

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

SEROXAT 20 mg filmom obložene tablete

SEROXAT 30 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 20 mg odnosno 30 mg paroksetina u obliku paroksetinklorid hemihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Seroxat 20 mg tablete: bijela, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta s oznakom „SEROXAT 20“ ili „20“ s jedne strane i razdjelnom crtom s druge strane. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Seroxat 30 mg tablete: plava, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta s oznakom „SEROXAT 30“ ili „30“ s jedne strane i razdjelnom crtom s druge strane. Razdjelna crta služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Paroksetin se primjenjuje u liječenju:

- velike depresivne epizode
- opsesivno kompulzivnog poremećaja
- paničnog poremećaja s ili bez agorafobije
- socijalnog anksioznog poremećaja/socijalne fobije
- generaliziranog anksioznog poremećaja
- posttraumatskog stresnog poremećaja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Velika depresivna epizoda

Preporučena doza je 20 mg paroksetina dnevno. Poboljšanje obično nastupa nakon tjedan dana liječenja, ali može postati vidljivo tek od drugog tjedna liječenja.

Kao i s ostalim antidepresivima, doziranje se mora preispitati i prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru unutar tri do četiri tjedna od početka liječenja.

Bolesnicima koji ne postižu odgovarajući terapijski odgovor primjenom 20 mg paroksetina dnevno, doza se može postupno povećati za po 10 mg u skladu s odgovorom bolesnika na lijek, do najveće doze od 50 mg paroksetina dnevno.

Bolesnike s depresijom potrebno je liječiti dovoljno dugo, najmanje 6 mjeseci, kako bi bili sigurni da su simptomi nestali.

Opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP)

Preporučena doza je 40 mg paroksetina dnevno. Liječenje započinje s 20 mg paroksetina dnevno, a doza se može postupno povećavati za po 10 mg do preporučene doze. Ako i nakon nekoliko tjedana terapije uz preporučenu dozu paroksetina nema odgovarajućeg kliničkog odgovora, poboljšanje se u pojedinih bolesnika može postići postupnim povećanjem doze do najviše 60 mg dnevno.

Bolesnike s opsesivno kompulzivnim poremećajem potrebno je liječiti dovoljno dugo kako bi osigurali nestanak simptoma bolesti. To može biti razdoblje od nekoliko mjeseci ili čak dulje (vidjeti dio 5.1).

Panični poremećaj

Preporučena doza je 40 mg paroksetina dnevno. Liječenje se mora započeti s 10 mg paroksetina dnevno i doza se postupno povećava za po 10 mg, u skladu s odgovorom bolesnika do preporučene doze. Niska početna doza se preporučuje zbog minimaliziranja mogućeg pogoršanja simptoma panike do kojih općenito dolazi u ranoj fazi liječenja ovog poremećaja. Ako i nakon nekoliko tjedana terapije uz preporučenu dozu paroksetina nema odgovarajućeg odgovora, poboljšanje se u pojedinih bolesnika može postići postupnim povećanjem doze do najviše 60 mg dnevno.

Bolesnike s paničnim poremećajem potrebno je liječiti dovoljno dugo kako bi osigurali nestanak simptoma bolesti. To može biti razdoblje od nekoliko mjeseci ili čak dulje vrijeme (vidjeti dio 5.1).

Socijalni anksiozni poremećaj/socijalna fobija

Preporučena doza je 20 mg paroksetina dnevno. Ako i nakon nekoliko tjedana terapije uz preporučenu dozu paroksetina nema odgovarajućeg kliničkog odgovora, poboljšanje se u pojedinih bolesnika može postići postupnim povećanjem doze za po 10 mg do najviše 50 mg dnevno. Dugotrajnu primjenu lijeka potrebno je redovito evaluirati (vidjeti dio 5.1).

Generalizirani anksiozni poremećaj

Preporučena doza je 20 mg paroksetina na dan. Ako i nakon nekoliko tjedana terapije uz preporučenu dozu paroksetina nema odgovarajućeg kliničkog odgovora, poboljšanje se u pojedinih bolesnika može postići postupnim povećanjem doze za po 10 mg do najviše 50 mg na dan. Dugotrajnu primjenu lijeka potrebno je redovito evaluirati (vidjeti dio 5.1).

Posttraumatski stresni poremećaj

Preporučena doza je 20 mg paroksetina dnevno. Ako i nakon nekoliko tjedana terapije uz preporučenu dozu paroksetina nema odgovarajućeg kliničkog odgovora, poboljšanje se u pojedinih bolesnika može postići postupnim povećanjem doze po 10 mg do najviše dnevne doze od 50 mg dnevno. Dugotrajnu primjenu lijeka potrebno je redovito evaluirati (vidjeti dio 5.1).

Simptomi povezani s prestankom primjene paroksetina

Potrebno je izbjegavati nagli prestanak primjene (vidjeti dio 4.4 i dio 4.8). U provedenim kliničkim ispitivanjima primjenjivan je režim postupnog smanjivanja doze za po 10 mg dnevno u tjednim razmacima. Ako se tijekom smanjivanja ili nakon prestanka terapije pojave simptomi koje bolesnik teško podnosi, potrebno je razmotriti ponovnu primjenu prethodno propisane doze. Nakon toga liječnik može nastaviti smanjivati dozu lijeka, ali u većim vremenskim razmacima.

- *Djeca i adolescenti (7-17 godina)*

Paroksetin se ne smije primjenjivati za liječenje djece i adolescenata budući da kontrolirana klinička ispitivanja upućuju na povezanost paroksetina i povećanog rizika za suicidalno i neprijateljsko ponašanje. Dodatno, u tim ispitivanjima nije odgovarajuće dokazana njegova djelotvornost u mlađoj populaciji (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

- *Djeca mlađa od 7 godina*

Primjena paroksetina u djece mlađe od 7 godina nije ispitivana. Paroksetin se ne smije primjenjivati za liječenje ove dobne skupine, sve dok se ne utvrdi njegova sigurnost i djelotvornost.

- *Starija populacija*

U starijih osoba dolazi do povećanja koncentracije paroksetina u plazmi, ali raspon koncentracija poklapa se s onim zabilježenim u mlađih osoba. Liječenje je potrebno započeti početnom dozom kao u odraslih. Povećanje doze moglo bi biti korisno u nekih bolesnika, ali najveća dnevna doza ne smije prelaziti 40 mg dnevno.

- *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega/jetre*

Povišene plazmatske koncentracije paroksetina javljaju se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) ili u onih s oštećenjem funkcije jetre. Stoga je dozu potrebno ograničiti na donju granicu raspona doziranja.

Način primjene

Preporučuje se primjenjivati paroksetin jednom dnevno, ujutro, uz jelo.

Tabletu treba progutati bez žvakanja.

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 slučajevima linezolid (antibiotik koji je reverzibilni neselektivni MAO inhibitor) se može dati u kombinaciji s paroksetinom pod uvjetom da postoji mogućnost pomnog nadzora bolesnika, kako bi se uočili simptomi serotoninskog sindroma, te praćenja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Liječenje s paroksetinom može započeti:

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

Između prekida terapije paroksetinom i započinjanja terapije s bilo kojim MAO inhibitorom mora proći najmanje jedan tjedan.

Paroksetin je kontraindiciran u kombinaciji s tioridazinom ili pimozidom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje paroksetinom mora se oprezno započeti dva tjedna nakon završetka liječenja s ireverzibilnim MAO inhibitorom ili 24 sata nakon završetka liječenja s reverzibilnim MAO inhibitorom. Doziranje paroksetina mora se postupno povećavati sve do postizanja optimalnog kliničkog odgovora (vidjeti dio 4.3 i dio 4.5).

Primjena u djece i adolescenata (do 18 godina)

Paroksetin se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata do 18. godine života. U kliničkim ispitivanjima češće su zabilježena suicidalna ponašanja (pokušaj samoubojstva i suicidalne misli) i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) u djece i adolescenata liječenih paroksetinom u odnosu na placebo. Ako je i pored toga na temelju kliničke procjene donesena odluka za liječenje paroksetinom, bolesnika se mora pažljivo pratiti zbog pojave suicidalnih simptoma. Dodatno, nedostaju podaci o dugotrajnoj primjeni paroksetina u djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

Suicidalno ponašanje ili pogoršanje kliničke slike

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnog ponašanja (suicidalne misli, samoozljeđivanje i samoubojstvo). Rizik od suicida može potrajati sve do postizanja stabilne remisije. Budući da do poboljšanja ne mora doći tijekom prvih ili više tjedana liječenja, bolesnike je potrebno oprezno nadzirati 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. Također, ovakva stanja mogu biti komorbidna uz ostale simptome velikog depresivnog poremećaja. Potrebno je primijeniti iste mjere opreza koje se provode u bolesnika pri liječenju velikog depresivnog poremećaja, i pri liječenju bolesnika zbog nekog od ostalih psihijatrijskih poremećaja.

Bolesnici sa suicidalnim ponašanjem u anamnezi, ili oni koji prije početka liječenja pokazuju značajan stupanj suicidalnih ideja, imaju povećan rizik od pojave suicidalnih misli i pokušaja samoubojstva te ih je potrebno oprezno nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima upućuje na povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri primjeni antidepresiva u usporedbi s primjenom placeba u bolesnika mlađih od 25 godina (vidjeti dio 5.1 Farmakodinamička svojstva).

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

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena paroksetina može biti povezana s razvojem akatizije koju karakterizira unutarnji osjećaj nemira i psihomotorna agitacija, kao što su nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja, obično uz pojavu osjećaja subjektivne ugroženosti. Najvjerojatnije je da će se ovo javiti unutar prvih par tjedana liječenja. U bolesnika koji razviju ovakve simptome, povećanje doze može biti štetno.

Serotoninski sindrom/neuroleptički maligni sindrom

Rijetko su tijekom liječenja paroksetinom, i to obično ako se primjenjivao istodobno s drugim serotonergičkim i/ili neuroleptičkim lijekovima, zabilježeni slučajevi serotoninskog sindroma ili sindroma nalik neuroleptičkom malignom sindromu. Kako ovi sindromi mogu dovesti do po život opasnog stanja (karakteriziranog skupinom simptoma: hipertermija, rigiditet, mioklonus, autonomna nestabilnost s mogućim brzim fluktuacijama vitalnih znakova, promjenama mentalnog statusa uključujući konfuziju, iritabilnost, izrazitu agitaciju s progresijom u delirij i komu), liječenje paroksetinom potrebno je odmah prekinuti te započeti sa simptomatskim liječenjem. Paroksetin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s prekursorima serotonina (kao što su L-triptofan, oksitriptan) zbog rizika nastanka serotoninskog sindroma (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5.)

Manija

Kao i u slučaju ostalih antidepresiva, paroksetin je potrebno uzimati uz oprez u bolesnika s manijom u anamnezi. U svakog bolesnika koji uđe u maničnu fazu potreban je prekid terapije paroksetinom.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Potreban je oprez prilikom primjene paroksetina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2 Doziranje i način primjene).

Šećerna bolest

U bolesnika sa šećernom bolesti, liječenje SSRI antidepressivima može utjecati na kontrolu glikemije. Možda će biti potrebno promijeniti doziranje inzulina i/ili oralnih hipoglikemika. Dodatno, provedena ispitivanja upućuju da se pri istodobnoj primjeni paroksetina i pravastatina može pojaviti povećanje razina glukoze u krvi (vidjeti dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Epilepsija

Kao i sve antidepressive, paroksetin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s epilepsijom.

Napadaji

Ukupna incidencija napadaja je manja od 0,1% u bolesnika liječenih paroksetinom. U slučaju pojave napadaja liječenje paroksetinom je potrebno odmah prekinuti.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Postoji malo kliničko iskustvo istodobne primjene paroksetina i elektrokonvulzivne terapije.

Glaukom

Kao i ostali selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), paroksetin može izazvati midrijazu te se mora uz oprez primjenjivati u bolesnika s glaukomom uskog kuta ili glaukomom u anamnezi.

Srčane smetnje

U bolesnika sa srčanim smetnjama potrebno se držati uobičajenih mjera opreza.

Produljenje QT intervala

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi produljenja QT intervala.

Paroksetin se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u (obiteljskoj) anamnezi imaju produljenje QT intervala, bolesnika koji istodobno uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji mogu produljiti QT interval ili u bolesnika s relevantnom postojećom srčanom bolešću poput zatajenja srca, ishemijske srčane bolesti, srčanog bloka ili onih s ventrikularnim aritmijama, bradikardijom te hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Hiponatremija

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

Krvarenja

Prilikom primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina zabilježeni su slučajevi krvarenja u koži (poput ekhimoza i purpura). Prijavljena su druga krvarenja uključujući npr. gastrointestinalno krvarenje i ginekološko krvarenje. Stariji bolesnici mogu imati povećani rizik od krvarenja nemonstrualnog uzroka.

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

Potreban oprez pri primjeni selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina u bolesnika koji istodobno uzimaju oralne antikoagulanse, lijekove za koje je poznato da utječu na trombocitnu funkciju ili ostale lijekove koji povećavaju rizik krvarenja (npr. atipični antipsihotici kao klozapin, fenotiazini, većina tricikličkih antidepressiva, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi,

COX-2 inhibitori), kao i u bolesnika s poremećajima krvarenja u anamnezi ili s predisponirajućim stanjima koja mogu izazvati krvarenje (vidjeti dio 4.8. Nuspojave).

Interakcija s tamoksifenom

Paroksetin kao potentni inhibitor CYP2D6, može dovesti do smanjenja koncentracije endoksifena, jednog od najvažnijih metabolita tamoksifena. Stoga, kad kod je moguće potrebno je izbjegavati primjenu paroksetina za vrijeme liječenja tamoksifenom (vidjeti dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Simptomi ustezanja povezani s prestankom primjene paroksetina

Uobičajeni su simptomi ustezanja nakon prestanka terapije, osobito u slučaju naglog prestanka (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima štetni događaji povezani s prestankom primjene paroksetina zabilježeni su u oko 30% liječenih bolesnika, dok su isti simptomi zabilježeni u oko 20% bolesnika koji su dobivali placebo. Pojava simptoma ustezanja se razlikuje ovisno o tome izaziva li lijek psihičku ili fizičku ovisnost.

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

Zabilježeni su: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije, osjete električnog udara i tinitus), poremećaji spavanja (uključujući intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost i poremećaji vida. Općenito ti simptomi su blagi do umjereni, iako u nekih bolesnika mogu biti jačeg intenziteta. Obično se javljaju u prvim danima po prestanku liječenja, ali su vrlo rijetko zabilježeni i u bolesnika koji su slučajno izostavili dozu. Opisane nuspojave su uglavnom samoograničavajuće i obično prestaju unutar dva tjedna, iako je u pojedinačnim slučajevima zabilježeno i dulje trajanje (dva do tri mjeseca ili duže). Stoga se preporučuje postupni prekid primjene paroksetina tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, ovisno o potrebi bolesnika (vidjeti dio 4.2 Doziranje i način primjene).

Poremećaj seksualne funkcije

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

Natrij

Jedna tableta paroksetina sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Serotonergički lijekovi

Kao i s ostalim selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, istodobna primjena sa serotonergičkim lijekovima može dovesti do povećanja incidencije učinaka povezanih sa serotoninom (serotoninski sindrom, vidjeti dio 4.4). Potreban je oprez i strogi klinički nadzor kad se serotonergički lijekovi (kao što su L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metiltioninijev klorid (metilensko modriilo), inhibitori ponovne pohrane serotonina, litij, petidin, buprenorfin i pripravci koji sadržavaju gospinu travu - *Hypericum perforatum*) primjenjuju istodobno 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).

Pimozid

Povećanje razine pimozida (prosječno za 2,5 puta) zabilježeno je u ispitivanju istodobne primjene jednokratne male doze pimozida (2 mg) i 60 mg paroksetina. Ovo se može objasniti poznatim svojstvom paroksetina da inhibira CYP2D6. Zbog uske terapijske širine pimozida i njegovog poznatog utjecaja na produljenje QT intervala, istodobna primjena paroksetina i pimozida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji produljuju QT interval

Kod istodobne primjene drugih lijekova koji produljuju QTc interval (npr. neki antipsihotici) rizik od produljenja QTc intervala i/ili ventrikularnih aritmija (npr. *Torsades de pointes*) može biti povećan (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena tioridazina i paroksetina kontraindicirana je, jer paroksetin, kao i drugi lijekovi koji inhibiraju jetreni enzim CYP450 2D6, može povisiti razinu tioridazina u plazmi, što može produljiti QT interval (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji utječu na enzime uključene u metabolizam

Na metabolizam i farmakokinetiku paroksetina mogu utjecati indukcija ili inhibicija jetrenih enzima koji metaboliziraju lijekove.

Ako je paroksetin potrebno primjenjivati zajedno s nekim poznatim inhibitorom enzima metabolizma lijeka, mora se razmotriti doziranje na donjoj granici raspona.

Nije potrebno početno prilagođavanje doze ako će se lijek primjenjivati zajedno s nekim poznatim induktorom enzima metabolizma lijeka (npr. karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitonom, fenitoinom) ili s fosamprenavirom/ritonavinom. Pri svakom prilagođavanju doze paroksetina (nakon uvođenja ili nakon prestanka terapije enzimskim induktorom) potrebno se voditi kliničkim učincima (podnošljivošću i djelotvornošću).

Neuromuskularni blokatori

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

Fosamprenavir/ritonavir

Istodobna primjena fosamprenavira/ritonavira 700/100 mg dva puta dnevno s paroksetinom 20 mg dnevno u zdravih je dobrovoljaca tijekom 10 dana značajno smanjila plazmatsku razinu paroksetina za približno 55%. Razine fosamprenavira/ritonavira u plazmi tijekom istodobne primjene s paroksetinom bile su slične referentnim vrijednostima prikupljenim u ostalim ispitivanjima, što upućuje da paroksetin nema značajan učinak na metabolizam fosamprenavira/ritonavira. Nema 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. Ako se uoče antikolinergički učinci, dozu prociklidina potrebno je smanjiti.

Antiepileptici

Karbamazepin, fenitoin, natrijev valproat. Izgleda da istodobna primjena s paroksetinom ne utječe na njihov farmakokinetički/farmakodinamički profil u bolesnika s epilepsijom.

Inhibicijski učinak paroksetina na CYP2D6

Kao i ostali antidepressivi, 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 pomoću tog enzima. To su određeni triciklički antidepressivi (npr. klomipramin, nortriptilin i dezipramin), fenotiazinski neuroleptici (npr. perfenazin i tioridazin, vidjeti dio 4.3 i odlomak „Lijekovi koji produljuju QT interval“ u dijelu 4.5 iznad), risperidon, atomoksetin, određeni antiaritmici iz skupine 1c (npr. propafenon i flekainid) i metoprolol. Ne preporučuje se primjena paroksetina zajedno s metoprololom u terapiji dekompenzacije srca jer za ovu indikaciju metoprolol ima uski terapijski indeks.

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 antidepressiva 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 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Alkohol

Kao i kod drugih psihotropnih lijekova, bolesnike je potrebno savjetovati da izbjegavaju uzimanje alkohola istodobno s paroksetinom.

Oralni antikoagulansi

Moguća je farmakodinamička interakcija između paroksetina i oralnih antikoagulansa. Istodobna primjena paroksetina i oralnih antikoagulansa može izazvati povećano antikoagulacijsko djelovanje te rizik od krvarenja. Zato se paroksetin mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su liječeni oralnim antikoagulansima (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Nesteroidni protuupalni lijekovi, acetilsalicilatna kiselina i ostali antitrombotični lijekovi

Moguća je farmakodinamička interakcija između paroksetina i nesteroidnih protuupalnih lijekova/acetilsalicilatne kiseline. Istodobna primjena paroksetina i nesteroidnih protuupalnih lijekova/acetilsalicilatne kiseline može rezultirati povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Preporučuje se oprez u bolesnika koji uzimaju selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, istodobno s oralnim antikoagulansima, lijekovima koji utječu na trombocitnu funkciju ili ostalim lijekovima za koje je poznato da povećavaju rizik krvarenja (npr. atipični antipsihotici kao klorzapin, fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilatna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, COX-2 inhibitori), kao i u bolesnika s poremećajima krvarenja ili s predisponirajućim stanjima u anamnezi.

Pravastatin

Interakcija između paroksetina i pravastatina, zabilježena u ispitivanjima, upućuje da istodobna primjena može dovesti do povećanja razina glukoze u krvi.

Bolesnicima sa šećernom bolesti koji istodobno primaju paroksetin i pravastatin potrebno je prilagoditi doziranje oralnih hipoglikemika i/ili inzulina (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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).

Trudnoća

Neka epidemiološka ispitivanja upućuju na povećani rizik od kongenitalnih malformacija, osobito kardiovaskularnih (kao što su ventrikularni i atrijski septalni defekt), povezanih s primjenom paroksetina tijekom prvog tromjesečja. Mehanizam ovoga je nepoznat. Dobiveni rezultati upućuju da je rizik za razvoj kardiovaskularnih malformacija manji od 2/100 u djece majki koje su tijekom trudnoće uzimale paroksetin u usporedbi s očekivanom učestalošću od 1/100 djece u općoj populaciji.

Paroksetin se smije uzimati tijekom trudnoće samo kada je to strogo indicirano. Liječnik koji propisuje paroksetin trudnicama ili ženama koje planiraju trudnoću mora razmisliti o drugim oblicima liječenja. Nagli prekid terapije mora se izbjegavati tijekom trudnoće (vidjeti Simptomi ustezanja povezani s prestankom primjene paroksetina u dijelu 4.2).

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

U novorođenčadi čije su majke uzimale paroksetin u kasnijoj fazi trudnoće zabilježeni su sljedeći simptomi: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, nestabilnost tjelesne temperature, teškoće u hranjenju, povraćanje, hipoglikemija, hipertenzija, hipotenzija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, stalna plačljivost, somnolencija i poteškoće sa spavanjem. Ovi simptomi

moгу biti zbog serotonergičnih učinaka ili kao simptomi ustezanja. Ove komplikacije se obično javljaju odmah ili unutar 24 sata nakon poroda.

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da je primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (uključujući paroksetin) tijekom trudnoće, osobito u kasnom razdoblju trudnoće, povezana s povećanim rizikom nastanka perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčeta (*persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN). Uočeni rizik iznosio je pet slučajeva na 1000 trudnoća. U općoj populaciji javljaju se jedan do dva slučaja perzistentne upale pluća u novorođenčadi na 1000 trudnoća.

Ispitivanja na životinjama upućuju na reproduktivnu toksičnost, ali ne navode izravni štetni učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Male količine paroksetina izlučuju se u majčino mlijeko. U objavljenim rezultatima ispitivanja, serumska koncentracija u dojenčadi je bila nemjerljiva (<2 nanograma/ml) ili vrlo niska (4 nanograma/ml), te nisu uočeni nikakvi znaci djelovanja 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). *In vitro* podaci s ljudskim materijalom mogu upućivati na neki učinak na kvalitetu sperme, međutim rezultati ispitivanja na ljudima s određenim selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (uključujući paroksetin) pokazuju da je ovaj učinak reverzibilan. Utjecaj na plodnost u ljudi nije do sada primijećena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kliničko iskustvo pokazalo je da liječenje paroksetinom nije povezano s poremećajem kognitivnih ili psihomotoričkih funkcija. Međutim, kao i kod svih psihoaktivnih lijekova, bolesnicima je potrebno savjetovati oprez pri upravljanju vozilima ili strojevima.

Iako paroksetin dodatno ne povećava alkoholom uzrokovane poremećaje kognitivnih i psihomotoričkih funkcija, ne preporučuje se njihova istodobna primjena.

4.8 Nuspojave

Pri kontinuiranoj primjeni učestalost i intenzitet nekih od dolje navedenih nuspojava može se smanjiti te obično terapiju nije potrebno prekidati. Nuspojave su navedene po organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, i $<1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, i $<1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$, i $<1/1000$), vrlo rijetko ($<1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

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

Vrlo rijetko: trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sustava

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

Endokrini poremećaji

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

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjeni apetit, povišene vrijednosti kolesterola u serumu.

Manje često: promijenjena kontrola glikemije prijavljena je u bolesnika sa šećernom bolesti (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Rijetko: hiponatremija.

Hiponatremija je zabilježena uglavnom u starijih bolesnika i ponekad se može povezati sa sindromom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog 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 mjere opreza pri uporabi).

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

Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja zabilježeni su tijekom terapije paroksetinom ili ubrzo nakon prestanka terapije (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi agresije uočeni su u iskustvu prikupljenom nakon stavljanja lijeka u promet. Ovi simptomi mogu biti i posljedica podležeće bolesti.

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, tremor, glavobolja, oslabljena koncentracija.

Manje često: ekstrapiramidni poremećaji.

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

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

Zabilježene su ekstrapiramidne reakcije, uključujući orofacijalnu distoniju u bolesnika katkad s podležećim poremećajima kretanja ili u onih koji su uzimali neuroleptike.

Poremećaji oka

Često: zamućenje vida.

Manje često: midrijaza (vidjeti poglavlje 4.4)

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 zabilježeno je nakon liječenja paroksetinom, obično u bolesnika s već postojećom hipertenzijom ili anksioznošću.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

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: povećanje vrijednosti jetrenih enzima.

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

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: znojenje.

Manje često: kožni osipi, pruritus.

Vrlo rijetko: teške kožne nuspojave (uključujući multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), urtikarija, fotosenzitivne reakcije.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: retencija mokraće, 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: prijapizam.

Nepoznato: postpartalno krvarenje.

Postpartalno krvarenje je prijavljeno za terapijsku skupinu SSRI-ja/SNRI-ja (vidjeti dijelove 4.4, 4.6).

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Rijetko: artralgija, mijalgija.

Epidemiološka ispitivanja, većinom provedena u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, pokazuju povišen rizik za nastanak fraktura kostiju u bolesnika koji primaju 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 edemi.

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 i razdražljivost.

Prekid primjene paroksetina, (osobito ako je nagao), obično izaziva simptome ustezanja. Zabilježeni su: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući paresteziju, osjete električnog udara, tinitus), poremećaji spavanja (uključujući intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost i smetnje vida.

Obično su opisani simptomi bili blago do umjereno izraženi te samoograničavajući: iako u nekih bolesnika simptomatologija može biti teža i/ili produljenog trajanja. Stoga se, u slučaju da liječenje paroksetinom više nije potrebno, preporučuje postupni prekid primjene paroksetina uz postupno smanjivanje doze (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja u djece

Zabilježene su sljedeće nuspojave:

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 na adolescentima s velikim depresivnim poremećajem. Pojačano neprijateljsko ponašanje obično se pojavljivalo u djece, najčešće mlađe od 12 godina, s opsesivno-kompulzivnim poremećajem.

Dodatno su zabilježene i sljedeće nuspojave: smanjeni apetit, tremor, znojenje, hiperkinezija, agitacija, emocionalna labilnost (uključujući plačljivost i promjenjivo raspoloženje), nuspojave povezane s krvarenjem, većinom 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).

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 djelatnika 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

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

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

Oporavak obično prolazi bez ozbiljnih posljedica čak i u slučaju uzimanja do 2000 mg paroksetina (bez kombinacije s drugim lijekovima). Događaji poput kome ili promjena u EKG-u su rijetko zabilježeni te je vrlo rijetko zabilježen smrtni ishod, obično ako je paroksetin primjenjivan istodobno s drugim psihotropnim lijekovima, s alkoholom ili bez njega.

Liječenje predoziranja

Nije poznat nikakav specifični antidot.

Liječenje mora obuhvaćati opće mjere koje se primjenjuju u liječenju predoziranja bilo kojim antidepresivom. Može se razmotriti davanje 20-30 g aktivnog ugljena unutar nekoliko sati od predoziranja kako bi se smanjila apsorpcija paroksetina. Preporučuje se suportivna skrb sa 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.

ATK oznaka: N06AB05

Mehanizam djelovanja

Paroksetin je potentan i selektivan inhibitor ponovne pohrane 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonin) i smatra se da je njegovo antidepresivno djelovanje i učinkovitost u liječenju opsesivno kompulzivnog poremećaja, socijalno anksioznog poremećaja/socijalne fobije, generaliziranog anksioznog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja i paničnog poremećaja povezano s njegovom specifičnom inhibicijom pohrane serotonina u moždanim neuronima.

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

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

U skladu s tim selektivnim djelovanjem, *in vitro* ispitivanja pokazala su da za razliku od tricikličkih antidepresiva, paroksetin ima slabi afinitet za α_1 , α_2 i beta adrenoreceptore, receptore dopamina (D2), receptore slične 5-HT₁, te receptore 5-HT₂ i histamina (H1). Taj izostanak interakcije s post-

sinaptičkim receptorima *in vitro* potvrđen je *in vivo* ispitivanjima u kojima nije zabilježen depresivni učinak na središnji živčani sustav, kao ni hipotenzivna svojstva.

Farmakodinamički učinci

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

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

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

Ispitivanja na životinjama pokazala su dobru podnošljivost paroksetina u kardiovaskularnom sustavu. Paroksetin nije izazivao klinički značajne promjene u vrijednostima krvnog tlaka, pulsa i u EKG nalazu nakon primjene u zdravih osoba.

Ispitivanja ukazuju da, za razliku od antidepresiva koji inhibiraju pohranu noradrenalina, paroksetin ima znatno smanjenu sklonost inhibiciji antihipertenzivnih učinaka guanetidina.

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

Neki pokazatelji upućuju da paroksetin pokazuje terapijsko djelovanje u bolesnika koji nisu reagirali na standardno liječenje.

Jutarnje doziranje paroksetina nema bilo kakav značajan učinak na kvalitetu ili duljinu spavanja. Dapače, bolesnici će vjerojatnije bolje spavati nakon što počne djelovanje paroksetina.

Analiza suicidalnosti u odraslih

Detaljnija 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 depresivnim poremećajem (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 mjere opreza pri uporabi).

Određivanje doze

U ispitivanjima koja su određivala visinu doze 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 neki klinički podaci, koji upućuju da titriranje doze iznad preporučene može biti korisno za neke bolesnike.

Dugotrajno liječenje

Dugotrajna djelotvornost paroksetina u liječenju depresije pokazana je u kliničkom ispitivanju s dizajnom prevencije relapsa u trajanju 52 tjedna: relaps je imalo 12% bolesnika koji su dobivali paroksetin (20-40 mg/dan), u odnosu na 28% bolesnika koji su dobivali placebo.

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

Dugotrajna djelotvornost paroksetina u liječenju paničnog poremećaja pokazana je u placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju 24 tjedana s dizajnom prevencije relapsa: relaps bolesti je

zabilježen u 5% bolesnika koji su dobivali paroksetin (10-40 mg/dan), u odnosu na 30% bolesnika koji su dobivali placebo. To je potvrđeno i u ispitivanju koje je trajalo 36 tjedana.

Dugotrajna djelotvornost paroksetina u liječenju socijalne fobije i generaliziranog anksioznog poremećaja te posttraumatskog stresnog poremećaja za sada još nije dostatno dokazana.

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).

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 raspoloživa za sistemsku cirkulaciju je manja od one koja se apsorbira u gastrointestinalnom traktu. Povećanim opterećenjem organizma uslijed uzimanja većih pojedinačnih ili višestrukih doza nastupa djelomično zasićenje učinka prvog prolaza kroz jetru i smanjeni klirens iz plazme. To rezultira neproporcionalnim povećanjem koncentracija paroksetina u plazmi, pa 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 neposrednim ili produljenim otpuštanjem te se farmakokinetika ne mijenja tijekom dugotrajne terapije.

Distribucija

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

U terapijskim koncentracijama otprilike 95% paroksetina prisutnog u plazmi vezan je na proteine.

Nije utvrđena korelacija između koncentracije paroksetina u plazmi i kliničkih učinaka (nuspojava i djelotvornosti).

Biotransformacija

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

Metabolizam ne utječe na selektivno djelovanje paroksetina na pohranu serotonina.

Eliminacija

Paroksetin se izlučuje u mokraću i to oko 64% u obliku metabolita i manje od 2% u nepromijenjenom obliku. Oko 36% doze izlučuje se u stolicu, vjerojatno putem žuči, od čega nepromijenjeni paroksetin predstavlja manje od 1% doze. Tako se paroksetin gotovo u potpunosti eliminira metaboliziran.

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

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

Posebne populacije

Starija populacija i bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega/jetre

Povišene koncentracije paroksetina u plazmi pojavljuju se u starijih ispitanika i u onih s teškim oštećenjima funkcije bubrega ili jetre, ali raspon koncentracija u plazmi preklapa se s onima u zdravim odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Kancerogeneza: Nije uočen tumorigeni učinak paroksetina tijekom dvogodišnjeg ispitivanja na miševima i štakorima.

Genotoksičnost: paroksetin se nije pokazao genotoksičnim u seriji *in vitro* i *in vivo* testova.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora pokazala su da paroksetin ima utjecaj na plodnost mužjaka i ženki smanjujući indeks plodnosti i stopu trudnoća. Kod štakora je zamijećen povećan mortalitet mladunaca te odgođeno okoštavanje. Potonji učinci su vrlo vjerojatno povezani s toksičnim učinkom na majku i ne smatraju se direktnim učinkom na fetus/novorodjenče.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

SEROXAT 20 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete:

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)

natrijev škroboglikolat, vrste A

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete:

hipromeloza (E464)

makrogol 400

polisorbat 80 (E433)

titanijev dioksid (E171)

SEROXAT 30 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete:

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)

natrijev škroboglikolat, vrste A

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete:

hipromeloza (E464)
makrogol 400
polisorbata 80 (E433)
titanijev dioksid (E171)
boja *Indigo carmine* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranje, sigurno za djecu, koje se sastoji od neprozirnog polivinilklorida (PVC) i aluminijske folije laminirane s papirom.
Veličina pakiranja: 30 tableta

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SEROXAT 20 mg tablete: HR-H-051250245
SEROXAT 30 mg tablete: HR-H-284734421

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20.05.1999./ 23.06.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.12.2023.