

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Arketis[®], 20 mg, tablete

INN: paroksetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg paroksetina u obliku paroksetin-hidrohlorida, bezvodnog.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ravne, fasetirane tablete skoro bele boje, sa utisnutom podeonom linijom sa jedne strane i utisnutom oznakom „20” sa druge, prečnika 9-9,2 mm i debljine 3,1-3,4 mm.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Arketis se koristi u terapiji:

- Velike depresivne epizode
- Opsesivno-kompulzivnog poremećaja
- Paničnog poremećaja sa ili bez agorafobije
- Socijalnog anksioznog poremećaja/socijalne fobije
- Generalizovanog anksioznog poremećaja
- Posttraumatskog stresnog poremećaja

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

VELIKA DEPRESIVNA EPIZODA

Preporučena doza iznosi 20 mg dnevno. Generalno, poboljšanje stanja pacijenta nastupa nakon nedelju dana od početka primene terapije, ali može postati primetno tek od druge nedelje terapije.

Kao i prilikom primene drugih antidepresiva, doze treba razmotriti i po potrebi korigovati nakon 3 do 4 nedelje od početka primene terapije i nakon toga, ukoliko je klinički primereno. Kod nekih pacijenata sa slabijim kliničkim odgovorom na terapiju dozom od 20 mg leka dnevno, doza se može postepeno povećavati za po 10 mg do maksimalne dnevne doze od 50 mg, u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta na terapiju.

Potrebno je da terapija pacijenata sa depresijom traje dovoljno dugo, najmanje 6 meseci, kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma.

OPSESIVNO-KOMPULZIVNI POREMEĆAJ

Preporučena doza leka iznosi 40 mg dnevno. Potrebno je započeti terapiju dozom od 20 mg dnevno, a zatim dozu postepeno povećavati za po 10 mg do postizanja preporučene doze. Ukoliko se nakon nekoliko nedelja primene preporučene doze ne uoči zadovoljavajući klinički odgovor na terapiju, pojedini pacijenti mogu imati koristi od postepenog povećanja doze do maksimalno 60 mg dnevno.

Potrebno je da terapija pacijenata sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem traje dovoljno dugo, kako bi se obezbedilo potpuno povlačenje simptoma. Period primene terapije može iznositi nekoliko meseci ili čak duže (videti odeljak 5.1).

PANIČNI POREMEĆAJ

Preporučena doza leka iznosi 40 mg dnevno. Potrebno je započeti lečenje dozom od 10 mg dnevno, uz postepeno povećanje doze za po 10 mg, u skladu sa individualnim kliničkim odgovorom pacijenta na terapiju, do postizanja preporučene doze.

Preporučuje se primena male početne doze leka kako bi se umanjila mogućnost pogoršanja simptomatologije paničnog poremećaja, koje se uglavnom javlja u ranoj fazi lečenja ovog poremećaja. Ukoliko se nakon nekoliko nedelja primene preporučene doze ne uoči zadovoljavajući klinički odgovor na terapiju, pojedini pacijenti mogu imati koristi od postepenog povećanja doze do maksimalno 60 mg dnevno.

Potrebno je da terapija pacijenata sa paničnim poremećajem traje dovoljno dugo, kako bi se obezbedilo potpuno povlačenje simptoma. Period primene terapije može iznositi nekoliko meseci ili čak duže (videti odeljak 5.1).

SOCIJALNI ANKSIOZNI POREMEĆAJ/SOCIJALNA FOBIIJA

Preporučena doza leka iznosi 20 mg dnevno. Ukoliko se nakon nekoliko nedelja primene preporučene doze ne uoči zadovoljavajući klinički odgovor na terapiju, pojedini pacijenti mogu imati koristi od postepenog povećanja doze za po 10 mg, do maksimalne doze od 50 mg dnevno. Pri dugoročnoj upotrebi leka potrebno je vršiti redovnu procenu terapije (videti odeljak 5.1).

GENERALIZOVANI ANKSIOZNI POREMEĆAJ

Preporučena doza leka iznosi 20 mg dnevno. Ukoliko se nakon nekoliko nedelja primene preporučene doze ne uoči zadovoljavajući klinički odgovor na terapiju, pojedini pacijenti mogu imati koristi od postepenog povećanja doze za po 10 mg, do maksimalne doze od 50 mg dnevno. Pri dugoročnoj upotrebi potrebno je vršiti redovnu procenu terapije (videti odeljak 5.1).

POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ

Preporučena doza leka iznosi 20 mg dnevno. Ukoliko se nakon nekoliko nedelja primene preporučene doze ne uoči zadovoljavajući klinički odgovor na terapiju, pojedini pacijenti mogu imati koristi od postepenog povećanja doze za po 10 mg, do maksimalne doze od 50 mg dnevno. Pri dugoročnoj upotrebi potrebno je vršiti redovnu procenu terapije (videti odeljak 5.1).

SIMPTOMI OBUSTAVE UOČENI PRI PREKIDU PRIMENE PAROKSETINA

Potrebno je izbegavati nagli prekid primene leka (videti odeljak 4.4 i odeljak 4.8). U sprovedenim kliničkim ispitivanjima primenjivan je režim postepenog smanjivanja dnevne doze za po 10 mg, u nedeljnim intervalima. Ukoliko se prilikom smanjenja doze ili pri prekidu terapije jave simptomi koje pacijent teško

podnosi, razmatra se ponovna primena prethodno propisane doze leka. Nakon toga lekar može nastaviti smanjenje doze, ali u većim vremenskim razmacima.

Deca i adolescenti (7– 17 godina)

Paroksetin se ne sme primenjivati u terapiji dece i adolescenata, jer je na osnovu kontrolisanih kliničkih ispitivanja pokazano da je primena paroksetina povezana sa povećanim rizikom od pojave suicidalnog ponašanja i hostilnosti (neprijateljsko ponašanje). Dodatno, u navedenim ispitivanjima nije odgovarajući prikazana efikasnost primene leka (videti odeljak 4.4 i odeljak 4.8).

Deca mlađa od 7 godina

Nije ispitivana primena paroksetina kod dece mlađe od 7 godina. Paroksetin se ne sme primenjivati u navedenoj uzrasnoj grupi, sve dok se ne utvrdi efikasnost i bezbednost primene leka.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata dolazi do povećanja koncentracije paroksetina u plazmi, ali raspon koncentracija preklapa se sa onim zabeleženim kod mlađih pacijenata. Terapiju je potrebno započeti početnom dozom za odrasle pacijente. Kod pojedinih pacijenata može biti korisno povećanje doze, ali maksimalna dnevna doza ne sme biti veća od 40 mg.

Oštećenje funkcija bubrega / jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min), kao i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, javlja se povećanje koncentracije paroksetina u plazmi. Zato, kod takvih pacijenata dozu treba ograničiti na donju granicu preporučenog raspona doziranja.

Način primene

Preporučuje se primena leka Arketis jednom dnevno, ujutru, uz obrok.

Tabletu treba progutati bez žvakanja.

Za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Primena paroksetina je kontraindikovana u kombinovanoj terapiji sa inhibitorima monoamino oksidaze (MAO inhibitori). U izuzetnim okolnostima, može se primeniti linezolid (antibiotik koji je reverzibilni neselektivni inhibitor MAO) u kombinaciji sa paroksetinom, pod uslovom da postoje uslovi za pažljivo praćenje simptoma serotoniniskog sindroma i krvnog pritiska (videti odeljak 4.5).

Savetuje se početak primene paroksetina:

- dve nedelje nakon prekida primene ireverzibilnih MAO inhibitora ili
- najmanje 24 sata nakon prekida primene reverzibilnih MAO inhibitora (npr. moklobemid, linezolid, metiltioninijum-hlorid (metilensko plavo; preoperativni vizuelni agens koji je reverzibilni neselektivni MAOI)).

Potrebno je da protekne period od najmanje nedelju dana od trenutka prekida primene paroksetina do početka terapije bilo kojim MAO inhibitorom.

Paroksetin se ne sme primenjivati u kombinaciji sa tioridazinom ili sa primozidom (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Terapiju paroksetinom treba započeti uz oprez dve nedelje nakon prekida terapije ireverzibilnim MAO inhibitorima ili 24 sata nakon prekida terapije reverzibilnim MAO inhibitorom. Potrebno je postepeno

povećavati dozu paroksetina do postizanja optimalnog terapijskog odgovora (videti odeljak 4.3 i odeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija

Paroksetin ne treba primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. U okviru kliničkih ispitivanja uočena je češća pojava suicidalnog ponašanja (pokušaj suicida i suicidalne misli) i neprijateljsko ponašanje (dominantna agresivnost, suprotstavljanje i bes) kod dece i adolescenata lečenih antidepresivima, u poređenju sa grupom kod koje je primenjen placebo. Ukoliko se na osnovu kliničke potrebe ipak donese odluka o primeni leka, neophodno je pažljivo pratiti pacijenta radi moguće pojave suicidalnih simptoma. Dodatno, nedostaju podaci o bezbednosti dugoročne primene leka kod dece i adolescenata koji se odnose na rast, sazrevanje i kognitivno - bihevioralni razvoj.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je udružena sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Navedeni rizik postoji do pojave značajne remisije. Kako se poboljšanje ne mora javiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije ili duže, potrebno je pažljivo pratiti stanje pacijenata do pojave poboljšanja. Postoji opšte kliničko iskustvo da se rizik od suicida može povećati tokom ranih faza oporavka.

Ostala psihijatrijska stanja kod kojih se primenjuje paroksetin takode mogu biti udružena sa povećanim rizikom od pojave događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, navedena stanja mogu biti u komorbiditetu sa velikom depresivnom epizodom. Zato je tokom lečenja pacijenata koji imaju druge psihijatrijske poremećaje neophodna primena istih mera opreza koje se primenjuju tokom lečenja pacijenata sa velikom depresivnom epizodom.

Poznato je da se pacijenti sa anamnezom događaja povezanih sa suicidom, kao i oni kod kojih se suicidalno mišljenje pre primene terapije ispoljava u značajnom stepenu, nalaze pod većim rizikom od nastanka suicidalnih misli ili pokušaja suicida, tako da se tokom primene terapije savetuje pažljivo praćenje navedenih pacijenata. Meta-analiza placebo kontrolisanih kliničkih istraživanja primene antidepresiva kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima ukazala je na postojanje povećanog rizika od pojave suicidalnog ponašanja tokom terapije antidepresivima, u poređenju sa pacijentima kod kojih je primenjen placebo, mlađih od 25 godina (videti odeljak 5.1).

Neophodno je pažljivo praćenje pacijenata tokom primene leka, posebno pacijenata sa povećanim rizikom i to u ranoj fazi lečenja i nakon promene doznog režima. Potrebno je upozoriti pacijente (i njihove staratelje) o potrebi praćenja bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli, kao i neuobičajenih promena ponašanja, kao i obraćanja medicinskom osoblju za pomoć odmah nakon pojave navedenih simptoma.

Akatizija/psihomotorna uznemirenost

Primena paroksetina bila je udružena sa razvojem akatizije, koju karakteriše osećaj unutrašnje uznemirenosti i psihomotorne agitacije, kao što je nemogućnost da se sedi ili stoji mirno, obično praćena subjektivnim osećanjem tuge. Navedena pojava se najčešće javlja tokom prvih nekoliko nedelja terapije. Povećanje doze može biti štetno kod pacijenata kod kojih se razviju navedeni simptomi.

Serotoninski sindrom/Maligni neuroleptički sindrom

U retkim slučajevima moguć je razvoj serotoninskog sindroma ili događaja sličnih malignom neuroleptičkom sindromu, udruženih sa terapijskom primenom paroksetina, posebno kada se paroksetin primenjuje u kombinovanoj terapiji sa drugim serotonergičkim i/ili neuroleptičkim lekovima. Kako navedeni sindromi mogu dovesti do stanja koja potencijalno ugrožavaju život pacijenta, u slučaju pojave navedenih događaja (koje karakterišu grupe simptoma kao što su hipertermija, rigidnost, mioklonus, autonomna nestabilnost praćena mogućim brzim promenama vitalnih znakova, izmene mentalnog statusa uključujući konfuznost, iritabilnost, ekstremnu agitiranost koja progredira do delirijuma i kome) potrebno je prekinuti terapiju paroksetinom i započeti primenu suportivnog simptomatskog lečenja. Ne savetuje se primena paroksetina u kombinovanoj terapiji sa prekursorima serotonina (kao što su L-triptofan, oksitriptan), s obzirom na rizik od pojave serotonergičkog sindroma (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Manija

Kao i kod primene ostalih antidepresiva, savetuje se oprez prilikom primene paroksetina kod pacijenata sa manijom u anamnezi. Kod pacijenata kod kojih bolest ulazi u maničnu fazu, neophodno je prekinuti primenu paroksetina.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Savetuje se oprez prilikom primene leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Dijabetes

Kod pacijenata obolelih od dijabetesa, primena selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI) može izmeniti kontrolu glikemije. Može biti potrebna korekcija doze insulina i/ili hipoglikemika za oralnu upotrebu. Dodatno, studije su pokazale da može doći do povećanja koncentracije glukoze u krvi prilikom istovremene primene paroksetina i pravastatina (videti odeljak 4.5).

Epilepsija

Kao i kod primene ostalih antidepresiva, savetuje se oprez prilikom primene paroksetina kod pacijenata obolelih od epilepsije.

Konvulzije

Ukupna incidenca pojave konvulzija kod pacijenata koji koriste paroksetin je manja od 0,1%. Ukoliko dođe do pojave konvulzija, potrebno je prekinuti primenu leka.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Postoji malo kliničkog iskustva o istovremenoj primeni paroksetina i EKT.

Glaukom

Kao i kod primene drugih (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI), paroksetin može izazvati midrijazu i savetuje se oprez prilikom primene paroksetina kod pacijenata sa glaukomom usled suženja očnog ugla ili glaukomom u anamnezi.

Kardiološka stanja

Savetuje se primena uobičajenih mera opreza prilikom primene leka kod pacijenata sa kardiološkim oboljenjima.

Produženje QT intervala

Prijavljeni su slučajevi produženja QT intervala tokom postmarketinškog perioda.

Paroksetin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa (porodičnom) anamnezom produženja QT intervala, kod pacijenata koji istovremeno koriste antiaritmike ili druge lekove koji potencijalno mogu produžiti QT interval, kod pacijenata sa relevantnim postojećim srčanim oboljenjem kao što je srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, srčani blok ili ventrikularna aritmija, bradikardija i hipokalemija ili hipomagnezemija (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Hiponatremija

Pojava hiponatremije je retko prijavljivana, pretežno kod starijih pacijenata. Potreban je oprez prilikom primene leka kod pacijenata sa povećanim rizikom od razvoja hiponatremije, npr. u slučaju istovremene primene lekova i ciroze. Hiponatremija se najčešće stabilizuje nakon prekida primene paroksetina.

Krvarenje

Postoje izveštaji o poremećajima krvarenja na koži, kao što su ekhimoze i purpura koji su bili udruženi sa primenom SSRI. Prijavljene su ostale hemoragijske manifestacije, npr. gastrointestinalne i ginekološke hemoragije. Stariji pacijenti mogu biti pod povećanim rizikom od nastanka nemenstrualnog krvarenja.

SSRIs/SNRIs mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja (videti odeljke 4.6 i 4.8).

Preporučuje se oprez prilikom istovremene primene SSRI i antikoagulanasa za oralnu upotrebu (lekovi za koje je poznato da utiču na funkciju trombocita) ili drugih lekova koji mogu pojačati rizik od pojave krvarenja kod pacijenata (npr. atipični antipsihotici kao što je klozapin, fenotiazini, većina tricikličnih antidepresiva (TCA), acetilsalicilna kiselina, NSAIL, COX-2 inhibitori), kao i kod pacijenata sa anamnezom poremećaja krvarenja ili stanja koja mogu predisponirati krvarenje (videti odeljak 4.8).

Interakcija sa tamoksifenom

Paroksetin, snažni inhibitor CYP2D6 može dovesti do smanjenja koncentracije endoksifena, jednog od najznačajnijih aktivnih metabolita tamoksifena. Zato, primenu paroksetina treba izbegavati tokom terapije tamoksifenom kad god je to moguće (videti odeljak 4.5).

Simptomi obustave leka koji se mogu javiti nakon prekida primene paroksetina

Pojava simptoma obustave leka koji se javljaju nakon prestanka primene paroksetina je česta, naročito nakon iznenadnog prekida lečenja (videti odeljak 4.8). U kliničkim ispitivanjima kod 30% pacijenata lečenih paroksetinom zabeležena je pojava neželjenih dejstava nakon prekida lečenja, u poređenju sa 20% pacijenata kod kojih je primenjen placebo. Simptomi obustave leka koji se javljaju nisu identični simptomima koji nastaju nakon primene leka koji izaziva zavisnost ili na koji se pacijent navikao.

Rizik od pojave simptoma obustave leka može zavisiti od nekoliko faktora, uključujući trajanje lečenja i primenjenu dozu leka, kao i brzinu kojom se smanjuje doza.

Prijavljena je pojava vrtoglavice, čulnih poremećaja (uključujući parestezije, senzacije slične elektrošoku i tinitus), poremećaja sna (uključujući intenzivne snove), agitiranosti ili anksioznosti, mučnine, tremora, konfuzije, znojenja, glavobolje, dijareje, palpitacija, emocionalne nestabilnosti, iritabilnosti i vizuelnih poremećaja. Navedeni simptomi su najčešće blagi do umereni, međutim, kod nekih pacijenata mogu biti težeg inteziteta. Obično se javljaju unutar prvih nekoliko dana nakon prekida lečenja, ali postoje veoma retki izveštaji o pojavi navedenih simptoma kod pacijenata koji su nepažnjom propustili primenu doze.

Navedeni simptomi su najčešće ograničenog trajanja i obično se povlače unutar perioda od dve nedelje, mada kod pojedinih pacijenata mogu trajati i duže (2-3 meseca ili duže). Zato se savetuje da se doza paroksetina postepeno smanjuje tokom perioda od nekoliko nedelja ili meseci do prekida terapije, u skladu sa potrebama pacijenta (videti odeljak 4.2).

Seksualna disfunkcija

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) mogu izazvati simptome seksualne disfunkcije (videti odeljak 4.8). Prijavljeni su i slučajevi dugotrajne seksualne disfunkcije, gde se simptomi nastavljaju uprkos prestanku primene SSRI.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Serotonergički lekovi

Kao i pri primeni ostalih SSRI lekova, istovremena primena sa serotonergičkim lekovima može dovesti do pojave 5-HT udruženih dejstava (serotoninski sindrom: videti odeljak 4.4). Savetuje se oprez uz pažljivije kliničko praćenje stanja pacijenta u slučaju kada se serotonergički lekovi (kao što je L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metiltioninijum-hlorid (metilensko plavo), SSRI, litijum, petidin, buprenofrin i kantarion – *Hypericum perforatum*) primenjuju u kombinovanoj terapiji sa paroksetinom. Takođe, savetuje se oprez prilikom istovremene primene sa fentanilom u opštoj anesteziji ili u terapiji hroničnog bola. Kontraindikovana je istovremena primena paroksetina i inhibitora monoamino oksidaze (MAO) zbog rizika od nastanka serotoninskog sindroma (videti odeljak 4.3).

Pimozid

Studija primene pojedinačne male doze (2 mg) pimozida u kombinovanoj terapiji sa 60 mg paroksetina pokazala je povećanje koncentracije pimozida u proseku 2,5 puta. Navedena pojava se može objasniti poznatim CYP2D6 inhibitorskim svojstvima paroksetina. Zahvaljujući malom terapijskom indeksu pimozida i

njegovoj poznatoj karakteristici da produžava QT interval, kontraindikovana je istovremena primena pimozida i paroksetina (videti odeljak 4.3).

Lekovi koji produžavaju QT interval

U slučaju istovremene upotrebe drugih lekova koji produžavaju QTc interval (npr. neki antipsihotici) rizik od produženja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. *Torsades de pointes*) može biti povećan (videti odeljak 4.4). Istovremena primena tioridazina i paroksetina je kontraindikovana, jer paroksetin, kao i drugi lekovi koji inhibiraju enzim jetre CYP450 2D6, može dovesti do povećanja koncentracije tioridazina u plazmi, što može produžiti QT interval (videti odeljak 4.3).

Enzimi koji učestvuju u metabolizmu leka

Na metabolizam i farmakokinetiku paroksetina može uticati indukcija ili inhibicija enzima koji učestvuju u metabolizmu leka.

Kada se paroksetin primenjuje istovremeno sa lekom za koji je poznato da je inhibitor enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova, neophodno je razmotriti mogućnost primene paroksetina u dozi koja odgovara donjoj granici raspona doziranja.

Ne smatra se da je podešavanje inicijalne doze neophodno kada se lek primenjuje istovremeno sa poznatim induktorima enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova (npr. karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitalom, fenitoinom) ili sa fosamprenavirom/ritonavinom. Svako podešavanje doze paroksetina (nakon započinjanja ili nakon prekida primene induktora enzima) potrebno je da bude usaglašeno sa kliničkim dejstvom terapije (podnošljivost i efikasnost).

Neuromuskularni blokatori

Primena SSRI može smanjiti aktivnost holinesteraze u plazmi što može dovesti do produženja aktivnosti neuromuskularne blokade mivakurijuma i suksametonijuma.

Fosamprenavir/ritonavir

Istovremena primena fosamprenavira/ritonavira 700/100 mg dva puta dnevno sa paroksetinom u dozi od 20 mg dnevno, kod zdravih dobrovoljaca tokom perioda od 10 dana, značajno je smanjila koncentracije paroksetina u plazmi za približno 55%. Koncentracije fosamprenavira/ritonavira u plazmi tokom istovremene primene sa paroksetinom bili su slični referentnim vrednostima u drugim istraživanjima, ukazujući da paroksetin nije imao značajan uticaj na metabolizam fosamprenavira/ritonavira. Nema dostupnih podataka o uticajima dugoročne primene paroksetina i fosamprenavira/ritonavira tokom perioda dužeg od 10 dana.

Prociklidin

Svakodnevna primena paroksetina značajno povećava koncentraciju prociklidina u plazmi. Potrebno je smanjiti dozu prociklidina ukoliko dođe do pojave antiholinergičkih dejstava.

Antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin, natrijum valproat.

Smatra se da istovremena primena navedenih lekova nema uticaja na farmakokinetički/dinamski profil kod pacijenata obolelih od epilepsije.

CYP2D6 inhibitorni potencijal paroksetina

Kao i ostali antidepresivi, uključujući i ostale SSRI lekove, paroksetin inhibira hepatski citohrom P450 enzim CYP2D6. Inhibicija enzima CYP2D6 može dovesti do povećanja koncentracije u plazmi lekova koji se primenjuju u kombinovanoj terapiji i koji se metabolišu pomoću navedenog enzima. U navedene lekove spadaju: određeni triciklični antidepresivi (npr. klomipramin, nortriptilin i dezipramin), fenotiazinski neuroleptici (npr. perfenazin i tioridazin, videti odeljak 4.3 i deo „Lekovi koji produžavaju QT interval” u odeljku 4.5), risperidon, atomoksetin, određeni antiaritmici klase IC (npr. propafenon i flekainid) i metoprolol. Ne preporučuje se primena paroksetina u kombinovanoj terapiji sa metoprololom u terapiji srčane insuficijencije, zbog uskog terapijskog indeksa metoprolola u navedenoj indikaciji.

Farmakokinetičke interakcije između CYP2D6 inhibitora i tamoksifena, koje pokazuju 65-75% smanjenja koncentracije u plazmi jednog od najaktivnijih oblika tamoksifena, endoksifena, zabeležene su u literaturi. Smanjenje aktivnosti tamoksifena prilikom istovremene primene sa pojedinim SSRI antidepressivima prikazano je u nekim studijama. S obzirom na to da se smanjenje efikasnosti tamoksifena ne može isključiti, potrebno je izbeći, kad god je to moguće istovremenu primenu sa snažnim CYP2D6 inhibitorima, uključujući i paroksetin (videti odeljak 4.4).

Alkohol

Kao i pri primeni ostalih psihotropnih lekova, neophodno je savetovati pacijente da izbegavaju konzumiranje alkohola tokom terapije paroksetinom.

Antikoagulansi za oralnu upotrebu

Moguća je pojava farmakodinamičke interakcije između paroksetina i antikoagulanasa za oralnu upotrebu. Istovremena primena paroksetina i antikoagulanasa za oralnu upotrebu može dovesti do pojačanja antikoagulantne aktivnosti i rizika od krvarenja. Zato se savetuje oprez prilikom primene paroksetina kod pacijenata na terapiji antikoagulansima za oralnu upotrebu (videti odeljak 4.4).

NSAIL, acetilsalicilna kiselina i ostali antitrombotički lekovi

Moguća je pojava farmakodinamske interakcije između paroksetina i NSAIL/acetilsalicilne kiseline. Istovremena primena paroksetina i NSAIL/acetilsalicilne kiseline može dovesti do povećanog rizika od krvarenja (videti odeljak 4.4).

Savetuje se oprez kod pacijenata koji upotrebljavaju SSRI istovremeno sa antikoagulansima za oralnu upotrebu, lekovima za koje je poznato da utiču na funkciju trombocita ili povećavaju rizik od krvarenja (npr. atipični antipsihotici kao što je klozapin, fenotiazini, većina TCA, acetilsalicilna kiselina, NSAIL, COX-2 inhibitori), kao i kod pacijenata sa anamnezom poremećaja krvarenja ili stanjima koja predstavljaju predispoziciju za krvarenje.

Pravastatin

Interakcija između paroksetina i pravastatina je uočena u studijama koje ukazuju da istovremena primena paroksetina i pravastatina može dovesti do povećanja koncentracije glukoze u krvi. Kod pacijenata koji boluju od *diabetes mellitus*-a koji su na istovremenoj terapiji paroksetinom i pravastatinom možda će biti potrebno korigovanje doze hipoglikemika za oralnu upotrebu i/ili insulina. (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pojedine epidemiološke studije ukazuju na povećani rizik od pojave kongenitalnih malformacija, posebno kardiovaskularne prirode (npr. ventrikularnog iatrijalnog septalnog defekta), udružen sa primenom paroksetina tokom prvog trimestra trudnoće. Mehanizam navedene pojave nije poznat. Podaci ukazuju da je rizik od pojave kardiovaskularnog defekta kod novorođenčeta majke koja je bila na terapiji paroksetinom tokom trudnoće manji od 2/100, u poređenju sa očekivanim procentom pojave navedenih defekata u opštoj populaciji od približno 1/100.

Primena paroksetina tokom trudnoće savetuje se samo u slučaju kada je strogo indicirana. Potrebno je da lekar koji propisuje lek proceni mogućnost primene druge terapije kod žena koje su trudne ili koje planiraju trudnoću. Potrebno je izbegavati iznenadni prekid terapije tokom trudnoće (videti odeljak 4.2).

Opservacioni podaci ukazuju na povećan rizik (manji od dvostrukog) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI/SNRI tokom meseca koji prethodi porođaju (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Neophodno je pratiti stanje novorođenčadi u slučaju da se nastavi primena paroksetina kod majki u kasnijim stadijumima trudnoće, posebno tokom trećeg trimestra.

Prilikom primene paroksetina kod trudnica u kasnijim stadijumima trudnoće moguća je pojava sledećih simptoma kod novorođenčadi: respiratorni distress, cijanoza, apnea, konvulzije, temperaturna nestabilnost,

otežana ishrana, povraćanje, hipoglikemija, hipertenzija, hipotenzija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, iritabilnost, letargija, neutešno plakanje, somnolencija i teškoće sa spavanjem. Navedeni simptomi mogu biti posledica serotonergičkog dejstva ili simptoma obustave leka. U većini slučajeva komplikacije se javljaju odmah ili neposredno, unutar 24 sata nakon porođaja.

Epidemiološke studije su pokazale da je primena SSRI (uključujući paroksetin) tokom trudnoće, posebno primena SSRI u kasnoj trudnoći bila povezana sa povećanim rizikom za nastanak perzistentne plućne hipertenzije novorođenčadi (PPHN). Prijavljen je povećan rizik sa učestalošću od približno 5 slučajeva na 1000 trudnoća. U opštoj populaciji učestalost pojave PPHN iznosi 1 do 2 slučaja na 1000 trudnoća.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, ali nisu ukazivala na štetna dejstva kada je u pitanju trudnoća, embrionalno/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Paroksetin se izlučuje u majčino mleko u maloj količini. Na osnovu objavljenih studija, koncentracije leka u serumu kod odojčadi bile su nemerljive (< 2 nanograma/ml) ili veoma male (< 4 nanograma/ml) i nisu uočena dejstva leka kod navedene odojčadi. S obzirom na to da se ne očekuje da će lek imati dejstvo, može se razmatrati dojenje.

Plodnost

Podaci dobijeni u ispitivanjima na životinjama pokazali su da paroksetin može uticati na kvalitet sperme (videti odeljak 5.3). Podaci dobijeni *in vitro* sa humanim materijalom, mogu ukazati na uticaj na kvalitet sperme, međutim, izveštaji primene pojedinih lekova iz grupe SSRI (uključujući paroksetin) kod ljudi pokazali su da je navedeni uticaj na kvalitet sperme reverzibilan. Uticaj na plodnost kod ljudi još uvek nije praćen.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kliničko iskustvo je pokazalo da lečenje paroksetinom nije udruženo sa oštećenjem kognitivne ili psihomotorne funkcije. Međutim, kao i prilikom primene ostalih psihoaktivnih lekova, neophodno je posavetovati pacijente na oprez prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

Iako paroksetin ne pojačava poremećaj mentalnih i motornih funkcija izazvan dejstvom alkohola, ne savetuje se istovremena upotreba paroksetina i alkohola.

4.8. Neželjena dejstva

Moguće je da prilikom kontinuirane primene leka dođe do smanjenja intenziteta i učestalosti nekih u nastavku navedenih neželjenih dejstava, tako da obično ne dolazi do prekida lečenja. Neželjena dejstva leka navedena su u daljem tekstu prema klasi sistema organa i učestalosti javljanja. Učestalost javljanja neželjenih dejstava definisana je kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Povremeno: neuobičajeno krvarenje, pretežno kože i sluzokože (uključujući ekhimoze i ginekološko krvarenje), leukopenija.

Veoma retko: trombocitopenija.

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retko: teške i potencijalno sa smrtnim ishodom alergijske reakcije (uključujući anafilaktoidne reakcije i angioedem).

Endokrini poremećaji

Veoma retko: sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion*, SIADH).

Poremećaji metabolizma i ishrane

Često: povećanje koncentracije holesterola, smanjenje apetita.

Povremeno: izmenjena kontrola glikemije prijavljena je kod pacijenata koji boluju od dijabetesa (videti odeljak 4.4).

Retko: hiponatremija.

Pojava hiponatremije prijavljivana je pretežno kod starijih pacijenata i ponekada je bila uzrokovana sindromom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH).

Psihijatrijski poremećaji

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

Povremeno: konfuznost, halucinacije.

Retko: manične reakcije, anksioznost, depersonalizacija, panični napadi, akatizija (videti odeljak 4.4).

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

Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja prijavljeni su tokom lečenja paroksetinom ili neposredno nakon prekida primene leka (videti odeljak 4.4).

Slučajevi agresije zapaženi su tokom postmarketinškog praćenja leka.

Pojava navedenih simptoma takođe može biti posledica primarnog oboljenja.

Poremećaji nervnog sistema

Često: vrtoglavica, tremor, glavobolja, poremećaj koncentracije.

Povremeno: ekstrapiramidalni poremećaji.

Retko: konvulzije, sindrom nemirnih nogu (engl. *restless legs syndrome*, RLS).

Veoma retko: serotoniniski sindrom (simptomi mogu da uključuju agitiranost, konfuziju, dijaforezu, halucinacije, hiperrefleksiju, mioklonus, drhtavicu, tahikardiju i tremor).

Izveštaji o ekstrapiramidalnim poremećajima koji uključuju orofacijalnu distoniju prijavljeni su kod pacijenata sa pratećim poremećajima motorike ili kod kojih je primenjena neuroleptička terapija.

Poremećaji oka

Često: zamagljenje vida.

Povremeno: midrijaza (videti odeljak 4.4).

Veoma retko: akutni glaukom.

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus.

Kardiološki poremećaji

Povremeno: sinusna tahikardija.

Retko: bradikardija.

Vaskularni poremećaji

Povremeno: prolazno povećanje ili smanjenje krvnog pritiska, posturalna hipotenzija.

Prolazna povećanja ili smanjenja krvnog pritiska nakon primene paroksetina prijavljena su obično kod pacijenata sa prethodno postojećom hipertenzijom ili anksioznošću.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: zevanje.

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često: mučnina.

Često: konstipacija, dijareja, povraćanje, suva usta.

Veoma retko: gastrointestinalno krvarenje.

Nepoznato: mikroskopski kolitis

Hepatobilijarni poremećaji

Retko: povišenje vrednosti enzima jetre.

Veoma retko: poremećaji jetre (kao što je hepatitis, ponekad udružen sa žuticom i/ili oštećenjem funkcije jetre).

Prijavljeno je povećanje vrednosti enzima jetre. Postmarketinški izveštaji o poremećajima jetre (kao što je hepatitis, ponekad udružen sa žuticom i/ili oštećenjem funkcije jetre) javljali su se veoma retko. Potrebno je razmotriti prekid primene paroksetina ukoliko se javi prolongirano povećanje vrednosti testova funkcije jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: znojenje.

Povremeno: osip kože, svrab.

Veoma retko: teške reakcije kože (uključujući *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), urtikarija, fotosenzitivne reakcije.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Retko: artralgiya, mialgiya.

Epidemiološke studije, sprovedene uglavnom kod pacijenata životnog doba 50 godina i starijim pokazuju povećan rizik od frakture kostiju kod pacijenata koji su na terapiji lekovima iz grupe SSRI i TCA. Mehanizam koji dovodi do navedene pojave nije poznat.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Povremeno: retencija urina, inkontinencija urina.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma često: seksualna disfunkcija.

Retko: hiperprolaktinemija/galaktoreja, menstrualne tegobe (uključujući menoragiju, metroragiju, amenoreju, odložen i neredovan menstrualni ciklus).

Veoma retko: priapizam.

Nepoznato: postpartalno krvarenje. Postpartalno krvarenje je prijavljeno za terapijsku grupu SSRIs/SNRIs (videti odeljke 4.4 i 4.6).

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: astenija, povećanje telesne mase.

Veoma retko: periferni edem.

SIMPTOMI OBUSTAVE LEKA KOJI SE MOGU JAVITI NAKON PREKIDA PRIMENE PAROKSETINA

Često: vrtoglavica, poremećaji funkcije čula, poremećaji sna, anksioznost, glavobolja.

Povremeno: agitiranost, mučnina, tremor, konfuzija, znojenje, emocionalna nestabilnost, poremećaji vida, palpitacije, dijareja, iritabilnost.

Prekid primene paroksetina (posebno iznenadan) obično dovodi do pojave simptoma obustave leka. Prijavljena je pojava vrtoglavice, poremećaja funkcije čula (uključujući paresteziju, senzacije slične elektrošoku i tinitus), poremećaja sna (uključujući intenzivne snove), agitacija ili anksioznosti, mučnine, tremora, konfuzije, znojenja, glavobolje, dijareje, palpitacija, emocionalne nestabilnosti, iritabilnosti i vizuelnih poremećaja.

Generalno, navedeni simptomi su najčešće blagi do umereni i ograničenog trajanja. Međutim, kod nekih pacijenata mogu postati teški i/ili produženog trajanja. Zato se savetuje prekid primene leka postepenim smanjenjem doze, kada prestane potreba za daljom primenom paroksetina (videti odeljke 4.2 i 4.4).

NEŽELJENA DEJSTVA NA OSNOVU PEDIJATRIJSKIH KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA

Zabeležena su sledeća neželjena dejstva:

Povećanje učestalosti suicidalnog ponašanja (uključujući pokušaje suicida i suicidalne misli), samopovređivanje i pojačan hostilitet. Suicidalne misli i pokušaji suicida uglavnom su primećeni u kliničkim istraživanjima kod adolescenata obolelih od velikog depresivnog poremećaja. Pojačana hostilnost je posebno bila izražena kod dece sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem, izrazito kod dece mlađe od 12 godina.

Primećeni su i dodatni događaji: smanjen apetit, tremor, znojenje, hiperkinezija, uznemirenost, emocionalna nestabilnost (uključujući plač i promene raspoloženja), neželjena dejstva povezana sa krvarenjem, pre svega na koži i sluzokoži.

Događaji koji su primećeni nakon obustavljanja/smanjivanja doze paroksetina su: emotivna nestabilnost (uključujući plakanje, promene raspoloženja, samopovređivanje, razmišljanja o samoubistvu i pokušaji samoubistva), nervoza, vrtoglavica, mučnina, bol u abdomenu (videti odeljak 4.4).

Za više informacija o pedijatrijskim kliničkim istraživanjima videti odeljak 5.1.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Na osnovu dostupnih podataka o predoziranju paroksetina dokazan je široki bezbednosni profil.

Iskustvo sa predoziranjem paroksetinom ukazalo je na pojavu povišene telesne temperature i nevoljnih mišićnih kontrakcija pored simptoma navedenih u odeljku 4.8. Čak i nakon primene pojedinačnih doza do 2000 mg, oporavak pacijenata protekao je uglavnom bez ozbiljnih posledica. Povremeno su prijavljivani događaji kao što su koma ili EKG promene, veoma retko sa smrtnim ishodom, ali uglavnom prilikom primene paroksetina istovremeno sa drugim psihotropnim lekovima, sa ili bez alkohola.

Terapija

Nije poznat specifičan antidot.

Terapija treba da obuhvata primenu opštih mera koje se preduzimaju u terapiji predoziranja bilo kojim antidepresivom. Može se razmotriti primena 20-30 g aktivnog uglja, ukoliko je moguće u roku od nekoliko sati nakon predoziranja, kako bi se smanjila resorpcija paroksetina. Indikovana je primena suportivne nege uz često praćenje vitalnih znakova i pažljivu opservaciju pacijenta. Potrebno je da lečenje pacijenta bude u skladu sa kliničkim indikacijama.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: psihoanaleptici; selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina

Mehanizam dejstva

Paroksetin je potentni i selektivni inhibitor preuzimanja 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonin) i smatra se da su njegovo antidepresivno dejstvo i efikasnost u terapiji opsesivno-kompulzivnog poremećaja, socijalnog anksioznog poremećaja/socijalne fobije, generalizovanog anksioznog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja i paničnog poremećaja povezani sa specifičnom inhibicijom preuzimanja 5-HT u neuronima mozga.

Paroksetin nije hemijski srodan triciklicima, tetraciklicima i ostalim dostupnim antidepresivima.

Paroksetin ima slab afinitet za muskarinske holinergičke receptore i studije na životinjama su ukazale samo na slaba antiholinergička svojstva paroksetina.

U skladu sa selektivnom aktivošću, *in vitro* studije su pokazale da, za razliku od tricikličnih antidepresiva, paroksetin ima mali afinitet za alfa-1, alfa-2 i beta-adrenoreceptore, dopaminske (D2), 5-HT₁ slične, 5-HT₂ i histaminske (H1) receptore. Ovaj nedostatak interakcije sa postsinaptičkim receptorima *in vitro* potvrđen je i u *in vivo* studijama, koje ukazuju na nedostatak CNS-depresornih i hipotenzivnih svojstava.

Farmakodinamska dejstva

Paroksetin ne narušava psihomotornu funkciju i ne potencira depresorna dejstva etanola.

Kao i ostali selektivni inhibitori preuzimanja 5-HT, paroksetin izaziva simptome izrazite stimulacije 5-HT receptora kada se primenjuje kod životinja koje su prethodno primale inhibitore monoaminooksidaze (MAO) ili triptofan.

Bihevioralne i EEG studije ukazuju na to da paroksetin ima slabo aktivirajući uticaj u dozama koje su uglavnom iznad onih potrebnih za inhibiciju preuzimanja 5-HT. Aktivirajuća svojstva paroksetina nisu „amfetaminu slična“ po svojoj prirodi.

Studije na životinjama ukazuju da kardiovaskularni sistem dobro toleriše paroksetin.. Nakon primene kod zdravih ispitanika, paroksetin ne dovodi do klinički značajnih promena u krvnom pritisku, frekvenci srca i EKG-u. U nekontrolisanoj, otvorenoj C-QT studiji kod 38 zdravih dobrovoljaca, rezultati nisu pokazali produženje QT intervala pri terapijskim dozama paroksetina (20 mg, 40 mg ili 60 mg). Supraterapijske kontrolne doze nisu ispitivane.

Studije pokazuju na to da, nasuprot antidepresivima koji inhibiraju preuzimanje noradrenalina, paroksetin ima mnogo manju sklonost za inhibiciju antihipertenzivnih dejstava gvanetidina.

U odnosu na standardne antidepresive, paroksetin pokazuje uporedivu efikasnost u lečenju depresivnih poremećaja.

Takođe, postoje određeni dokazi o mogućoj terapijskoj koristi paroksetina kod pacijenata kod kojih nije postignut odgovor na standardnu antidepresivnu terapiju.

Primena paroksetina u jutarnjim časovima nema štetan uticaj na kvalitet ili na dužinu spavanja. Štaviše, verovatno je da će kod pacijenata doći do poboljšanja sna, kao odgovor na terapiju paroksetinom.

Analiza suicidalnosti kod odraslih pacijenata

Paroksetin-specifična analiza placebo kontrolisanih studija kod odraslih osoba sa psihijatrijskim poremećajima pokazala je veću učestalost suicidalnog ponašanja mladih odraslih osoba (uzrasta 18 - 24 godine) na terapiji paroksetinom, u poređenju sa placebo grupom (2,19 % nasuprot 0,92 %). U grupama starijeg životnog doba nije uočeno navedeno povećanje. Kod odraslih osoba sa velikim depresivnim poremećajem (u svim uzrasnim grupama) došlo je do povećanja učestalosti suicidalnog ponašanja kod pacijenata na terapiji paroksetinom, u poređenju sa placebo grupom (0,32% nasuprot 0,05%); svi navedeni

dogadjaji bili su pokušaji suicida. Međutim, većina pokušaja suicida u grupi koja je primala paroksetin (8 od 11) javila se u grupi mladih odraslih osoba (videti odeljak 4.4).

Dozno zavisni terapijski odgovor

U studijama u kojima su određivane doze leka, kriva odgovora u zavisnosti od doze je zaravnjena, ne ukazujući na prednosti primene većih doza leka od preporučenih, u smislu veće efikasnosti. Međutim, neki klinički podaci ukazuju da povećanje doze titracijom može biti od koristi za pojedine pacijente.

Dugoročna efikasnost

U 52-nedeljnoj studiji terapije održavanja sa protokolom prevencije relapsa, pokazana je dugoročna efikasnost paroksetina u lečenju depresije: relaps se javio kod 12% pacijenata koji su primali paroksetin (20-40 mg dnevno), nasuprot 28% pacijenata kod kojih je primenjivan placebo.

Dugoročna efikasnost paroksetina u lečenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja bila je ispitivana u tri 24-nedeljne studije terapije održavanja sa protokolom prevencije relapsa. U jednoj od tri studije postignuta je značajna razlika u udelu pacijenata sa relapsom između grupe na paroksetinu (38%) i grupe na placebo (59%).

Dugoročna efikasnost paroksetina u lečenju paničnog poremećaja prikazana je u 24-nedeljnoj studiji terapije održavanja sa protokolom prevencije relapsa: 5% pacijenata koji su primali paroksetin (10 – 40 mg dnevno) doživelo je relaps, nasuprot 30% pacijenata kod kojih je primenjen placebo. Navedene rezultate podržala je 36-nedeljna studija terapije održavanja.

Dugoročna efikasnost paroksetina u lečenju socijalnog anksioznog poremećaja, generalizovanog anksioznog poremećaja i posttraumatskog stresnog poremećaja nije dovoljno dokazana.

Neželjeni događaji iz pedijatrijskih kliničkih studija

U kratkoročnim (do 10-12 nedelja) kliničkim studijama kod dece i adolescenata, uočena je pojava sledećih neželjenih događaja kod pacijenata lečenih paroksetinom, sa učestalošću od najmanje 2% i u najmanje dvostruko većem procentu u odnosu na placebo: povećanje učestalosti suicidalnog ponašanja (uključujući pokušaje suicida i suicidalne misli), samopovređivanje i pojačanu hostilnost. Suicidalne misli i pokušaji suicida uočeni su uglavnom u kliničkim istraživanjima kod adolescenata obolelih od velikog depresivnog poremećaja. Pojačana hostilnost je posebno bila izražena kod dece sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem, izrazito kod dece mlađe od 12 godina. Dodatni događaji koji su se češće javljali paroksetin grupi u poređenju sa placebo grupom bili su: smanjenje apetita, tremor, znojenje, hiperkinezija, agitacija, emocionalna nestabilnost (uključujući plač i promene raspoloženja).

U studijama u kojima je primenjen režim sa postepenim smanjenjem doze, simptomi koji su bili prijavljeni tokom faze smanjivanja doze ili nakon prekida primene paroksetina, sa učestalošću od najmanje 2 % i u najmanje dvostruko većem procentu u odnosu na placebo, bili su: emocionalna nestabilnost (uključujući plač i promene raspoloženja, samopovređivanje, suicidalne misli i pokušaje suicida), nervoza, vrtoglavica, mučnina i abdominalni bol (videti odeljak 4.4).

U pet studija sa paralelnim grupama u trajanju od osam nedelja do osam meseci, primećeni su neželjeni događaji povezani sa krvarenjem, pre svega na koži i sluzokoži, kod pacijenata lečenih paroksetinom sa učestalošću od 1,74% u poređenju sa 0,74% pacijenata koji su dobijali placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene paroksetin se dobro resorbuje i podleže metabolizmu prvog prolaza. Zbog metabolizma prvog prolaza, količina paroksetina dostupna u sistemske cirkulaciji je manja od one resorbovane u gastrointestinalnom traktu. Prilikom povećanog opterećenja organizma većom pojedinačnom dozom ili primenom više pojedinačnih doza, javljaju se parcijalna saturacija prvog prolaza i smanjen klirens plazme. Kao posledica navedenog dolazi do neproporcionalnog povećanja koncentracije paroksetina u plazmi, te farmakokinetički parametri nisu konstantni, što rezultira nelinearnom kinetikom. Međutim,

nelinearnost je uglavnom mala i ograničena je na osobe kod kojih se postižu male koncentracije leka u plazmi prilikom primene malih doza.

Sistemske koncentracije u stanju ravnoteže postižu se 7 do 14 dana nakon početka primene leka u obliku sa trenutnim ili kontrolisanim oslobađanjem, a izgleda da se farmakokinetika leka ne menja tokom dugoročne terapije.

Distribucija

Paroksetin se u velikoj meri distribuira u tkivima i farmakokinetički proračuni pokazuju da se svega 1% ukupnog paroksetina u telu nalazi u plazmi.

Prilikom primene leka u terapijskim koncentracijama, približno 95% prisutnog paroksetina u plazmi vezuje se za proteine.

Nije utvrđena korelacija između koncentracije paroksetina u plazmi i kliničkog dejstva (neželjeni događaji i efikasnost).

Biotransformacija

Glavni metaboliti paroksetina su polarni i konjugovani produkti oksidacije i metilacije, koji se brzo izlučuju. Na osnovu relativnog nedostatka farmakološke aktivnosti ovih metabolita, nije verovatno da oni doprinose terapijskim dejstvima paroksetina.

Metabolizam ne utiče na selektivnu aktivnost paroksetina u preuzimanju 5-HT u neurone.

Eliminacija

Ekskrecija nepromenjenog paroksetina putem urina je obično manja od 2% primenjene doze, dok za metabolite iznosi otprilike 64% doze. Približno se 36% doze izlučuje putem fecesa, verovatno putem žuči, od čega nepromenjeni paroksetin predstavlja manje od 1% doze. Paroksetin se na taj način eliminiše gotovo u potpunosti putem metabolizma.

Izlučivanje metabolita je bifazno, pri čemu je ono inicijalno rezultat metabolizma prvog prolaza, a potom je kontrolisano sistemskom eliminacijom paroksetina.

Poluvreme eliminacije je promenljivo, ali uglavnom iznosi približno 1 dan.

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti i pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega/jetre

Povećane koncentracije paroksetina u plazmi javljaju se kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili sa teškim oštećenjem funkcije jetre, ali raspon koncentracija u plazmi preklapa se sa onim zapaženim kod zdravih odraslih ispitanika.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikološke studije sprovedene su kod rebus majmuna i albino pacova. Metabolički put leka kod obe vrste sličan je onom opisanom kod ljudi. Kao što je očekivano za lipofilne amine, uključujući triciklične antidepresive, otkrivena je fosfolipidoza kod pacova. Fosfolipidoza nije uočena u studijama na primatima u trajanju do jedne godine, pri primeni doza 6 puta većih od preporučenog raspona kliničkih doza.

Karcinogeneza: U dvogodišnjim studijama sprovedenim na miševima i pacovima, paroksetin nije imao tumorogeno dejstvo.

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

Studije reproduktivne toksičnosti kod pacova pokazale su da paroksetin utiče na plodnost mužjaka i ženki smanjenjem indeksa plodnosti i stope trudnoće. Kod pacova je uočeno povećanje smrtnosti mladunaca i

odložena osifikacija. Kasnija dejstva su verovatno povezana sa toksičnošću po majku i ne smatraju se posledicom direktnog dejstva na fetus/novorodjenče.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna 105 (E 460);
Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat (E 341);
Kroskarmeloza-natrijum (E 468);
Silicijum – dioksid, koloidni, bezvodni(E 551);
Magnezijum -stearat (E 470b).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC-Aluminijumski) sa 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

001961089 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 13.10.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 23.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.