

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Deprozel 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 20 mg paroksetina u obliku paroksetinklorid hemihidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Deprozel 20 mg filmom obložene tablete su bijele do bjelkaste okrugle bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „2“ na jednoj strani te „0“ na drugoj strani razdjelnog ureza i s oznakom „PX“ na drugoj strani tablete. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje:

- velike depresivne epizode,
- opsesivno-kompulzivnog poremećaja,
- paničnog poremećaja s agorafobijom ili bez nje,
- socijalno-anksioznih poremećaja/socijalne fobije,
- generaliziranog anksioznog poremećaja,
- posttraumatskog stresnog poremećaja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Velike depresivna epizoda

Preporučena doza je 20 mg dnevno. Poboljšanje u bolesnika obično počinje nakon tjedan dana, no može se dogoditi i da postane evidentno tek u drugom tjednu terapije.

Kao i s ostalim antidepresivima, učinak doze mora se pratiti i bude li nužno, dozu prilagoditi 3 do 4 tjedna nakon početka terapije te ju dalje prilagođavati kada se ocijeni klinički primjerenim. U nekih bolesnika, u kojih se dozom od 20 mg ne postigne zadovoljavajući odgovor, doza se može postupno povećavati za po 10 mg, do najviše 50 mg na dan, ovisno o bolesnikovu odgovoru.

Bolesnike s depresijom potrebno je liječiti dovoljno dugo, najmanje 6 mjeseci, kako bi se osiguralo da su simptomi prošli.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP)

Preporučena doza je 40 mg na dan. Liječenje treba započeti dozom od 20 mg/dan i potom ju postupno povećavati za po 10 mg, do preporučene doze. Ako pri preporučenoj dozi odgovor bude nedostatan i nakon nekoliko tjedana, u nekih se bolesnika može pokazati korisnim dozu postupno povećavati do najviše 60 mg/dan.

Bolesnike s OKP-om potrebno je liječiti dovoljno dugo, kako bi se osiguralo da su simptomi prošli. To razdoblje može iznositi nekoliko mjeseci i dulje (vidjeti dio 5.1. *Farmakodinamička svojstva*).

Panični poremećaj

Preporučena doza je 40 mg dnevno. Liječenje treba započeti dozom od 10 mg/dan, a potom se može postupno povećavati za po 10 mg, do preporučene doze. Niska početna doza preporučuje se kako bi se na najmanju moguću mjeru svela mogućnost pogoršanja simptoma panike, koji se općenito pojavljuju na početku liječenja ovog poremećaja. Ako pri preporučenoj dozi odgovor bude nedostatan i nakon nekoliko tjedana, u nekih se bolesnika može pokazati korisnim dozu postupno povećavati do najviše 60 mg/dan. Bolesnike s paničnim poremećajem potrebno je liječiti dovoljno dugo, kako bi se osiguralo da su simptomi prošli. To razdoblje može iznositi nekoliko mjeseci i dulje (vidjeti dio 5.1. *Farmakodinamička svojstva*).

Socijalno-anksiozni poremećaj/socijalna fobija

Preporučena doza je 20 mg dnevno. Ako pri preporučenoj dozi odgovor bude nedostatan i nakon nekoliko tjedana, u nekih se bolesnika može pokazati korisnim dozu postupno povećavati za po 10 mg, do najviše 50 mg/dan. Dozu valja povećavati za 10 mg, u intervalima od najmanje jednog tjedna, a u skladu s odgovorom bolesnika. Pri dugotrajnoj primjeni nužna je redovita evaluacija (vidjeti dio 5.1. *Farmakodinamička svojstva*).

Generalizirani anksiozni poremećaj

Preporučena doza je 20 mg dnevno. Ako pri preporučenoj dozi odgovor bude nedostatan i nakon nekoliko tjedana, u nekih se bolesnika može pokazati korisnim dozu postupno povećavati za po 10 mg, do najviše 50 mg/dan. Pri dugotrajnoj primjeni nužna je redovita evaluacija (vidjeti dio 5.1. *Farmakodinamička svojstva*).

Posttraumatski stresni poremećaj

Preporučena doza je 20 mg dnevno. Ako pri preporučenoj dozi odgovor bude nedostatan i nakon nekoliko tjedana, u nekih se bolesnika može pokazati korisnim dozu postupno povećavati za po 10 mg, do najviše 50 mg/dan. Pri dugotrajnoj primjeni nužna je redovita evaluacija (vidjeti dio 5.1. *Farmakodinamička svojstva*).

Opće informacije

Simptomi ustezanja povezani s prestankom primjene paroksetina

Nagli prekid liječenja potrebno je izbjegavati (vidjeti dijelove 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi* i 4.8. *Nuspojave*). U kliničkim je ispitivanjima primjenjivan režim postupnog smanjivanja doze za po 10 mg u razmacima po tjedan dana. Pojave li se nakon smanjivanja doze ili prestanka liječenja simptomi koji se ne mogu podnositi, potrebno je razmotriti primjenu prethodno propisane doze. Potom liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali sporije (u većim vremenskim razmacima).

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Kod starijih se osoba pojavljuju povećane koncentracije paroksetina u plazmi ali se raspon koncentracija poklapa s onim uočenim u mlađih bolesnika. Doziranje je potrebno započeti početnom dozom kao u odraslih. Povećanje doze može biti korisno u nekih bolesnika ali najviša doza ne smije prelaziti 40 mg dnevno.

Djeca i adolescenti (7 - 17 godina)

Paroksetin se ne smije primjenjivati za liječenje djece i adolescenata budući su kontrolirana klinička ispitivanja pronašla da je uzimanje paroksetina povezano s povećanim rizikom od suicidalnog i neprijateljskog ponašanja. Osim toga, u ovim ispitivanjima nije odgovarajuće dokazana djelotvornost (vidjeti dijelove 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi* i 4.8. *Nuspojave*).

Djeca mlađa od 7 godina

Primjena paroksetina u djece mlađe od 7 godina nije ispitivana. Paroksetin se ne smije primjenjivati sve dok se ne utvrdi njegova sigurnost i djelotvornost u ovoj dobnoj skupini.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega/jetre

Povišene plazmatske koncentracije paroksetina pojavljuju se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) ili onih s oštećenjem funkcije jetre. Stoga je doze potrebno ograničiti na one pri nižem dijelu raspona doziranja.

Način primjene

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

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Paroksetin je kontraindiciran u kombinaciji s inhibitorima monoamino oksidaze (MAO). U iznimnim okolnostima, linezolid (antibiotik koji je reverzibilni inhibitor MAO) se može dati u kombinaciji s paroksetinom pod uvjetom da postoji mogućnost pomnog praćenja bolesnika, kako bi se uočili simptomi serotoninskog sindroma, te praćenja krvnog tlaka.

Liječenje paroksetinom može početi:

- dva tjedna nakon prekida liječenja ireverzibilnim MAO inhibitorima, ili
- najmanje 24 sata nakon prekida liječenja reverzibilnim MAO inhibitorima (npr. moklobemida, linezolid, metiltioninijev klorid (metilensko modriло); preoperativno pomoćno sredstvo za bolju vizualizaciju patoloških promjena, koje je reverzibilni neselektivni MAO inhibitor).

Između prekida primjene paroksetina i započinjanja liječenja bilo kojim MAO inhibitorom mora proći najmanje jedan tjedan.

Paroksetin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s tioridazinom budući da, kao i ostali lijekovi koji inhibiraju jetreni enzim CYP450 2D6, paroksetin može povisiti razinu tioridazina u plazmi (vidjeti dio 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija*). Primjena tioridazida samog, može dovesti do produljenja QT intervala s pridruženom pojavom ozbiljnih ventrikularnih aritmija, poput *torsades de pointes*, kao i iznenadnom smrću.

Paroksetin se ne smije primjenjivati istodobno s pimozidom (vidjeti dio 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija*).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje paroksetinom mora se započeti pažljivo, dva tjedna nakon okončanja liječenja ireverzibilnim MAO inhibitorom, ili 24 sata nakon okončanja liječenja reverzibilnim MAO inhibitorom. Doza

paroksetina mora se postupno povećavati, dok se ne postigne optimalni odgovor (vidjeti dijelove 4.3. *Kontraindikacije* i 5.4. *Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija*).

Primjena u djece i adolescenata (do 18 godina)

Paroksetin se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata do 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) češće su uočeni u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na one koji su dobivali placebo. Ako se na temelju kliničke potrebe, donesena odluka o liječenju paroksetinom bolesnika se mora pažljivo pratiti zbog pojava suicidalnih simptoma. Dodatno, nedostaju podaci o sigurnosti dugotrajne primjene paroksetina u djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

Suicid/suicidalne misli ili pogoršanje kliničke slike

Depresija je povezana s povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (dogadjaji povezani sa suicidom). Ovaj rizik postoji do postizanja značajne remisije. Budući da poboljšanje ne mora nastupiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili više, bolesnika je potrebno pažljivo pratiti sve do nastupa poboljšanja. Općenito je kliničko iskustvo da rizik od suicida može porasti u ranim fazama oporavka.

Ostala psihijatrijska stanja, u kojima se propisuje paroksetin, mogu također biti povezana s povećanim rizikom suicidalnog ponašanja. Osim toga, ova stanja mogu biti komorbidna s ostalim simptomima velikog depresivnog poremećaja. Stoga je pri liječenju bolesnika s ostalim psihijatrijskim poremećajima potrebno provoditi jednake mjere opreza kao i pri liječenju bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

U bolesnika sa suicidalnim ponašanjem u anamnezi ili u onih koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih ideja prije početka terapije, postoji povišen rizik od pojave suicidalnih misli i pokušaja suicida, te ih je potrebno pažljivo pratiti tijekom liječenja. Meta analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva kod odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri primjeni antidepresiva u usporedbi s primjenom placeba u bolesnika mlađih od 25 godina (vidjeti dio 5.1.).

Strogi nadzor bolesnika, a naročito onih pod visokim rizikom, potrebno je provoditi zajedno s primjenom lijeka, posebice u ranoj fazi liječenja i nakon promjene doze. Bolesnici (i njegovatelji bolesnika) moraju biti upozoreni o potrebi praćenja pojave kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli, odnosno neuobičajenih promjena u ponašanju, te trebaju odmah potražiti medicinsku pomoć ako primijete ove simptome.

Akatizija / psihomotorni nemir

Primjena paroksetina povezana je s razvojem akatizije, koju karakterizira unutarnji osjećaj nemira i psihomotorne agitacije, poput nemogućnosti mirnog sjedi ili stajanja, obično povezanih sa subjektivnim distresom. Ovo će se najvjerojatnije pojaviti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika koji razvijaju ove simptome, povećanje doze može biti štetno.

Serotoninski sindrom/neuroleptički maligni sindrom

U rijetkim se slučajevima pri liječenju paroksetinom mogu razviti serotoninski sindrom ili događaj nalik na neuroleptički maligni sindrom, obično ukoliko se paroksetin primjenjivao u kombinaciji s ostalim serotoninergičkim i/ili neuroleptičkim lijekovima. Kako ovi sindromi mogu dovesti do po život opasnog stanja (karakteriziranog skupa simptoma poput hipertermije, ukočenosti, mioklonusa, autonomne nestabilnosti s mogućim brzim fluktuacijama vitalnih znakova, promjenama mentalnog statusa, uključujući smetenost, razdražljivost i ekstremne agitacije koja progradira do delirija i kome), davanje paroksetina u tim slučajevima treba obustaviti i započeti suportivno simptomatsko liječenje. Paroksetin se

ne smije primjenjivati u kombinaciji s prekursorima serotonina (npr. s L-triptofanom, oksitriptanom) zbog rizika nastanka serotoninskog sindroma (vidjeti dijelove 4.3. *Kontraindikacije* i 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija*).

Manija

Kao i sa svim antidepresivima, paroksetin se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s manijom u anamnezi. Uđe li bolesnik u maničnu fazu, davanje paroksetina treba obustaviti.

Frakture kostiju

Epidemiološka ispitivanja rizika za nastanak fraktura kostiju nakon primjene određenih antidepresiva, uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, ukazuju na povezanost s frakturama. Rizik se javlja tijekom primjene spomenutih lijekova i najveći je na početku liječenja. Stoga, u bolesnika liječenih paroksetinom treba imati na umu mogućnost nastanka fraktura.

Oštećenje funkcija bubrega/jetre

Preporučuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u onih s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2. *Doziranje i način primjene*).

Dijabetes

U bolesnika s dijabetesom, liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI, od engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*) može utjecati na kontrolu glikemijski. Možda će biti i potrebno prilagoditi doze inzulina i/ili oralnih hipoglikemika. Dodatno postoje ispitivanja koja ukazuju da se pri istodobnoj primjeni paroksetina i pravastatina može pojaviti povećanje razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.5 *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

Epilepsija

Kao i ostale antidepresive, paroksetin je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika s epilepsijom.

Napadaji

U bolesnika liječenih paroksetinom ukupna pojavnost napadaja manja je od 0,1 %. Pojave li se napadaji, primjena lijeka se mora obustaviti.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Postoji malo kliničko iskustvo istodobne primjene paroksetina i elektrokonvulzivne terapije.

Glaukom

Kao i ostalim selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI, od engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*), paroksetin može izazivati midrijazu i treba ga primjenjivati oprezno u bolesnika s glaukomom uskog kuta ili s glaukomom u anamnezi.

Srčani poremećaji

U bolesnika sa srčanim stanjima nužne su uobičajene mjere opreza.

Hiponatremija

Hiponatremija je rijetko zabilježena, pretežno u starijih osoba. Oprez je potreban u bolesnika s rizikom od hiponatremije, npr. pri istodobnom uzimanju drugih lijekova i kod ciroze. Hiponatremija se općenito povlači nakon prestanka uzimanja paroksetina.

Hemoragija

Prilikom primjene SSRI bilo je prijava abnormalnosti povezanih s kožnim krvarenjima, poput ekhimoze i purpura. Prijavljene su druge vrste krvarenja, npr. gastrointestinalno i ginekološko krvarenje. Stariji bolesnici mogu imati povećani rizik krvarenja ne-menstrualnog uzroka.

Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno uzimaju SSRI i oralne antikoagulanse, lijekove za koje se zna da utječu na funkciju trombocita, te ostale lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja (npr. atipični antipsihotici poput klozepina i fenotiazina, većina tricikličkih antidepresiva (TCA), acetilsalicilatna kiselina, nesteroidni antireumatici (NSAID), inhibitori ciklooksigenaze 2 (COX-2 inhibitori)), kao i u bolesnika s poremećajima krvarenja u anamnezi ili s predisponirajućim stanjima koja mogu izazvati krvarenje (vidi dio 4.8).

SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (vidjeti dijelove 4.6, 4.8).

Interakcija s tamoksifenom

Paroksetin kao potentni inhibitor CYP2D6 može dovesti do smanjene koncentracije endoksifena, jednog od najvažnijih metabolita tamoksifena. Stoga je, kad god je moguće, potrebno izbjegavati primjenu paroksetina za vrijeme liječenja tamoksifenom.

Simptomi ustezanja povezani s prestankom liječenja paroksetinom

Simptomi ustezanja nakon prestanka liječenja su uobičajeni, osobito pri naglom prekidu terapije (vidjeti dio 4.8. *Nuspojave*). U kliničkim su ispitivanjima štetni događaji povezani s prestankom primjene lijeka uočeni u 30 % bolesnika liječenih paroksetinom, u usporedbi s 20 % onih liječenih placebom. Pojava simptoma ustezanja nije jednaka pojavi simptoma koji se javljaju pri uzimanju lijekova koji stvaraju navikavanje ili ovisnost.

Rizik pojave simptoma ustezanja ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući trajanje terapije i dozu lijeka, te brzinu smanjivanja doze.

Prijavljena je pojava omaglice, poremećaja osjeta (uključujući paresteziju, osjećaj poput električnog udara i tinitus), poremećaja spavanja (uključujući intenzivne snove), agitacije ili tjeskobe, mučnine, tremora, konfuzije, znojenja, glavobolje, proljeva, palpitacija, emocionalne nestabilnosti, razdražljivosti i poremećaja vida. Ti su simptomi općenito blagi do umjereni, no u nekih bolesnika mogu jačeg intenziteta. Obično se javljaju tijekom prvih nekoliko dana nakon obustave primjene lijeka, no bilo je i vrlo rijetkih prijava pojave tih simptoma u bolesnika koji su nenamjerno propustili uzeti lijek. Ti simptomi su uglavnom samoograničavajući i obično prolaze unutar dva tjedna, premda u nekih pojedinaca mogu trajati i dulje vrijeme (2-3 mjeseca i dulje). Stoga se savjetuje da se doza paroksetina pri obustavi terapije postupno smanjuje tijekom razdoblja od nekoliko tjedana ili mjeseci, ovisno o bolesnikovim potrebama (vidjeti dio 4.2. *Doziranje i način primjene*, „*Simptomi ustezanja povezani s prestankom primjene paroksetina*“).

Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvješća o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Serotonergički lijekovi

Kao i s ostalim SSRI, istovremena primjena sa serotonergičkim lijekovima može dovesti do povećanja incidencije učinaka povezanih s 5-HT (serotoninski sindrom: vidjeti dio 4.3. *Kontraindikacije* i dio 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi*). Savjetuje se oprez, i strogi klinički nadzor kada se serotonergički lijekovi (kao što su L-triptofan, triptani, opiodi (npr. tramadol, buprenorfin), nalokson, linezolid, metiltioninijev klorid (metilensko modriilo), inhibitori ponovne pohrane serotonina, litij, petidin i pripravci gospine trave- *Hypericum perforatum*) kombiniraju s paroksetinom. Preporučuje se oprez kod primjene fentanila u općoj anesteziji ili u terapiji kronične boli. Kontraindicirana je istodobna primjena paroksetina i MAO inhibitora zbog rizika od serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.3. *Kontraindikacije*).

Pimozid

Opisano je povećanje razine pimozida (u prosjeku 2,5 puta) u ispitivanju istodobne primjene jednokratne male doza pimozida (2 mg) i 60 mg paroksetina. Ovo se može objasniti poznatim svojstvima paroksetina da inhibira CYP2D6. Zbog uske terapijske širine pimozida i poznate sposobnosti produljenja QT intervala, istodobna primjena pimozida i paroksetina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3 *Kontraindikacije*).

Lijekovi koji utječu na enzime koji su uključeni u metabolizam

Na metabolizam i farmakokinetiku paroksetina mogu utjecati indukcija ili inhibicija enzima koji metaboliziraju lijekove. Kad je paroksetin potrebno primijeniti zajedno s poznatim inhibitorom metabolizma lijeka, moraju se koristiti doze paroksetina u donjim granicama preporučenog raspona. Nije potrebno početno prilagođavanje doze kada se lijek treba primjenjivati zajedno s nekim poznatim induktorom enzima metabolizma lijeka (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, rifampicin). Svaka prilagodba doze paroksetina (bilo nakon uvođenja ili nakon prestanka terapije enzimskim induktorom) mora se voditi prema kliničkom učinku (podnošljivost i djelotvornost).

Neuromuskularni blokatori

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) mogu smanjiti aktivnost kolinesteraze u plazmi, to može izazvati produljenje aktivnosti neuromuskularne blokade mivakurija i suksametonija.

Fosamprenavir/ritonavir

Istodobna primjena fosamprenavira/ritonavira 700/1000 mg dvaput dnevno s paroksetinom, 20 mg dnevno, kod zdravih je dobrovoljaca tijekom 10 dana značajno smanjila plazmatske razine paroksetina za približno 55%. Plazmatske razine fosamprenavira/ritonavira tijekom istodobne primjene s paroksetinom bile su slične referentnim vrijednostima drugih ispitivanja, pokazujući da paroksetin nema značajni učinak na metabolizam fosamprenavira/ritonavira. Nema dostupnih podataka o učincima dugotrajne istodobne primjene paroksetina i fosamprenavira/ritonavira u trajanju duljem od 10 dana.

Prociklidin

Svakodnevna primjena paroksetina značajno povećava plazmatske razine prociklidina. Uoči li se antikolinergički učinak, dozu prociklidina potrebno je smanjiti.

Antikonvulzivi

Karbamazepin, fenitoin, natrijev valproat. Čini se da istodobna primjena s paroksetinom ne utječe na farmakokinetički/farmakodinamički profil ovih lijekova u bolesnika s epilepsijom.

Inhibicijski učinak paroksetina na CYP2D6

Kao i ostali antidepresivi, uključujući i druge inhibitore ponovne pohrane serotonina, paroksetin inhibira jetreni citokrom P450 enzim CYP2D6. Inhibicija CYP2D6 može dovesti do povećanih koncentracija u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem tog enzima. To uključuje neke tricikličke antidepresive (npr. klomipramin, nortriptilin i dezipramin), fenotijazinske neuroleptike (npr. perfenazin i tioridazin, vidjeti dio 4.3. *Kontraindikacije*), risperidon, atomoksetin, određene antiaritmike iz skupine 1c (npr. propafenon i flekainid) i metoprolol. Ne preporučuje se primjenjivati paroksetin u kombinaciji s metoprololom kod insuficijencije srca, zbog uske terapijske širine metoprolola u ovoj indikaciji.

Prema podacima iz literature, farmakokinetička interakcija između inhibitora CYP2D6 i tamoksifena, pokazuje 65-75% smanjenje plazmatske koncentracije jednog od više aktivnih oblika tamoksifena, tj. endoksifena. U nekim ispitivanjima je prijavljena smanjena djelotvornost tamoksifena kod istodobne primjene antidepresiva iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina. Kako se smanjeni učinak tamoksifena ne može isključiti, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP2D6 (uključujući paroksetin) s tamoksifenom kad god je to moguće (vidjeti dio 4.4.).

Alkohol

Kao i kod drugih psihotropnih lijekova, bolesnike je potrebno savjetovati da izbjegavaju konzumaciju alkohola dok uzimaju paroksetin.

Oralni antikoagulansi

Moguća je farmakodinamička interakcija između paroksetina i oralnih antikoagulansa. Istodobna primjena paroksetina i oralnih antikoagulansa može dovesti do povećanog antikoagulacijskog djelovanja i rizika od krvarenja. Stoga se paroksetin mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji se liječe oralnim antikoagulansima (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi*).

Nesteroidni protuupalni lijekovi, acetilsalicilatna kiselina i ostali antitrombotici

Moguća je pojava farmakodinamičke interakcije između paroksetina i nesteroidnih protuupalnih lijekova/acetilsalicilatne kiseline. Istodobna primjena paroksetina i nesteroidnih protuupalnih lijekova/acetilsalicilatne kiseline može dovesti do povećanog rizika krvarenja (vidjeti dio 4.4 *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi*).

Potreban je oprez u bolesnika koji uzimaju selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina istodobno s oralnim antikoagulansima, lijekovima koji utječu na funkciju trombocita ili povećavaju rizik krvarenja (npr. atipični antipsihotici kao što je klozapin, fenotijazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilatna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, COX-2 inhibitori) kao i u bolesnika s poremećajima zgrušavanja ili stanjima koja mogu pogodovati krvarenju u anamnezi.

Pravastatin

Interakcija između paroksetina i pravastatina zabilježena u ispitivanjima, upućuje da istovremena primjena može dovesti do povećanja razine glukoze u krvi. Bolesnicima s dijabetesom melitusom koji istodobno primaju paroksetin i pravastatin može biti potrebno prilagoditi doze oralnog antidijabetika i/ili inzulina (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neka epidemiološka ispitivanja ukazuju na povećani rizik od kongenitalnih malformacija, osobito kardiovaskularnih (npr. ventrikularni i atrijski septalni defekt), povezanih s primjenom paroksetina tijekom prvog tromjesečja. Mehanizam je nepoznat. Podaci pokazuju da je rizik razvoja

kardiovaskularnih malformacija kod novorođenčadi čije su majke uzimale paroksetin manji od 2/100, u usporedbi s očekivanom učestalošću takvih malformacija od približno 1/100 u općoj populaciji.

Paroksetin se u trudnoći smije uzimati samo ako je strogo indiciran. Liječnik koji propisuje paroksetin trudnicama ili ženama koje planiraju trudnoću mora razmisliti o drugim oblicima liječenja. Mora se izbjegavati nagli prekid terapije za vrijeme trudnoće (vidjeti dio 4.2. *Doziranje i način primjene*, „*Simptomi ustezanja povezani s prestankom primjene paroksetina*“).

Novorođenčad je potrebno nadzirati ako je majka nastavila uzimati paroksetin u kasnijim stadijima trudnoće, posebno u trećem tromjesečju.

Ako je majka uzimala paroksetin u kasnijim stadijima trudnoće, u novorođenčadi se mogu pojaviti sljedeći simptomi: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, nestabilnost tjelesne temperature, otežano hranjenje, povraćanje, hipoglikemija, hipertenzija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, živčana napetost, razdražljivost, letargija, konstantna plačljivost, somnolencija i poteškoće sa spavanjem. Ovi simptomi mogu biti posljedica serotoninergičkih učinaka ili simptomi ustezanja. U većini slučajeva komplikacije počinju odmah ili ubrzo nakon poroda.

Epidemiološki podaci ukazuju da primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina u trudnoći, osobito u kasnijim razdoblju trudnoće, može uzrokovati povećani rizik od plućne hipertenzije u novorođenčadi (PPHN, od engl. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*). Uočeni rizik iznosio je otprilike 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji javljaju se 1 do 2 slučaja na 1000 trudnoća.

Opservacijski podaci upućuju na povećan rizik (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI-ju/SNRI-ju tijekom mjeseca koji prethodi rođenju (vidjeti dijelove 4.4, 4.8).

Istraživanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost, ali ne ukazuju na izravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3. *Pretklinički podaci o neškodljivosti*).

Dojenje

Male količine paroksetina izlučuju se u majčino mlijeko. U objavljenim rezultatima ispitivanjima, serumske koncentracije u dojenčadi bile su nemjerljive (<2 nanograma/ml) ili vrlo niske (<4 nanograma/ml), te nisu uočeni nikakvi znaci djelotvornosti lijeka u ove djece. Budući da se ne očekuju nikakvi učinci lijeka na dojenče, može se razmotriti primjena paroksetina tijekom dojenja.

Plodnost

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da paroksetin može utjecati na kvalitetu sperme (vidjeti dio 5.3. *Neklinički podaci o sigurnosti primjene*). Podaci *in vitro* na humanom materijalu sugeriraju određeni učinak na kvalitetu sperme, međutim rezultati ispitivanja na ljudima s određenim selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (uključujući paroksetin) pokazali su da je učinak na kvalitetu sperme reverzibilan.

Učinak na plodnost kod ljudi do sad nije utvrđen.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Kliničko iskustvo pokazalo je da liječenje paroksetinom nije povezano s oštećenjem kognitivnih ili psihomotornih funkcija. Međutim, kao i sa svim psihoaktivnim lijekovima, bolesnike treba upozoriti na moguću smanjenu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Iako paroksetin ne povećava alkoholom uzrokovana oštećenja mentalnih i motoričkih vještina, istodobna primjena se ne preporučuje.

4.8. Nuspojave

Intenzitet i učestalost nekih niže navedenih nuspojava mogu se smanjiti pri kontinuiranoj primjeni, te u pravilu terapiju nije potrebno prekidati. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima koje zahvaćaju i prema učestalosti. Učestalost je definirana kao:

Vrlo često $\geq 1/10$, ($\geq 10\%$)

Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$, ($\geq 1\%$ i $< 10\%$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$)

Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), ($\geq 0,01\%$ i $0,1\%$)

Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) uključujući i pojedinačne slučajeve.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: abnormalno krvarenje, pretežno na koži i sluznicama (uključujući ekhimoze i ginekološka krvarenja), leukopenija.

Vrlo rijetko: trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sustava

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

Endokrini poremećaji

Vrlo rijetko: sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH, od engl. *syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion*).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjeni apetit, povišene vrijednosti kolesterola.

Manje često: promjenjena kontrola glikemije prijavljena je u bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*).

Rijetko: hiponatremija.

Hiponatremija je prijavljivana uglavnom u starijih bolesnika i ponekad kao posljedica sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretičkog hormona (SIADH).

Psihijatrijski poremećaji

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

Manje često: konfuzija, halucinacije.

Rijetko: manične reakcije, anksioznost, depersonalizacija, napadaji panike, akatizija (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi*).

Nepoznato: suicidalne ideje, suicidalno ponašanje, agresija.

Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja zabilježeni su tijekom liječenja paroksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi*).

Slučajevi agresije uočeni su u iskustvu prikupljenom nakon stavljanja lijeka u promet.

Ovi simptomi također mogu biti posljedica osnovne bolesti.

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, tremor, glavobolja, oslabljena koncentracija.

Manje često: ekstrapiramidalni poremećaji.

Rijetko: konvulzije, sindrom „nemirnih nogu“ (RLS, od engl. *restless legs syndrome*).

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

Prijavljivani su i ekstrapiramidalni poremećaji, uključujući orofacijalnu distoniju, katkada u bolesnika s poremećajima kretanja u podlozi ili u onih koji su uzimali neuroleptike.

Poremećaji oka

Često: zamagljen vid.

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

Vrlo rijetko: akutni glaukom.

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus.

Srčani poremećaji

Manje često: sinusna tahikardija.

Rijetko: bradikardija.

Krvožilni poremećaji

Manje često: prolazno povišenje ili sniženje krvnog tlaka, ortostatska hipotenzija.

Prolazno povišenje ili sniženje krvnog tlaka zabilježeni su nakon liječenju paroksetinom, obično u bolesnika s već postojećom hipertenzijom ili anksioznošću.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: zijevanje.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina.

Često: konstipacija, proljev, povraćanje, suha usta.

Vrlo rijetko: gastrointestinalno krvarenje.

Nepoznato: mikroskopski kolitis

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: povišenje vrijednosti jetrenih enzima.

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

Zabilježene su povišene vrijednosti jetrenih enzima. Tijekom postmarketinškog praćenja, vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi poremećaja funkcije jetre (poput hepatitisa, ponekad praćenog žuticom i/ili zatajenjem jetre). Potraju li povišene vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije dulje vrijeme, valja razmotriti prekid primjene paroksetina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: znojenje.

Manje često: kožni osip, pruritus.

Vrlo rijetko: teške kožne nuspojave (uključujući *erythema multiforme*, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), urtikarija, reakcije fotoosjetljivosti.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: retencija urina, urinarna inkontinencija.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: seksualna disfunkcija.

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

Vrlo rijetko: prijavizam.

Nepoznato: postpartalno krvarenje*

* Ovaj je događaj prijavljen za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4, 4.6).

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo rijetko: artralgiya, mijalgija.

Epidemiološka ispitivanja (uglavnom provedena na bolesnicima starijim od 50 godina) pokazuju povećani rizik od fraktura kostiju kod bolesnika koji uzimaju selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i tricikličke antidepresive. Mehanizam koji dovodi do ovog rizika je nepoznat.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija, povećanje tjelesne težine.

Vrlo rijetko: periferni edem.

Simptomi ustezanja povezani s prestankom primjene paroksetina

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

Manje često: agitacija, mučnina, tremor, konfuzija, znojenje, emocionalna nestabilnost, poremećaji vida, palpitacije, proljev, razdražljivost.

Prekid primjene paroksetina (osobito nagla) obično izaziva simptome ustezanja. Zabilježeni su: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju, osjet poput električnog udara i tinitus), poremećaji sna (uključujući intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacija, emocionalna nestabilnost, razdražljivost i smetnje vida.

Ove nuspojave su obično blage do umjerene i samoograničavajuće, međutim u nekih bolesnika mogu biti i teške i/ili potrajati dulje vrijeme. Stoga se, kada liječenje paroksetinom više nije potrebno, savjetuje postupni prekid primjene uz postupno smanjivanje doze (vidjeti dijelove 4.2. *Doziranje i način primjene* i 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi*).

Nuspojave iz pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima

Zabilježene su sljedeće nuspojave:

Povećanje učestalosti suicidalnog ponašanja (uključujući pokušaje suicida i suicidalne misli), samoozljeđivanje i pojačano neprijateljsko ponašanje. Suicidalne misli i pokušaji suicida uglavnom su zabilježeni u kliničkim ispitivanjima na adolescentima s velikim depresivnim poremećajem. Pojačano neprijateljsko ponašanje pojavljivalo se osobito u djece s opsesivno-kompulzivnim poremećajem, i to najčešće one mlađe od 12 godina.

Dodatno su zabilježene i sljedeće nuspojave: smanjeni apetit, tremor, znojenje, hiperkinezija, agitacija, emocionalna labilnost (uključujući plačljivost i promjene raspoloženja), nuspojave povezane s krvarenjem, pretežno na koži i sluznicama.

Simptomi zabilježeni tijekom postupka smanjivanja doze ili nakon prestanka terapije paroksetinom bili su sljedeći: emocionalna labilnost (uključujući plačljivost, promjene raspoloženja, samoozljeđivanje, suicidalne misli i pokušaje samoubojstva), nervoza, omaglica, mučnina i abdominalna bol (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi*).

Vidjeti dio 5.1 za više informacija o kliničkim ispitivanjima u djece.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci predoziranja

Prema dostupnim podacima o predoziranju, vidljiv je široki raspon sigurnosti paroksetina.

Simptomi predoziranja paroksetinom, uz simptome opisane u dijelu 4.8. *Nuspojave*, uključuju vrućicu i nevoljne mišićne kontrakcije.

Bolesnici su se uglavnom oporavili bez ozbiljnih posljedica, čak i nakon uzimanja pojedinačnih doza do 2000 mg. Povremeno su zabilježeni događaji poput kome ili promjena na EKG-u, vrlo rijetko sa smrtnim ishodom, obično onda kada se paroksetin uzimao istodobno s drugim psihotropnim lijekovima, s alkoholom ili bez njega.

Liječenje predoziranja

Nije poznat specifičan antidot.

Liječenje se mora sastojati od općih mjera koje se provode u liječenju predoziranja bilo kojim antidepresivom. Može se razmotriti davanje 20-30 g aktivnog ugljena, po mogućnosti unutar nekoliko sati od predoziranja, kako bi se smanjila apsorpcija paroksetina. Preporučuje se suportivna skrb s čestim

kontrolama vitalnih funkcija i pažljivim promatranjem. Liječenje je potrebno provoditi u skladu s kliničkom slikom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici; selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), ATK oznaka: N06AB05.

Mehanizam djelovanja

Paroksetin je potentni i selektivan inhibitor ponovne pohrane 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonina) i smatra se da su njegovo antidepresivno djelovanje i učinkovitost u liječenju opsesivno–kompulzivnog poremećaja, socijalno anksioznog poremećaja/socijalne fobije, generaliziranog anksioznog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja i paničnog poremećaja povezani s njegovom specifičnom inhibicijom pohrane 5-HT-a u neurone mozga.

Paroksetin nije kemijski povezan s tricikličkim, tetracikličkim i drugim dostupnim antidepresivima.

Paroksetin ima slab afinitet za muskarinske kolinergičke receptore i ispitivanja na životinjama pokazala su samo slaba antikolinergička svojstva.

U skladu s tim selektivnim djelovanjem, *in vitro* ispitivanja su pokazala da za razliku od tricikličkih antidepresiva, paroksetin ima slab afinitet za alfa₁-, alfa₂- i beta-adrenoreceptore, receptore dopamina (D2), receptore slične 5-HT₁, te receptore 5-HT₂- i histaminske (H1) receptore. Taj izostanak interakcije s postsinaptičkim receptorima *in vitro* potvrđen je ispitivanjima *in vivo*, koja se pokazala da paroksetin nema depresivni učinak na središnji živčani sustav (SŽS), kao ni hipotenzijska svojstva.

Farmakodinamički učinci

Paroksetin ne narušava psihomotoričku funkciju i ne pojačava depresivni učinak etanola.

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

Bihevioralna i EKG ispitivanja pokazuju da se paroksetin slabo aktivira u dozama koje su, općenito, veće od onih potrebnih za inhibiciju pohrane 5-HT-a. Aktivirajuća svojstva nisu po prirodi „nalik svojstvima amfetamina“.

Ispitivanja na životinja pokazala su dobru podnošljivost paroksetina u kardiovaskularnom sustavu. Paroksetin ne izaziva klinički značajne promjene krvnoga tlaka, srčane frekvencije i EKG-a nakon primjene u zdravih ispitanika.

Ispitivanja ukazuju da, za razliku od antidepresiva koji inhibiraju pohranu noradrenalina, paroksetina ima znatno smanjenu sklonost inhibiciji antihipertenzijskog učinka gvanetidina.

U liječenju depresivnih poremećaja, paroksetin pokazuje djelotvornost usporedivu sa standardnim antidepresivima.

Neki pokazatelji upućuju da bi paroksetin mogao imati terapijsku vrijednost u bolesnika koji nisu reagirali na standardno liječenje.

Jutarnje doziranje paroksetina nema štetan učinak na kvalitetu ili duljinu spavanja. Štoviše, bolesnici će bolje spavati nakon što počne djelovanje paroksetina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Analiza suicidalnosti u odraslih

Detaljna analiza placebom kontroliranih studija u odraslih s psihijatrijskim poremećajima pokazala je veću učestalost suicidalnog ponašanja u mlađih odraslih osoba (životne dobi od 18-24 godine) koji su liječeni paroksetinom, u usporedbi s placebom (2,19% prema 0,92%). U starijim dobnim skupinama, nije utvrđen takav porast. U odraslih s velikim depresijom (svih životnih dobi) nije bilo porasta u učestalosti suicidalnog ponašanja u bolesnika koji su liječeni paroksetinom u usporedbi s placebom (0,32% prema 0,05%); svi evidentirani događaji bili su pokušaji samoubojstva. Međutim, većina ovih pokušaja u skupini bolesnika na paroksetinu (8 od 11) odnosila se na mlađe odrasle osobe (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi*).

Određivanje doze

U ispitivanjima s fiksnim dozama uočeno je da je odnos doze i učinka paroksetina u obliku ravne krivulje, što bi značilo da daljnje povećanje doze iznad preporučene nema kliničkog učinka na poboljšanje terapijskog odgovora. Međutim, postoje određeni klinički podaci, koji sugeriraju da titriranje doze iznad preporučene može biti korisno za neke bolesnike.

Dugotrajna djelotvornost

Dugotrajna djelotvornost paroksetina u liječenju depresije pokazana je u ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, dizajniranom tako da se spriječi pojava recidiva i u kojem su bolesnici dobivali dozu održavanja: recidiv je uočen u 12 % bolesnika koji su dobivali paroksetin (20 – 40 mg na dan), u odnosu na 28 % bolesnika koji su dobivali placebo.

Dugotrajna djelotvornost paroksetina u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja ispitana je u tri ispitivanja u trajanju od 24 tjedna, dizajniranima tako da se spriječi pojava recidiva i u kojima su bolesnici dobivali dozu održavanja. U jednom od ta tri ispitivanja dobivena je statistički značajna razlika u omjeru bolesnika s recidivom skupini koja je primala paroksetin (38 %) i skupini koja je primala placebo (59 %).

Dugotrajna djelotvornost paroksetina u liječenju paničnog poremećaja pokazana je u ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna, dizajniranom tako da se spriječi pojava recidiva i u kojem su bolesnici primali dozu održavanja: recidiv je uočen u 5 % bolesnika koji su primali paroksetin, u odnosu na 30 % onih koji su primali placebo. To je potvrđeno drugim ispitivanjem u trajanju od 36 mjeseci, u kojem su bolesnici primali dozu održavanja.

Dugotrajna djelotvornost paroksetina u liječenju socijalne anksioznosti, generaliziranog anksioznog poremećaja i posttraumatskog stresnog poremećaja još nije dovoljno dokazana.

Pedijatrijska populacija

Štetni događaji iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj skupini bolesnika

U kratkotrajnim (do 10-12 tjedana) kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata, zabilježene su sljedeće nuspojave u bolesnika liječenih paroksetinom, s učestalošću od najmanje 2% i s najmanje dvostruko višom učestalošću u odnosu na placebo: povećanje učestalosti suicidalnog ponašanja (uključujući suicidalne misli i pokušaje samoubojstva), samoozljeđivanje i pojačano neprijateljsko ponašanje. Suicidalne misli i pokušaji samoubojstva bili su uglavnom zabilježeni u kliničkim ispitivanjima adolescenata s velikim depresivnim poremećajem. Pojačano neprijateljsko ponašanje obično se pojavljivalo u djece s opsesivno kompulzivnim poremećajem, i posebice u djece mlađe od 12 godina. Dodatno su zabilježene i sljedeće nuspojave koje su se javljale češće u skupini liječenoj paroksetinom u odnosu na placebo: smanjeni apetit, tremor, znojenje, hiperkinezija, agitacija, emocionalna labilnost (uključujući plačljivost i promjenjivo raspoloženje).

U ispitivanjima koja su primjenjivala režim postupnog smanjivanja doze, simptomi zabilježeni tijekom faze smanjivanja doze ili nakon prestanka liječenja paroksetinom, s učestalošću kod najmanje 2% bolesnika, te su bili najmanje dvostruko češći u odnosu na placebo, bili su sljedeći: emocionalna labilnost (uključujući plačljivost, promjenjivo raspoloženje, samoozljeđivanje, suicidalne misli i pokušaj samoubojstva), nervoza, omaglica, mučnina i abdominalna bol (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*).

U pet ispitivanja s paralelnim skupinama u trajanju od 8 tjedna do 8 mjeseci liječenja, štetni događaji povezani s krvarenjem, većinom na koži ili sluznicama, su uočeni u 1,74% bolesnika koji su primali paroksetin u odnosu na 0,74% bolesnika koji su primali placebo.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Paroksetin se dobro apsorbira nakon oralne primjene i podliježe metabolizmu prvog prolaza kroz jetru. Zbog metabolizma prvog prolaza kroz jetru, količina paroksetina raspoloživog u sistemskoj cirkulaciji manja je od one koja se apsorbira u gastrointestinalnom traktu. Djelomično zasićenje učinka prvog prolaza i smanjeni klirens plazme uočavaju se s porastom opterećenja organizma većom jednokratnom dozom ili/i višestrukim doziranjem. To rezultira neproporcionalnim povećanjem koncentracija paroksetina u plazmi, stoga farmakokinetički parametri nisu konstantni, te rezultiraju nelinearnom kinetikom. Međutim, nelinearnost je općenito mala i ograničena na one ispitanike koji su imali niske razine u plazmi pri niskim dozama.

Sistemske razine u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *steady state*) postižu se 7 do 14 dana nakon početka liječenja formulacijama s trenutnim ili kontroliranim oslobađanjem, te se čini da se farmakokinetika ne mijenja tijekom dugotrajnog liječenja.

Distribucija

Paroksetin se široko raspodjeljuje u tkiva i farmakokinetički izračuni pokazuju da samo 1 % paroksetina u tijelu ostaje u plazmi.

Približno 95 % paroksetina u terapijskim koncentracijama vezano je za proteine.

Nije utvrđena korelacija između koncentracije paroksetina u plazmi i kliničkog učinka (nuspojave u odnosu na djelotvornost).

Biotransformacija

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

Metabolizam ne utječe na selektivno djelovanje paroksetina na pohranu 5-HT-a u neuronima.

Eliminacija

Općenito se manje od 2 % paroksetina izluči u urin u nepromijenjenu obliku, dok se u obliku metabolita izluči oko 64 % primijenjene doze. Oko 36 % doze izlučuje se u stolici, vjerojatno putem žuči, od čega nepromijenjeni paroksetin predstavlja manje od 1 % primijenjene doze. Tako se paroksetin gotovo u potpunosti eliminira metaboliziran.

Izlučivanje metabolita je bifazično, prvo kao rezultat metabolizma prvog prolaza kroz jetru, te naknadno se kontrolirano sistemskim izlučivanjem paroksetina.

Poluvrijeme izlučivanja je promjenjivo, ali općenito iznosi oko 1 dan.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe i bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega/jetre

Povišene koncentracije paroksetina u plazmi pojavljuju se u starijih ispitanika i onih s teško oštećenjem funkcijom bubrega ili jetre, ali raspon koncentracija u plazmi preklapa se s onima u zdravih odraslih ispitanika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su toksikološka ispitivanja na rezus majmunima i albino štakorima; u obje je vrste metabolički put sličan onome u čovjeka. Kao što se i očekivalo kada je riječ o lipofilnim aminima, uključujući tricikličke antidepresive, u štakora je uočena fosfolipidoza. U ispitivanjima provedenim na primatima, koja su trajala do godine dana i u kojima su životinje primale doze šest puta veće od preporučenih kliničkih doza, nije uočena fosfolipidoza.

Karcinogeneza: U dvogodišnjim ispitivanjima, provedenima na miševima i štakorima, kancerogeni učinak paroksetina nije uočen.

Genotoksičnost: Nije uočena genotoksičnost u serijom *in vitro* i *in vivo* testova.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora pokazala su da paroksetin utječe na plodnost mužjaka i ženki smanjujući indeks plodnosti i stopu trudnoća. U štakora je uočena povećana smrtnost mladunaca i odgođeno okoštavanje. Potonji učinci su vjerojatno posljedica toksičnog učinka na majku, a ne izravnog učinka na fetus/novorodjenče.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni,
povidon,
natrijev škroboglikolat, vrste A,
magnezijev stearat.

Ovojnica:

titanijev dioksid (E171),
metilceluloza,
makrogol 400,
polisorbat 80.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVdC//Al).

60 (6x10) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVdC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-853529769

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22.10.2010./30.10.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.12.2023.