terapiju od 20 mg paroksetina na dan doza se postepeno povećava za po 10 mg u skladu s terapijskim efektom lijeka, do maksimalne doze od 50 mg paroksetina na dan. Ljekar treba ponovno evaluirati korisnost primjene kod bolesnika koji duže vrijeme uzimaju lijek (vidjeti poglavlje 5.1. Farmakodinamičke karakteristike).

Generalizirani anksiozni poremećaj

Preporučena doza je 20 mg paroksetina na dan. Pacijentima koji ne odgovaraju na terapiju od 20 mg paroksetina na dan doza se postepeno povećava za po 10 mg, u skladu s terapijskim efektom lijeka do maksimalne doze od 50 mg paroksetina na dan. Ljekar treba ponovo evaluirati korisnost primjene kod pacijenata koji duže vrijeme uzimaju lijek (vidjeti poglavlje 5.1 Farmakodinamičke karakteristike).

Posttraumatski stresni poremećaj

Preporučena doza je 20 mg paroksetina na dan. Pacijentima koji ne odgovaraju na terapiju od 20 mg paroksetina na dan doza se postepeno povećava za po 10 mg u skladu s terapijskim efektom lijeka, do maksimalne doze od 50 mg paroksetina na dan. Ljekar treba ponovno evaluirati korisnost primjene kod bolesnika koji duže vrijeme uzimaju lijek (vidjeti poglavlje 5.1. Farmakodinamičke karakteristike).

Simptomi povezani s prestankom primjene paroksetina

Kao i kod drugih psihoaktivnih lijekova, općenito treba izbjegavati nagli prestanak primjene (vidjeti poglavlja 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi i 4.8. Neželjena dejstva). U nedavno provedenim kliničkim ispitivanjima primjenjivan je režim postepenog smanjivanja doze za po 10 mg na dan u sedmičnim razmacima.

Ukoliko se tokom smanjivanja ili nakon prestanka terapije pojave simptomi koje pacijent teško podnosi, treba razmotriti ponovnu primjenu prethodno propisane doze. Nakon toga ljekar može nastaviti smanjivati dozu, ali u još dužim vremenskim razmacima.

Djeca i adolescenti (7-17 godina)

Paroksetin nije namijenjen za liječenje djece i adolescenata budući da kontrolisana klinička ispitivanja upućuju na povezanost paroksetina i povećanog rizika za suicidalno ponašanje i agresivnost. Također takvim ispitivanjima nije dokazana njegova efikasnost u mlađoj populaciji (vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

Djeca mlađa od 7 godina

Primjena paroksetina kod djece mlađe od 7 godina nije ispitivana. Paroksetin nije namijenjen za liječenje ove dobne skupine, sve dok se ne utvrdi njegova neškodljivost i efikasnost.

Starije osobe

Kod starijih osoba dolazi do povećanja koncentracije paroksetina u plazmi, ali raspon koncentracija poklapa se s onim zabilježenim kod mlađih pacijenata.

Liječenje treba započeti s početnom dozom kao kod odraslih. Povećanje doze može biti korisno kod nekih pacijenata, ali se ne smije prelaziti maksimalna doza od 40 mg paroksetina na dan.

Pacijenti s poremećenom funkcijom bubrega/jetre

U plazmi pacijenata s teško poremećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) ili jetre javljaju se povećane koncentracije paroksetina. Stoga dozu treba svesti na donju granicu preporučenog raspona doziranja.

Način primjene

Preporučuje se primjenjivati paroksetin jednom dnevno, ujutro, uz jelo. Tabletu treba progutati, a ne žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na aktivnu supstancu(e) ili neku od pomoćnih supstanci lijeka, navedenih u poglavlju 6.1.

Paroksetin se ne smije primjenjivati istovremeno s inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitorima). U iznimnim okolnostima, linezolid (antibiotik koji je reverzibilni neselektivni MAO inhibitor) se može dati u kombinaciji sa paroksetinom, ako postoji mogućnost bliskog nadgledanja simptoma serotoniniskog sindroma i nadgledanja krvnog pritiska (vidjeti dio 4.5 **Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija**).

Terapija paroksetinom se može započeti:

- 2 sedmice nakon završetka liječenja ireverzibilnim MAO inhibitorima, ili
- najmanje jedan dan (24 sata) nakon završetka liječenja reverzibilnim MAO inhibitorima (npr. moklobemid, linezolid, metiltioninijev hlorid (metilensko plavo; preoperativni agens za bojenje koji je reverzibilni MAO inhibitor)). Liječenje MAO inhibitorima se smije započeti najmanje jednu sedmicu nakon završetka liječenja paroksetinom.

Paroksetin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s tioridazinom ili sa pimozidom, (vidjeti poglavlje 4.5. **Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija**).

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Terapija paroksetinom mora se oprezno započeti najmanje dvije sedmice nakon završetka liječenja s ireverzibilnim MAO inhibitorima ili 24 sata nakon završetka liječenja sa reverzibilnim MAO inhibitorima. Doziranje paroksetina mora se postepeno povećavati sve do postizanja optimalnog kliničkog odgovora (vidjeti poglavlje 4.3. **Kontraindikacije** i 4.5. **Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija**).

PEDIJATRIJSKA POPULACIJA

Paroksetin se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata do 18 godine života. U kliničkim ispitivanjima češće su zabilježena suicidalna ponašanja (pokušaj samoubistva i suicidalne misli) i hostilnost (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) kod djece i adolescenata liječenih paroksetinom u odnosu na placebo. Ako je i pored toga na temelju kliničke procjene donesena odluka za liječenje paroksetinom, pacijent bi se trebao oprezno pratiti obzirom na pojavu suicidalnih simptoma. Nedostaju podaci o dugotrajnoj neškodljivosti paroksetina kod djece i adolescenata u pogledu rasta, razvoja, te kognitivnog i bihevioralnog sazrijevanja.

SUICIDALNE MISLI I KLINIČKO POGORŠANJE

Depresija je povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovrjeđivanja i suicida (suicidno povezani događaji). Rizik od suicida može potrajati sve do postizanja stabilne remisije. Budući da do poboljšanja ne mora doći tokom prvih ili više sedmica terapije, pacijente je potrebno oprezno nadgledati do nastupa poboljšanja. Uobičajeno je kliničko iskustvo da rizik za suicid može rasti u ranim fazama oporavka.

Ostala psihijatrijska stanja u kojima se propisuje paroksetin, mogu također biti povezana s povećanim rizikom suicidalnog ponašanja. Također, ovakva stanja mogu biti komorbidna uz ostale simptome velike depresije. Istovremeno je potreban oprezan pristup, koji se provodi kod pacijenata liječenih zbog velike depresije, i kod pacijenata liječenih zbog nekog od ostalih psihijatrijskih poremećaja.

Kod pacijenata sa anamnestičkim podacima o suicidalnom ponašanju, ili kod kojih su i prije početka liječenja zabilježene izražene suicidalne ideje, povećan je rizik pojave suicidalnih misli i pokušaja samoubistva, te ih je potrebno oprezno nadgledati tokom liječenja. Metaanaliza placebom kontrolisanih kliničkih studija antidepresiva kod odraslih pacijenata s psihijatrijskim poremećajima upućuje na povećani rizik suicidalnog ponašanja u poređenju s placebom kod pacijenata mladih od 25 godina koji su uzimali antidepresiv (vidjeti dio 5.1 Farmakodinamičke karakteristike).

Strogi nadzor pacijenata, a naročito onih koji nose visok suicidalni rizik, potrebno je provoditi zajedno sa primjenom lijeka, posebno u ranoj fazi liječenja i nakon promjene doziranja. Pacijenti (i oni koji se brinu o njima) moraju biti upozoreni o potrebi praćenja pojave kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli, odnosno neuobičajenih promjena u ponašanju te potražiti medicinsku pomoć odmah nakon uočenih simptoma upozorenja.

AKATIZIJA/PSIHOMOTRONI NEMIR

Primjena paroksetina povezana je s razvojem akatizije koju karakteriše unutrašnji osjećaj nemira i psihomotorička uznemirenost, kao što su nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja, obično uz pojavu osjećaja ugroženosti. Ovo se najčešće javlja unutar prvih par sedmica liječenja. Kod pacijenata koji razvijaju ovakve simptome, povećanje doze može biti štetno.

SEROTONINSKI SINDROM/NEUROLEPTIČKI MALIGNI SINDROM

Rijetko su tokom liječenja paroksetinom, i obično ukoliko se primjenjivao istovremeno s drugim serotoninergičkim i/ili neuroleptičkim lijekovima, zabilježeni slučajevi serotoninskog sindroma ili sindroma nalik neuroleptičkom malignom sindromu. Kako ovi sindromi mogu dovesti do po život opasnog stanja (karakteriziranog grupom simptoma: hipertermija, rigiditet, mioklonus, autonomna nestabilnost s mogućim fluktuacijama vitalnih znakova, promjenama mentalnog statusa uključujući konfuziju, iritabilnost, izrazitu agitaciju s progresijom u delirij i komu), liječenje paroksetinom treba odmah prekinuti te započeti sa simptomatskim liječenjem. Paroksetin se ne primjenjuje u kombinaciji s prekursorima serotonina (L-triptofanom, oksitriptanom) zbog rizika nastanka serotoninskog sindroma (vidjeti poglavlje 4.3. Kontraindikacije i poglavlje 4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija).

MANIJA

Kao i sve antidepresive, paroksetin treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata kod kojih je ranije dijagnosticirana manija. Kod svakog pacijenta koji uđe u maničnu fazu potreban je prekid terapije paroksetinom.

POREMEĆENA FUNKCIJA BUBREGA/JETRE

Potreban je oprez prilikom primjene paroksetina kod pacijenata s teško poremećenom funkcijom bubrega ili jetre (vidjeti poglavlje 4.2. Doziranje i način primjene).

ŠEĆERNA BOLEST

Kod pacijenata sa diabetesom, liječenje SSRI antidepresivima može uticati na kontrolu glikemije. Možda će biti potrebno promijeniti doziranje inzulina i/ili oralnih hipoglikemika. Također, neke studije pokazuju da može doći do povećanja vrijednosti glukoze u krvi, kada se paroksetin i pravastatin primjenjuju zajedno u terapiji (vidjeti dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija).

EPILEPSIJA

Kao i sve antidepresive, paroksetin treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s epilepsijom.

EPILEPTIČNI NAPADI

Ukupna incidencija epileptičnih napada je manja od 0,1 % kod pacijenata liječenih paroksetinom. U slučaju pojave epileptičnih napada liječenje paroksetinom treba odmah prekinuti.

ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA (ECT)

Postoji malo kliničko iskustvo istovremene primjene paroksetina i elektrokonvulzivne terapije.

GLAUKOM

Kao i ostale selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, paroksetin može izazvati midrijazu te se treba s oprezom primjenjivati kod pacijenata s glaukomom uskog ugla ili anamnestičkim podatkom o glaukomu.

SRČANE SMETNJE

Kod pacijenata sa srčanim smetnjama treba se držati uobičajenih mjera opreza.

QT PRODUŽENJE

Prijavljeni su slučajevi produženja QT intervala tokom postmarketinškog perioda.

Paroksetin treba koristiti s oprezom kod pacijenata sa (porodičnom) istorijom produženja QT intervala, istodobnom upotrebom antiaritmičkih lijekova ili drugih lijekova koji mogu potencijalno produžiti QT interval, relevantnim već postojećim srčanim oboljenjima kao što su srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, srčani blok ili ventrikularna aritmija, bradikardija, hipokalemija ili hipomagnezemija (vidjeti dio 4. 3 i 4.5).

HIPONATREMIJA

Hiponatremija je rijetko zabilježena, uglavnom kod starijih osoba. Oprez je potreban kod pacijenata s rizikom hiponatremije, npr. zbog popratne terapije i ciroze. Hiponatremija se obično povlači po prestanku uzimanja paroksetina.

KRVARENJA

Prilikom primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) zabilježeni su slučajevi krvarenja u koži kao što su ekhimoze i purpura. Prijavljene su i ostale hemoragijske manifestacije, kao gastrointestinalno i ginekološko krvarenje. Starije pacijentice mogu imati povećan rizik od krvarenja, koja nisu povezana sa menstruacijom.

SSRI/SNRI mogu uzrokovati rizik od postporođajnog krvarenja (vidjeti dio 4.6 i 4.8.)

Potreban oprez pri primjeni SSRI kod pacijenata koji istovremeno uzimaju antikoagulate, lijekove koji utiču na funkciju trombocita ili druge lijekove koji povećavaju rizik krvarenja (npr. atipični antipsihotici kao što je klorzapin i, fenotijazini, većina tricikličkih antidepresiva, aspirin, nesteroidni protuupalni lijekovi i COX-2 inhibitori), kao i kod pacijenata s poznatom sklonošću krvarenju ili sa predisponirajućim stanjima (vidjeti dio 4.8 Neželjena dejstva).

INTERAKCIJA SA TAMOKSIFENOM

Paroksetin, potentni inhibitor CYP2D6, može dovesti do smanjenja koncentracije endoksifena, jednog od najznačajnijih aktivnih metabolita tamoksifena. Zbog toga, treba se izbjegavati upotreba paroksetina sa tamoksifenom, kada god je moguće (vidjeti dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija).

SIMPTOMI POVEZANI S PRESTANKOM PRIMJENE PAROKSETINA U ODRASLIH

Uobičajeni su simptomi ustezanja nakon prestanka terapije, naročito u slučaju naglog prestanka (vidjeti poglavlje 4.8 Neželjena dejstva). U kliničkim ispitivanjima simptomi povezani s prestankom primjene paroksetina zabilježeni su kod oko 30% pacijenata, dok su isti simptomi zabilježeni kod oko 20% pacijenata koji su dobivali placebo. Pojava simptoma ustezanja se razlikuje ovisno o tome da li lijek izaziva psihičku ili fizičku ovisnost.

Rizik pojave simptoma povezanih s prestankom primjene može ovisiti o nekoliko faktora uključujući trajanje liječenja i primijenjenu dozu te stopu smanjivanja doze.

Zabilježeni su vrtoglavica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije, osjete električnog udara i tinitus), poremećaji spavanja (uključujući intenzivno sanjanje), uznemirenost ili tjeskoba, mučnina, tremor, zbunjenost, znojenje, glavobolja i proljev. Kod većine pacijenata opisane pojave nisu bile ozbiljne, iako su u malog broja pojedinaca bile jačeg intenziteta. Obično se javljaju u prvim danima po prestanku liječenja, ali su vrlo rijetko zabilježene i u pacijenata koji su slučajno izostavili dozu. Opisani neželjeni efekti su uglavnom samoograničavajući i obično prestaju unutar 2 sedmice, iako je u pojedinačnim slučajevima zabilježeno i duže trajanje (2 - 3 mjeseca). Stoga se preporučuje postepeni prekid terapije uz postepeno smanjivanje doze kroz nekoliko sedmica ili mjeseci, ovisno o reakciji pacijenata (vidjeti 'Simptomi povezani s prestankom primjene paroksetina', poglavlje 4.2. Doziranje i način primjene).

SEKSUALNA DISFUNKCIJA

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) mogu uzrokovati simptome seksualne disfunkcije (vidjeti dio 4.8 Neželjena dejstva) Zabilježena su izvješća o dugotrajnoj seksualnoj disfunkciji, gdje su se simptomi zadržavali unatoč prekidu primjene SSRI.

Natrij

Svaka tableta paroksetina sadrži manje od 1 mmol natrija (23mg), pa se može reći da je u suštini 'bez natrija'.

4. 5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Serotoninergički lijekovi

Kao i sa ostalim selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina, istovremena primjena sa serotoninergičkim lijekovima može dovesti do povećanja pojave efekata povezanih sa serotoninom (serotoniniski sindrom, vidjeti poglavlje 4.4. *Posebna upozorenaj i mjere opreza*). Potreban je oprez i strogi klinički nadzor kada se serotoninergički lijekovi (*kao što je* (L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metiltionin hlorid (metilensko plavo), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, litij, petidin, buprenofrin i pripravci gospine trave - *Hypericum perforatum*) primjenjuju istovremeno sa paroksetinom. Također, potreban je oprez kada se fentanil koristi u opštoj anesteziji ili u terapiji

hronične boli. Kontraindicirana je istovremena primjena paroksetina i MAO inhibitora, zbog rizika od serotoninškog sindroma (vidjeti poglavlje 4.3. Kontraindikacije).

Pimozid

Povećanje koncentracije pimozida (prosječno za 2,5 puta) zabilježeno je u ispitivanju istovremene primjene jedne niske doze pimozida (2 mg) i 60 mg paroksetina. Ovo se objašnjava poznatim svojstvom paroksetina da inhibira CYP2D6. Zbog uske terapijske širine pimozida i njegovog uticaja na produženje QT intervala, istovremena primjena paroksetina i pimozida je kontraindicirana (vidjeti poglavlje 4.3. Kontraindikacije).

Lijekovi koji produžavaju QT interval

Rizik od produženja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. TdP) može biti povećan uz istovremenu primjenu drugih lijekova koji produžavaju QTc interval (npr. neki antipsihotici) (vidjeti dio 4.4). Istovremena primjena tioridazina i paroksetina je kontraindicirana, jer, kao i kod drugih lijekova koji inhibiraju jetreni enzim CYP450 2D6, paroksetin može povisiti nivo tioridazina u plazmi što može produžiti QT interval (vidjeti dio 4.3).

Enzimi koji metaboliziraju lijekove

Na metabolizam i farmakokinetiku paroksetina mogu uticati indukcija ili inhibicija jetrenih enzima koji metaboliziraju lijekove. Ako se paroksetin treba primjenjivati zajedno s nekim poznatim inhibitorom enzima metabolizma lijeka, treba razmotriti doziranje na donjoj granici raspona. Nije potrebno početno prilagođavanje doze ako će se lijek primjenjivati zajedno s nekim poznatim induktorom enzima metabolizma lijeka (npr. karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitonom, fenitoinom) ili sa fosamprenavirom/ritonavir. Pri svakom kasnijem prilagođavanju doze (bilo nakon započinjanja ili nakon prestanka korištenja enzimskog induktora) treba se voditi kliničkim efektima (podnošljivošću i djelotvornošću).

Neuromuskularni blokatori

SSRI mogu uticati na smanjenje plazmatske aktivnosti holinesteraze, što rezultira prolongiranjem blokirajućeg neuromuskularnog djelovanja mivakuriuma i suksamethoniuma.

Fosamprenavir/ritonavir

Istovremena primjena fosamprenavira/ritonavira 700/100 mg dva puta na dan s paroksetinom 20 mg dnevno u zdravih je dobrovoljaca tokom 10 dana značajno smanjila plazmatsku razinu paroksetina za otprilike 55%. Razina fosamprenavira/ritonavira tokom istovremene primjene s paroksetinom bila je slična referentnim vrijednostima prikupljenim u ostalim studijama, što upućuje da paroksetin nema značajan efekat na metabolizam fosamprenavira/ritonavira. Nema podataka o efektima dugotrajne istovremene primjene paroksetina i fosamprenavira/ritonavira u trajanju dužem od 10 dana.

Prociklidin

Svakodnevna primjena paroksetina značajno povećava plazmatske nivoe prociklidina. Ukoliko se uoče antiholinergički efekti, dozu prociklidina potrebno je smanjiti.

Antikonvulzivi : Karbamazepin, fenitoin, natrij-valproat

Izgleda da istovremena primjena s paroksetinom ne utiče na njihov farmakokinetički/farmakodinamički profil kod pacijenata s epilepsijom.

Inhibicijski efekat paroksetina na CYP2D6

Kao i ostali antidepresivi, uključujući i druge inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina, paroksetin inhibira jetreni citohrom P450 enzim CYP2D6. Inhibicija CYP2D6 može dovesti do povećanih koncentracija u plazmi istovremeno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju pomoću tog enzima. To su neki triciklički antidepresivi (npr. klomipramin, nortriptilin i dezipramin), fenotijazinski neuroleptici (npr. perfenazin i tioridazin, vidjeti poglavlje 4.3. i paragraf „lijekovi koji produžavaju QT interval“ u poglavlju 4.5 iznad), risperidon, atomoksetin, neki antiaritmici iz skupine 1 c (npr. propafenon i flekainid) i metoprolol. Ne preporučuje se istovremena primjena paroksetina i metoprolola, kada se koristi u terapiji kardijalne insuficijencije, zbog uske terapijske širine metoprolola u ovoj indikaciji.

U literaturi je zabilježena farmakokinetička interakcija između CYP2D6 inhibitora i tamoksifena, koja ukazuje na 65-75% smanjenje plazmatskih koncentracija endoksifena, jedne od aktivnijih formi tamoksifena. U nekim studijama uočena je smanjena efikasnost tamoksifena kada se primjenjuje zajedno sa antidepresivima iz grupe inhibitora ponovne pohrane serotonina. Kako se smanjena

efikasnost tamoksifena ne može isključiti, zajednička primjena sa potentnim CYP2D6 inhibitorima (uključujući paroksetin) se treba izbjegavati kad god je moguće (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

Alkohol

Kao i kod primjene drugih psihotropnih lijekova, pacijente treba savjetovati da izbjegavaju konzumiranje alkohola za vrijeme primjene paroksetina.

Oralni antikoagulansi

Moguća je farmakodinamička interakcija između paroksetina i oralnih antikoagulanasa, Istovremena primjena paroksetina i oralnih antikoagulanasa može izazvati povećano antikoagulacijsko djelovanje te rizik od krvarenja. Zato bi se paroksetin trebao primjenjivati s oprezom kod pacijenata koji su liječeni oralnim antikoagulansima (vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi)

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, acetilsalicilna kiselina i ostali antiagregacijski lijekovi

Moguća je farmakodinamička interakcija između paroksetina i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova/ acetilsalicilne kiseline. Istovremena primjena paroksetina i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova / acetilsalicilne kiseline može rezultirati povećanim rizikom za krvarenjem (vidjeti poglavlje 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza*).

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji uzimaju selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina zajedno sa oralnim antikoagulansima, lijekovima koji utiču na trombocitnu funkciju ili ostalim lijekovima koji povećavaju rizik od krvarenja (npr. atipični antipsihotici kao klozapin, fenotijazini, većina tricikličnih antidepresiva, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, COX-2 inhibitori), kao i kod pacijenata s poznatom sklonošću krvarenju ili s predisponirajućim stanjima.

Pravastatin

Studije su pokazale da zajednička primjena paroksetina i pravastatina, može dovesti do povećanja nivoa glukoze u krvi. Pacijentima koji boluju od dijabetesa, a koji primaju zajedno paroksetin i pravastatin, može biti potrebno korigovati dozu oralnih hipoglikemika i/ili inzulina (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

4. 6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neke epidemiološke studije uticaja antidepresiva primijenjenih tokom prvog tromjesečja na ishod trudnoće utvrdile su povećanje rizika razvoja kongenitalnih malformacija, posebno kardiovaskularnih (kao što su ventrikularni i atrijski septalni defekt), povezanih s primjenom paroksetina. Mehanizam djelovanja nije poznat. Dobiveni rezultati ukazuju da je rizik za razvoj kardiovaskularnih malformacija oko 2/100 u djece majki koje su tokom trudnoće uzimale paroksetin u usporedbi s očekivanom učestalošću 1/100 djece u općoj populaciji.

Paroksetin se smije koristiti tokom trudnoće samo ako je strogo naznačeno.

Ljekar koji propisuje paroksetin trudnicama ili ženama koje planiraju trudnoću treba razmisliti o drugim oblicima liječenja. Nagli prekid terapije se treba izbjegavati tokom trudnoće (vidjeti „Simptomi povezani s prestankom primjene paroksetina“, dio 4.2 Doziranje i način primjene).

Opservacioni podaci ukazuju na povećan rizik (manje od 2 puta) od postporođajnog krvarenja nakon izlaganja SSRI/SNRI u toku mjesec dana prije poroda (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Novorođenčad treba posebno nadzirati ukoliko je majka u kasnom razdoblju trudnoće, posebno u trećem tromjesečju, uzimala paroksetin. Kod novorođenčeta se mogu javiti sljedeći simptomi ukoliko je majka bila na terapiji paroksetinom u kasnijim razdobljima trudnoće: respiratorni distres, cijanoza, apneja, konvulzije, promjene tjelesne temperature, teškoće hranjenja, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, plačljivost, somnolencija i poremećaji spavanja. Ovi simptomi mogu biti uzrokovani ili serotonergičkim efektima ili simptomima povezanim s prestankom primjene. U većini slučajeva komplikacije počinju odmah ili ubrzo (<24 sata) nakon porođaja.

Epidemiološka ispitivanja ukazuju da je primjena inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina tokom trudnoće, naročito u kasnom razdoblju trudnoće, bila je povezana s povećanim rizikom pojave

perzistentne hipertenzije u novorođenčeta. Posmatrani rizik bio je oko 5 slučajeva na 1000 trudnoća, dok se u opštoj populaciji dešava 1 do 2 slučaja na 1000 trudnoća.

Studije na životinjama upućuju na reproduktivnu toksičnost, ali ne navode neposredni štetni uticaj na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti poglavlje 5.3. *Neklinički podaci o sigurnosti primjene*).

Dojenje

Poznato je da se male količine paroksetina izlučuju u majčino mlijeko. U objavljenim rezultatima studija, serumska koncentracija u dojenčadi je bila nemjerljiva (<2 ng/ml) ili vrlo niska (4 ng/ml), a nikakvi znaci djelovanja lijeka nisu uočeni u ove djece. Budući da se ne očekuje nikakav uticaj lijeka na dojenče, može se razmotriti primjena paroksetina tokom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da paroksetin može uticati na kvalitet sperme (vidjeti dio 5.3 *Neklinički podaci o sigurnosti primjene*). In vitro podaci sa humanim materijalom ukazuju na neke efekte na kvalitet sperme, međutim određena klinička ispitivanja upućuju da je efekat selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (uključujući paroksetin) na kvalitet sperme reverzibilan. Uticaj paroksetina na plodnost kod ljudi još uvijek nije uočena.

4. 7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kliničko iskustvo pokazalo je da liječenje paroksetinom nije povezano s poremećajem kognitivnih ni psihomotoričkih funkcija. Međutim, kao i kod svih psihoaktivnih lijekova, pacijenatima treba savjetovati oprez pri upravljanju vozilom ili mašinama.

Iako paroksetin dodatno ne pogoršava alkoholom uzrokovane poremećaje kognitivnih i psihomotoričkih funkcija, ipak se ne preporučuje njihova istovremena primjena.

4. 8. Neželjena dejstva

Pri kontinuiranoj primjeni učestalost i intenzitet nekih od dole navedenih neželjenih dejstava može se smanjiti, te u većini slučajeva terapiju nije potrebno prekidati.

Neželjena dejstva su navedena po organskim sistemima i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $<1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $<1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); vrlo rijetko ($<1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfatičkog sistema

Manje često: abnormalna krvarenja, prvenstveno na koži i sluznicama (uključujući ekhimozu i ginekološka krvarenja).

Vrlo rijetko: trombocitopenija.

Poremećaji imunog sistema

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

Poremećaji endokrinog sistema

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

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjeni apetit, povišene vrijednosti holesterola u serumu.

Manje često: izmijenjena kontrola glikemije, prijavljena je kod pacijenata sa dijabetesom (vidjeti dio 4.4 **Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi**).

Rijetko: hiponatremija.

Hiponatremija je zabilježena uglavnom kod starijih pacijenata i ponekad se može povezati sa sindromom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH).

Psihijatrijski poremećaji

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

Manje često: zbunjenost, halucinacije.

Rijetko: manične reakcije, tjeskoba, depersonalizacija, napadi panike, (vidjeti poglavlje 4.4 **Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi**).

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

Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja uočeni su tokom ili ubrzo nakon prestanka primjene paroksetina (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

Slučajevi agresije uočeni su tokom post marketinškog praćenja lijeka.

Ovi simptomi mogu biti i posljedica osnovne bolesti.

Poremećaji nervnog sistema

Često: omaglica, tremor, glavobolja, smanjena koncentracija

Manje često: ekstrapiramidni poremećaji.

Rijetko: konvulzije, sindrom nemirnih nogu .

Vrlo rijetko: serotoniniski sindrom (simptomi mogu uključivati uznemirenost, zbunjenost, pojačano znojenje, halucinacije, hiperrefleksiju, mioklonus, drhtanje, tahikardiju i tremor).

Zabilježene su povremene ekstrapiramidne reakcije, uključujući orofacijalnu distoniju u pacijenata s prethodnim poremećajima kretanja ili onih koji su uzimali neuroleptike.

Poremećaji vida

Često: zamućenje vida.

Manje često: midrijaza (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

Vrlo rijetko: akutni glaukom.

Poremećaj uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

Poremećaji srčane funkcije

Manje često: sinusna tahikardija.

Rijetko: bradikardija.

Vaskularni poremećaji

Manje često: prolazno povećanje ili sniženje krvnog pritiska, posturalna hipotenzija.

Te prolazne promjene krvnog pritiska zabilježene su nakon liječenja paroksetinom, obično u pacijenata s već postojećom hipertenzijom ili tjeskobom.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: zijevanje.

Gastrointestinalni poremećaji

Vrlo često: mučnina.

Često: opstipacija, proljev, povraćanje, suha usta.

Vrlo rijetko: gastrointestinalno krvarenje.

Nepoznato: mikroskopski kolitis

Hepato-bilijarni poremećaji

Rijetko: povećanje vrijednosti jetrenih enzima.

Vrlo rijetko: poremećaji funkcije jetre (poput hepatitisa, ponekad praćenog žuticom i/ili zatajivanjem funkcije jetre).

Zabilježene su povišene vrijednosti jetrenih enzima. Tokom postmarketinškog praćenja vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi poremećaja funkcije jetre (poput hepatitisa, ponekad praćenog žuticom i/ili zatajivanjem funkcije jetre). Treba razmotriti prekid terapije paroksetinom u slučaju dugotrajnije povišenih vrijednosti jetrenih enzima.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: znojenje.

Manje često: osip po koži, svrbež.

Vrlo rijetko: teške kožne reakcije (uključujući *erythema multiforme*, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza), urtikarija, fotosenzitivne reakcije.

Renalni i urinarni poremećaji

Manje često: retencija mokraće, urinarna inkontinencija.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Vrlo često: seksualna disfunkcija.

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

Vrlo rijetko: prijavizam.Nepoznato: postporođajno krvarenje

Postporođajno krvarenje je prijavljeno za terapijsku klasu SSRI/SNRI (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Poremećaji mišićno-koštanog sistema

Rijetko: artralgija, mialgija.

Epidemiološke studije,uglavnom provedene u pacijenata starijih od 50 godina, pokazuju povećan rizik od fraktura kostiju kod pacijenata koji primaju inhibitore ponovne pohrane serotonina i trikilične antidepresive. Mehanizam djelovanja koji dovodi do ovog rizika je nepoznat.

Opći poremećaji

Često: astenija, povećanje tjelesne mase.

Vrlo rijetko: periferni edemi.

SIMPTOMI POVEZANI S PRESTANKOM PRIMJENE PAROKSETINA

Često: vrtoglavica, poremećaji osjeta, poremećaji spavanja, tjeskoba, glavobolja.

Manje često: uznemirenost, mučnina, znojenje, emocionalna labilnost, tremor, zbunjenost, proljev, iritabilnost, palpitacije, vizuelni poremećaji.

Prekid primjene, osobito ako je nagao, može izazvati simptome povezane s prestankom primjene. Zabilježeni su omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije, osjete električnog udara i tinitus), poremećaji spavanja (uključujući intenzivno sanjanje), uznemirenost ili tjeskoba, mučnina, tremor, zbunjenost, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna labilnost, iritabilnost i vizuelni poremećaji. Kod većine pacijenata opisani simptomi su bili blago do umjereno izraženi te samoograničavajući, iako u nekih pacijenata simptomatologija može biti teža i/ili produženog trajanja. Stoga se preporučuje postepeni prekid primjene paroksetina uz postepeno smanjivanje doze (vidjeti poglavlja 4.2. Doziranje i način primjene i 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

NEŽELJENA DEJSTVA IZ KLINIČKIH ISPITIVANJA KOD DJECE

Uočena su slijedeća neželjena dejstva:

povećanje učestalosti suicidalnog ponašanja (uključujući suicidalne misli i pokušaje samoubojstva), samoozljeđivanje i neprijateljsko ponašanje. Suicidalne misli i pokušaji samoubistva bili su uglavnom zabilježeni u kliničkim ispitivanjima na adolescentima s depresijom. Pojačano neprijateljsko ponašanje obično se pojavljivalo kod djece, najčešće mlađe od 12 godina, s opsesivnim kompulzivnim poremećajem. Dodatno su zabilježeni i sljedeći neželjeni efekti: smanjeni apetit, tremor, znojenje, hiperkinezija, uznemirenost, emocionalna labilnost (uključujući plačljivost i promjene raspoloženja), neželjeni efekti povezani sa krvarenjem, pretežno na koži i mukoznim membranama.

Simptomi uočeni nakon prestanka uzimanja paroksetina bili su: emocionalna labilnost (uključujući plačljivost, promjene raspoloženja, samoozljeđivanje, suicidalne misli i pokušaje samoubojstva), nervoza, vrtoglavica, mučnina i bol u truhu (vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

Vidjeti dio 5.1 za više informacija o kliničkim studijama provedenim kod djece.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva 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 korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva 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 predoziranja

Paroksetin, prema dostupnim podacima o predoziranju, ima povoljan profil neškodljivosti. Simptomi predoziranja paroksetinom, uz simptome opisane u poglavlju 4.8. Neželjeni efekti, uključuju, povišenu temperaturu i nevoljne mišićne kontrakcije.

Oporavak obično prolazi bez ozbiljnih posljedica čak i u slučaju uzimanja do 2000 mg paroksetina (bez kombinacije s drugim lijekovima). Stanje kome ili promjene u EKG-u su rijetko zabilježeni. Vrlo rijetko je zabilježen smrtni ishod, obično ako je paroksetin primjenjivan istovremeno s drugim psihotropnim lijekovima i u kombinaciji s ili bez alkohola.

Liječenje predoziranja

Nije poznat nikakav specifični antidot.

Liječenje bi trebalo obuhvaćati općenite mjere koje se primjenjuju u liječenju predoziranja bilo kojim antidepresivom. Ukoliko je moguće može se primijeniti 20-30 g aktivnog uglja, nekoliko sati nakon predoziranja, u cilju smanjenja absorpcije paroksetina.

Preporučuje se dodatna njega s čestim kontrolama vitalnih funkcija i pažljivim promatranjem. Liječenje treba provoditi u skladu s kliničkom slikom.

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 ponovnog preuzimanja 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonin) i smatra se da je njegovo antidepresivno djelovanje i efikasnost u liječenju opsesivno kompulzivnog poremećaja, društvenog i opšteg anksioznog poremećaja, post traumatskog stres sindroma i paničnog poremećaja povezano s njegovom specifičnom inhibicijom preuzimanja serotonina u moždanim neuronima.

Paroksetin nije hemijski povezan s tricikličkim, tetracikličkim i drugim raspoloživim antidepresivima.

Paroksetin ima slabi afinitet za muskarinske holinergičke receptore i ispitivanja na životinjama pokazala su samo slaba antiholinergička svojstva.

U skladu s tim selektivnim djelovanjem, *in vitro* ispitivanja pokazala su da za razliku od tricikličkih antidepresiva, paroksetin ima slabi afinitet za alfa₁, alfa₂ i beta adrenoreceptore, dopamin (D2), te receptore slične 5-HT₁, 5-HT₂ i histamina (H1). Taj nedostatak interakcije s post-sinaptičkim receptorima *in vitro* potvrđen je *in vivo* ispitivanjima u kojima nije zabilježen depresivni efekat na centralni nervni sistem, kao ni hipotenzivne karakteristike.

Farmakodinamičke karakteristike

Paroksetin ne remeti psihomotoričku funkciju i ne pojačava depresivni uticaj etanola.

Kao i drugi selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, paroksetin uzrokuje simptome pretjerane stimulacije receptora serotonina kad se primjenjuje u životinja kojima su prethodno davani inhibitori monoamino oksidaze (MAO) ili triptofan.

Bihevioralna i EEG ispitivanja ukazuju da se paroksetin slabo aktivira pri dozama općenito većim od onih koje su potrebne za inhibiciju pohrane serotonina. Svojstva aktiviranja ne nalikuju po prirodi onima kakve uzrokuje amfetamin.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da paroksetin značajnije ne utiče na kardiovaskularni sistem. Paroksetin nije izazvao klinički značajne promjene u vrijednostima krvnog pritiska, pulsa i u EKG nalazu nakon primjene kod zdravih ispitanika.

Ispitivanja ukazuju da, za razliku od antidepresiva koji inhibiraju preuzimanje noradrenalina, paroksetin ima znatno smanjenu sklonost inhibiciji antihipertenzivnih efekata gvanetidina.

U liječenju depresije, paroksetin je pokazao sličan efekat kao standardni antidepresivi.

Paroksetin je pokazao terapijsko djelovanje i kod pacijenata koji nisu reagovali na uobičajeno liječenje. Jutarnje doziranje paroksetina nema nekakav značajan efekat ni na kvalitetu ni dužinu spavanja. Štaviše, pacijenti, će vjerovatnije bolje spavati nakon što počne djelovanje paroksetina.

Analiza suicidalnosti kod odraslih

Detaljnija analiza placebom kontrolisanih studija kod odraslih s psihijatrijskim poremećajima pokazuje veću učestalost suicidalnog ponašanja kod mladih odraslih osoba (životne dobi od 18-24 godine) koji su primali paroksetin u poređenju sa placebom (2,19% prema 0,92%). U starijim dobnim grupama nije utvrđen takav porast. Kod odraslih sa velikom depresijom (svih životnih dobi) nije bilo porasta u učestalosti suicidalnog ponašanja kod pacijenata koji su primali paroksetin u poređenju sa placebom (0,32 % prema 0,05%); svi evidentirani događaji bili su pokušaji samoubistva. Međutim, većina ovih pokušaja u skupini pacijenata na paroksetinu (8 do 11) odnosila se na mlade odrasle osobe (vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

Određivanje doze

U ispitivanjima koja su određivala visinu doze uočeno je da je odnos doze i efekta paroksetina u obliku ravne krivulje, što bi značilo da daljnje povećanje doze iznad preporučene nema kliničkog efekta na poboljšanje terapijskog odgovora. Međutim, prema dosadašnjim kliničkim podacima, u nekih pacijenata, titriranje iznad preporučene doze je opravdano.

Dugotrajno liječenje

Provedeno je kliničko ispitivanje o dugotrajnoj primjeni (52 sedmice) paroksetina u liječenju depresije te prevenciji relapsa bolesti: 12% pacijenata koji su dobivali paroksetin (20 - 40 mg/dan) je imalo relaps, u odnosu na 28% pacijenata koji su dobivali placebo.

Provedena su i 3 klinička ispitivanja o dugotrajnoj primjeni (24 sedmice) paroksetina u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja kao i prevenciji pojave relapsa bolesti. Udio pacijenata s relapsom na paroksetinu (38%), u odnosu na placebo (59%) je postigao statistički značajnu razliku u jednom od tri provedena ispitivanja.

U placebo kontroliranom ispitivanju paroksetin je pokazao efikasnost u dugotrajnom liječenju paničnog poremećaja (24 sedmice): relaps bolesti je zabilježen u 5% pacijenata koji su dobivali paroksetin (10 - 40 mg/dan), u odnosu na 30% pacijenata koji su dobivali placebo. Isto je potvrđeno i u ispitivanju koje je trajalo 36 sedmica.

Dugotrajna efikasnost paroksetina u liječenju socijalne fobije i generaliziranog anksioznog poremećaja te posttraumatskog stresnog poremećaja za sada još nije dostatno potkrijepljena kliničkim ispitivanjima.

Neželjena dejstva iz kliničkih ispitivanja kod djece

U kratkotrajnim (10-12 sedmica) kliničkim ispitivanjima kod djece i adolescenata, kod pacijenata koji su koristili paroksetin, uočeni su sljedeći neželjeni efekti koji su se javljali kod najmanje 2% pacijenata i u stopi najmanje dva puta većoj u odnosu na placebo: suicidalno ponašanje (uključujući suicidalne pokušaje i suicidalne misli), samopovrjeđivanja i hostilnost. Suicidalne misli i pokušaji uglavom su uočeni u kliničkim ispitivanjima kod adolescenata sa depresivnim poremećajima. Hostilnost je uglavnom uočena kod djece sa opsesivno kompulzivnim poremećajima, naročito kod djece mlađe od 12 godina. Također uočeni su i drugi neželjeni efekti koji su se više javljali u grupi pacijenata koji su koristili paroksetin u odnosu na placebo: smanjen apetit, tremor, znojenje, hiperkinesia, agitacija, emocionalna slabost (uključujući plačljivost i promjene raspoloženja).

U studijama koje su koristile režim sužavanja, tokom faze sužavanja ilinakon prestanka primjene paroksetina, uočeni su sljedeći neželjeni efekti koji su se javljali kod najmanje 2% pacijenata i u stopi najmanje dva puta većoj u odnosu na placebo: emocionalna nestabilnost (plačljivost, promjene raspoloženja, samopovrjeđivanje, suicidalne misli i pokušaji suicida), nervoze, vrtoglavice, mučnina i bol u truhu (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi)

U pet studija paralelnih grupa, koje su trajale od 8 sedmica do 8 mjeseci, uočeni su neželjeni efekti povezani sa krvarenjem, prvenstveno kože i mukoznih membrana i to 1,74% kod pacijenata koji su koristili paroksetin u odnosu na 0,74% pacijenata koji su koristili placebo.

5. 2. FARMAKOKINETIČKE KARAKTERISTIKE

Apsorpcija

Paroksetin se dobro apsorbira nakon oralne primjene i podliježe metabolizmu prvog prolaza kroz jetru. Zbog metabolizma prvog prolaza kroz jetru, količina paroksetina raspoloživa za sistemsku cirkulaciju je manja od one koja se apsorbira u gastrointestinalnom traktu. Povećanim opterećenjem organizma uslijed uzimanja većih pojedinačnih ili višestrukih doza nastupa djelomično zasićenje efekta prvog prolaza kroz jetru i smanjeni klirens iz plazme. To rezultira neproporcionalnim povećanjem koncentracija paroksetina u plazmi pa stoga farmakokinetički parametri nisu konstantni te nemaju linearnu kinetiku. Međutim, nelinearnost je općenito mala i ograničena na one ispitanike koji su imali niske nivoe u plazmi pri niskim dozama.

Razina dinamičke ravnoteže (*steady state*) uspostavlja se 7-14 dana nakon početka liječenja i farmakokinetika se ne mijenja tokom dugotrajne terapije.

Distribucija

Paroksetin se široko raspodjeljuje u tkiva i farmakokinetičke kalkulacije ukazuju da samo 1% paroksetina u organizmu ostaje u plazmi.

Otpriblike 95% paroksetina prisutnog u plazmi veže se na bjelančevine u terapijskim koncentracijama.

Nije utvrđena korelacija između koncentracije paroksetina u plazmi i kliničkih efekata (neželjeni efekti i djelotvornost).

Biotransformacija

Glavni metaboliti paroksetina su polarizirani i konjugirani produkti oksidacije i metilacije koji se lako uklanjaju. S obzirom na njihov relativni nedostatak farmakološke aktivnosti, malo je vjerovatno da doprinose terapijskim efektima paroksetina.

Metabolizam ne utiče na selektivno djelovanje paroksetina na preuzimanje neuronalnog serotonina.

Izlučivanje

Paroksetin se izlučuje mokraćom i to oko 64% u obliku metabolita i manje od 2% u nepromijenjenom obliku. Oko 36% doze izlučuje se u stolici, vjerovatno bilijarnim putem, od čega nepromijenjeni paroksetin predstavlja manje od 1% doze. Tako se paroksetin gotovo u potpunosti eliminira kroz metabolite.

Izlučivanje metabolita je bifazično, prvo podliježe metabolizmu prvog prolaza kroz jetru, a zatim sistemskom izlučivanju. Poluvrijeme izlučivanja je promjenjivo, ali iznosi oko jedan dan.

Specifične skupine pacijenata

Starija populacija i pacijenti s poremećenom funkcijom bubrega/jetre

Do povišenih koncentracija paroksetina u plazmi dolazi kod starijih ispitanika i u onih s teškim oštećenjima bubrega ili jetre, ali raspon koncentracija u plazmi preklapa se s onima u zdravih odraslih ispitanika.

5. 3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja paroksetina provedena su na albino štakorima i rezus majmunima; u obje vrste metabolizam paroksetina sličan je metabolizmu kod čovjeka. U ispitivanjima na štakorima uočena je fosfolipidoza, što se i očekivalo od lipofilnih amina, uključujući i tricikličke antidepresive. U studijama na primatima u trajanju do jedne godine te s dozama 6 puta većim od preporučenih kliničkih doza, fosfolipidoza nije uočena.

Karcinogeneza: U ispitivanjima na miševima i štakorima u trajanju od dvije godine, paroksetin nije bio kancerogen.

Genotoksičnost: Paroksetin nije pokazao genotoksičnost u seriji *in vitro* i *in vivo* testova.

Studije reproduktivne toksičnosti kod štakora pokazale su da paroksetin utiče na fertilitet životinja oba spola, kroz smanjenje indeksa fertiliteta i stope trudnoće. Kod pacova, uočena je veća smrtnost mladunaca te kašnjenje osifikacije. Te se promjene povezuju sa toksičnim dozama lijeka u ženki a ne sa direktnim efektima lijeka na plodove i mladunčad.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6. 1. Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra:

kalcij-hidrogenfosfat dihidrat (E341),
natrij-škrob-glikolat A,
magnezij-stearat (E470b).

Ovojnica: hipromeloza (E464),
Hipromeloza (E464)
titan-dioksid (E171),
makrogol 400,
polisorbat 80 (E433)

Tableta se smije podijeliti u dvije jednake doze ukoliko je potrebno.

6. 2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6. 3. Rok trajanja

3 godine.

6. 4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6. 5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Sigurnosni blister za djecu (*child resistant* blister) sadrži 10 bijelih, ovalnih filmom obloženih tableta s razdjelnom crtom s jedne strane i oznakom „20“ s druge strane.

Pakovanje sadrži 3 PVC-Al blistera sa po 10 tableta, (ukupno 30 tableta) u kutiji.

6. 6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka

Nema.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Proizvođač (administrativno sjedište)

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk, Citywest Business Campus,
Dublin 24, D24 YK11, Irska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja u promet)

Delpharm Poznan S.A.
ul. Grunwaldzka 189,
60-322 Poznan, Poljska

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet u BiH

Evropa Lijek Pharma d.o.o.
Vlakovo 252, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA

SEROXAT 20 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-2045/22 od 24.11.2023.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24.11.2023.