

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

SEROXAT

2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа лекарственото вещество paroxetine hydrochloride съответно 22,8 mg еквивалентно на 20 mg paroxetine или 34,2 mg еквивалентно на 30 mg paroxetine.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

4. Клинични данни

4.1. Показания

За лечение на:

- Голям депресивен епизод
- Обсесивно-компулсивно разстройство
- Паническо разстройство с или без агорафобия,
- Социално тревожно разстройство/социална фобия,
- Генерализирана тревожност,
- Посттравматично стресово разстройство.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Препоръчва се paroxetine да се приема веднъж дневно, сутрин, по време на хранене. Таблетката трябва да се гълта цяла, без да се дъвче.

ГОЛЯМ ДЕПРЕСИВЕН ЕПИЗОД

Препоръчаната доза е 20 mg дневно. В общия случай подобрение в състоянието на пациентите започва една седмица след началото на приема, но става очевидно на втората седмица от терапията.

Както при всички други антидепресанти, дозировката трябва да се преразглежда и коригира, ако е необходимо, до третата или четвъртата седмица от началото на терапията и след това, ако се налага, според клиничната преценка.

Някои пациенти, които не се повлияват от доза от 20 mg, могат да подобрят състоянието си при постепенно увеличаване на дозата с по 10 mg до максимална дневна доза 50 mg в зависимост от отговора на пациента.

Пациентите с депресия трябва да бъдат лекувани за достатъчно дълъг период от най-малко 6 месеца, за да се осигури отзвучаване на симптомите.

ОБСЕСИВНО-КОМПУЛСИВНО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 40 mg на ден. Пациентите трябва да започнат с 20 mg и дозата може да бъде постепенно увеличавана с по 10 mg към препоръчителната доза. В случай че след няколко седмичен прием на препоръчаната доза отговорът е незадоволителен, състоянието при някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата до максималните 60 mg на ден.

Пациентите с обсесивно-компулсивно разстройство трябва да бъдат лекувани достатъчно дълго, за да се осигури отзвучаване на симптомите. Този период може да е няколко месеца и дори повече (вж. 5.1. Фармакодинамични свойства).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	12140/10.01.06
687/13.12.05	<i>[Signature]</i>



ПАНИЧЕСКО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 40 mg на ден. Пациентите трябва да започнат с 10 mg/ден и дозата да бъде увеличавана постепенно с по 10 mg в зависимост от отговора на пациента. Ниска първоначална доза се препоръчва, за да се сведе до минимум възможното влошаване на симптомите на паника, което обикновено е характерно за ранния стадий на лечение на това заболяване.

В случай че след няколко-седмичен прием на препоръчителната доза отговорът е незадоволителен, състоянието при някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата до максималните 60 mg на ден.

Пациентите с паническо разстройство трябва да бъдат лекувани достатъчно дълго, за да се осигури отзвучаване на симптомите. Този период може да е няколко месеца и дори повече (вж. 5.1. Фармакодинамични свойства).

СОЦИАЛНО ТРЕВОЖНО РАЗСТРОЙСТВО/СОЦИАЛНА ФОБИЯ

Препоръчителната доза е 20 mg на ден. В случай че след няколко-седмичен прием на препоръчителната доза отговорът е незадоволителен, състоянието при някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата до максималните 50 mg на ден. Продължителността на лечението трябва периодично да се преценява (вж. 5.1. Фармакодинамични свойства).

ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ТРЕВОЖНОСТ

Препоръчителната доза е 20 mg на ден. В случай че след няколко-седмичен прием на препоръчителната доза отговорът е незадоволителен, състоянието при някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата до максималните 50 mg на ден. Продължителността на лечението трябва периодично да се преценява (вж. 5.1. Фармакодинамични свойства).

ПОСТТРАВМАТИЧНО СТРЕСОВО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 20 mg на ден. В случай че след няколко-седмичен прием на препоръчителната доза отговорът е незадоволителен, състоянието при някои пациенти може да се подобри при постепенно повишаване на дозата до максималните 50 mg на ден. Продължителността на лечението трябва периодично да се преценява (вж. 5.1. Фармакодинамични свойства).

ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ

СИМПТОМИ НА ОТНЕМАНЕ, НАБЛЮДАВАНИ ПРИ ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С PAROXETINE

Внезапното прекъсване на лечението с paroxetine трябва да се избягва (вж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Преходният дозов режим, прилаган в скорошни клинични изпитвания, включва намаляване на дневната доза с 10 mg дневно на едноседмични интервали. Ако след намаляване на дозата или преустановяване на терапията се появят симптоми, които болният не може да толерира, е възможно, при преценка от страна на лекаря, връщане на предишната установена доза. В последствие, лекуващият лекар може да продължи намаляването на дозата, но по-постепенно.

Специални групи пациенти:

- **Пациенти в напреднала възраст**

При пациенти в напреднала възраст се наблюдава увеличаване на плазмената концентрация на paroxetine, но обхвата се припокрива с този, наблюдаван при по-млади пациенти. Трябва да се започне с препоръчителната начална доза за възрастни. Последващо увеличаване на дозата може да бъде подходящо при някои пациенти, но максималната дневна доза не трябва да надвишава 40 mg.



- **Деца и подрастващи от 7 до 17 години**

Paroxetine не трябва да се прилага за лечение на деца и подрастващи, тъй като при контролирани клинични проучвания е намерена причинно-следствена връзка между paroxetine и увеличаване на риска от суицидно поведение и враждебност. В допълнение, при тези изпитвания ефикасността на продукта при тази възрастова група, не е потвърдена в достатъчна степен (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

- **Деца под 7 годишна възраст**

Употребата на paroxetine при деца под 7 години не е проучвана. Paroxetine не трябва да се прилага в тази възрастова група, тъй като безопасността и ефикасността му не е установена.

- **Бъбречно/чернодробно увреждане**

При пациенти с тежко бъбречно (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min) или чернодробно увреждане се наблюдават повишени плазмени концентрации на paroxetine. По тази причина дозировката трябва да се ограничи в по-ниските граници на дозовия обхват.

4.3. Противопоказания

Установена свръхчувствителност към paroxetine и помощните вещества.

Paroxetine не трябва да се използва в комбинация с MAO инхибитори. Лечение с paroxetine може да се започне:

- две седмици след спиране на лечението с необратими инхибитори на MAO.
- най-малко 24 часа след спиране на лечението с обратими инхибитори на MAO (напр. moclobemide)

Най-малко една седмица трябва да е времето между спиране на лечението с paroxetine и инициране на терапия с какъвто и да е MAO инхибитор.

Paroxetine не трябва да се използва в комбинация с thioridazine, тъй като подобно на други лекарства, инхибитори на ензима CYP450 2D6, paroxetine може да доведе до увеличение на плазмената концентрация на thioridazine (виж. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). Thioridazine от своя страна може да доведе до удължаване на QTc интервала, свързано със сериозна камерна аритмия torsades de pointes и внезапна смърт.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Лечението с paroxetine трябва да започне внимателно най-малко две седмици след спиране на лечението с необратими инхибитори на MAO и най-малко 24 часа след спиране на лечението с обратими инхибитори на MAO. Увеличаването на дозата на paroxetine трябва да е постепенно до постигането на оптимален отговор (вж. 4.3. Противопоказания и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

- **Деца и подрастващи от 7 до 17 години**

Paroxetine не е показан за употреба при деца и подрастващи до 18 годишна възраст.

Клиничните изпитвания показват увеличаване на суицидното поведение (опити и мисли за самоубийство) и враждебността (главно агресия, поведение на противопоставяне и гняв). Това се наблюдава по-често при деца и подрастващи, лекувани с paroxetine, в сравнение с тези, приемали плацебо. При тези клинични изпитвания ефективността не е адекватно демонстрирана и липсват дългосрочни данни за безопасност при деца и подрастващи, отнасящи се до растежа, съзряването, познавателното и поведенческо развитие (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

- **Суициден риск и поява на суицидни идеи**

Депресията се свързва с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство. Този риск съществува докато не е постигната значителна ремисия. Тъй като е



възможно да няма подобрене през първите няколко седмици или за по-голям период след започването на лечението, пациентите трябва внимателно да се наблюдават докато настъпи подобрене. Опитът при терапия с антидепресанти показва, че суицидният риск може да се увеличи в ранните етапи на оздравяване.

Други психиатрични състояния, за които е предписан paroxetine, също могат да бъдат свързани с повишен риск от суицидно поведение. В допълнение тези състояния могат да са коморбидни с голямо депресивно разстройство. При лечение на пациенти с други психиатрични заболявания са необходими същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство.

Рискът от суицидни мисли или опити при пациенти с данни за суицидно поведение в миналото и при такива, показващи значителна степен на суицидни идеи до започване на лечението е по-голям и те трябва се наблюдават внимателно по време на лечението.

Съществува възможност за повишен риск от суицидно поведение при млади хора на възраст между 18 и 29 години. Поради тази причина младите пациенти трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението.

Данните, отнасящи се до риск от суицидно поведение при лечение на пациенти, нелекувани с paroxetine, са недостатъчни, ето защо трябва да се гарантира внимателното наблюдение на такива пациенти.

Пациентите, както и хората, които се грижат за тях трябва да бъдат внимателни относно необходимостта от наблюдаване на евентуално влошаване на състоянието и/или поява на суицидни идеи/поведение или мисли за самонараняване и да потърсят незабавно съвета на лекар при наличие на такива симптоми.

Акатизия

Употребата на paroxetine е свързвана с развитие на акатизия, която се характеризира с вътрешно чувство за безпокойство и психомоторна възбуда с невъзможност за седене или стоене на едно място. Тези симптоми обикновено се асоциират със субективен дистрес. Това по-често се наблюдава през първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които проявяват тези симптоми, увеличаването на дозата може да бъде вредно.

Серотонинов синдром / Невролептичен малигнен синдром

В редки случаи развитие на серотонинов синдром или невролептичен малигнен синдром може да настъпи във връзка с лечение с paroxetine, особено при приложението му в комбинация с други серотонинергични лекарства и/или невролептици. Тъй като тези синдроми могат да доведат до потенциално животозастрашаващи състояния, ако се появят подобни реакции (характеризирани се с група от симптоми като повишена температура, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност с възможни бързи колебания в жизнените показатели, промени в менталния статус, включващи объркване, раздразнителност, прекалена възбуда, прогресираща в делириум и кома), лечението с paroxetine трябва да бъде прекъснато и да се назначи поддържащо симптоматично лечение. Paroxetine не трябва да се използва в комбинация със серотонинови прекурсори (като L-tryptophan, oxitriptan) поради риск от възникване на серотонинов синдром (виж 4.3. Противопоказания и 4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Мания

Както при всички антидепресанти, paroxetine трябва да се използва с внимание при пациенти с анамнестични данни за мания. Лечението с paroxetine трябва да бъде прекъснато при всички пациенти, навлизащи в манийна фаза.

Бъбречно / чернодробно увреждане

Препоръчва се предпазливост при пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане (виж 4.2. Дозировка и начин на употреба).

Захарен диабет



При пациенти, страдащи от диабет, лечението със селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин би могло да промени контролирането на кръвната захар. Дозировката на инсулина и/или пероралните противодиабетни лекарства може да се нуждае от коригиране.

Епилепсия

Както и при други антидепресанти, paroxetine трябва да бъде използван с внимание при пациенти с епилепсия.

Гърчове

Общо, случаите на гърчове при пациенти, лекувани с paroxetine са по-малко от 0,1 %. Приема на лекарството трябва да бъде спряно при всеки пациент, при който се появят гърчове.

Електроконвулсивна терапия

Клиничният опит от едновременно прилагане на paroxetine с електроконвулсивна терапия е малък.

Глаукома

Както и при другите селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин, paroxetine рядко може да доведе до мидриаза и трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнестични данни за глаукома.

Кардиологични проблеми

Трябва да се спазват обичайните предпазни мерки при пациенти със сърдечно-съдови проблеми.

Хипонатриемия

Рядко е докладвано за хипонатриемия, предимно при пациенти в напреднала възраст. Трябва да се подхожда предпазливо към пациенти, изложени на риск от хипонатриемия, напр. поради съпътстващо лечение и цироза. Хипонатриемията обикновено е обратима при прекъсване на лечението с paroxetine.

Хеморагия

Съобщавано е за кървене от кожата и лигавиците, като екхимозис и пурпура, при употребата на селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин. Докладвани са и други хеморагични прояви, напр. гастроинтестинално кървене. Пациентите в напреднала възраст са изложени на повишен риск от хеморагични прояви.

Следователно, paroxetine трябва да се прилага с внимание при пациенти, лекувани едновременно със селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин и перорални антикоагуланти, лекарства, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите или други лекарства, повишаващи риска от кървене (напр. нетипичните антипсихотични лек. продукти като clozapine, фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, COX-2 инхибитори), както и при пациенти с анамнестични данни за кървене или със склонност и предразположение към кървене.

Симптоми на отнемане, наблюдавани при преустановяване на лечението с paroxetine

Симптомите на отнемане, дължащи се на преустановяване на лечението са чести, особено ако то е направено рязко (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции). В клинични проучвания нежелани реакции вследствие преустановяване на лечението с paroxetine се наблюдават при 30% от пациентите, в сравнение с 20% при плацебо. Симптомите, които се наблюдават при преустановяване на лечението не са същите както при вещества, предизвикващи пристрастяване или зависимост.



Рискът за появата на симптоми на отнемане зависи от няколко фактора: продължителност и дозировка, с която е извършвано лечението и степен на намаляване на дозата.

Съобщавани са виене на свят, сензорни смущения (включително парестезия и усещане за електричен ток), смущения в съня (включително неспокойни сънища), възбуда или безпокойство, гадене, тремор, обърканост, изпотяване, главоболие, диария, сърцебиене, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни смущения. Като цяло тези симптоми са слаби до умерени, въпреки че при някои пациенти те могат да са тежки. Обикновено се срещат през първите няколко дни от преустановяването на лечението, но има и много редки съобщения за такива симптоми при пациенти, които без да искат са пропуснали да приемат доза. Като цяло тези симптоми са самоограничаващи се и обикновено преминават до две седмици, въпреки че при някои хора те могат да продължат (2-3 месеца или повече). По тази причина, когато се преустановява лечението, се препоръчва дозата на paroxetine да бъде намалявана постепенно за период от няколко седмици или месеца съобразно нуждите на пациента (виж 4.2. Дозировка и начин на употреба – “Симптоми на отнемане при преустановяване на лечението с paroxetine”).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Серотонинергични лекарства

Както при другите селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин, едновременното прилагане със серотонинергични лекарства (MAO инхибитори, L-tryptophan, триптани, tramadol, linezolid, селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин, литий и лекарства, съдържащи жълт кантарион) може да доведе до случаи на 5-HT ефекти (серотонинов синдром: виж 4.3. Противопоказания и 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Когато тези лекарства се комбинират с paroxetine се препоръчва особено внимание и е необходим клиничен контрол.

Лекарство-метаболизиращи ензими

Метаболизмът и фармакокинетиката на paroxetine могат да се повлияят от индукцията или инхибирането на лекарство-метаболизиращи ензими.

Когато paroxetine трябва да бъде предписан съвместно с лекарство, за което е известно, че **инхибира** лекарство-метаболизиращите ензими, трябва да се използват по-ниски дози. Не е необходимо първоначално коригиране на дозата при съвместното предписване на лекарството с известен **индуктор** на лекарство-метаболизиращите ензими (напр. carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, phenytoin). Всяко последващото коригиране на дозата зависи от клиничния ефект (поносимост и ефикасност).

Procyclidine: Дневното приложение на paroxetine увеличава значително плазмените нива на procyclidine. В случай, че се наблюдава антихолинергичен ефект, дозата на procyclidine трябва да бъде намалена.

Антиконвулсанти: Едновременното приложение на paroxetine с антиконвулсанти (carbamazepine, phenytoin, sodium valproate) не оказва ефект върху фармакокинетичния/фармакодинамичния профил при пациенти с епилепсия.

CYP2D6 инхибиторно действие на paroxetine

Както при другите антидепресанти, включително и други селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин, paroxetine инхибира чернодробния цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибирането на CYP2D6 може да доведе до увеличаване на плазмените концентрации на приложени едновременно лекарства, които се метаболизират от този ензим. Те включват някои трициклични антидепресанти (напр. clomipramine, nortriptyline и desipramine), фенотиазинови невролептици (напр. perphenazine и thioridazine, виж 4.3. Противопоказания),isperidone, някои Тип 1c антиаритмични лекарства (напр. propafenone и

flecainide) и metoprolol. Не се препоръчва да се използва paroxetine в комбинация с metoprolol, когато последният е предписан за лечение на сърдечна недостатъчност, поради тесния терапевтичен индекс на metoprolol при това показание.

Алкохол

Както и при останалите психотропни лекарства, на пациентите трябва да бъде препоръчвано да избягват употребата на алкохол докато приемат paroxetine.

Перорални антикоагуланти

Между paroxetine и пероралните антикоагуланти може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Едновременната употреба на paroxetine и перорални антикоагуланти може да доведе до повишена антикоагулационна активност и хеморагичен риск. Поради тази причина paroxetine трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти, които се лекуват с перорални антикоагуланти. (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Нестероидни противовъзпалителни средства, ацетилсалицилова киселина и други лекарства, повлияващи тромбоцитната функция

Между paroxetine и нестероидните противовъзпалителни средства/ацетилсалицилова киселина може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Едновременната употреба на paroxetine и нестероидните противовъзпалителни средства/ацетилсалицилова киселина може да доведе до повишен хеморагичен риск. (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина едновременно с перорални антикоагуланти, с лекарства повлияващи тромбоцитната функция или увеличаващи риска от кървене (напр. нетипични антипсихотични продукти като clozapine, фенотиазини, повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, COX-2 инхибитори). Необходимо е и повишено внимание при пациенти с анамнестични данни за нарушения в кръвосъсирването или със склонност и предразположение към кървене.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Данните от скорошни епидемиологични проучвания за изхода на бременността след прием на антидепресанти от майките по време на първия триместър предполагат възможно повишаване на риска за вродени малформации, свързани с употребата на paroxetine.

По време на бременност paroxetine може да се използва само при изрично предписание. Жените, планиращи бременност както и тези, забременявали по време на лечението, трябва да бъдат насочени към консултация с техния лекар. Рязкото спиране на лечението по време на бременност трябва да бъде избягвано (виж 4.2 Дозировка и начин на употреба - Симптоми на отнемане, наблюдавани при преустановяване на лечението с paroxetine).

Новородените трябва да се наблюдават ако майката е продължила терапията с paroxetine в последните стадии на бременността, особено в третия триместър.

При употреба на paroxetine в последните стадии на бременността, у новороденото могат да се появят следните симптоми: респираторен дистрес, цианоза, апнея, припадъци, непостоянна температура, затруднения в храненето, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, уплаха, раздразнителност, летаргичност, постоянно плачене, сънливост и трудности при заспиването. Тези симптоми биха могли да се дължат на серотонинергични ефекти или на симптоми на отнемането. В повечето случаи се съобщава, че усложненията са се появили веднага или скоро (<24 часа) след раждането.



Изследванията при животни показват репродуктивна токсичност, но не свидетелстват за директни вредни въздействия върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или следродовото развитие (виж 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Кърмене

Малко количество рагохетине се екскретира в кърмата. В публикувани проучвания серумната концентрация при кърмени деца е била недоловима ($< 2 \text{ ng/ml}$) или много ниска ($< 4 \text{ ng/ml}$). При тези деца не са наблюдавани признаци на ефектите на лекарството. Въпреки това рагохетине не трябва да се употребява по време на кърмене, освен ако очакваната полза за майката оправдава възможния риск за детето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клиничният опит показва, че терапията с рагохетине не е свързана с увреждане на познавателните и психомоторни функции. Въпреки това, както при всички психоактивни лекарства, пациентите трябва да бъдат внимателни относно способността си да шофират и да работят с машини.

Макар че рагохетине не засилва отслабването на умствените и двигателните способности, причинено от алкохола, едновременната употреба на рагохетине с алкохол не е препоръчителна.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Някои от изброените по-долу нежелани лекарствени реакции могат да намаляват по интензитет и честота с продължаването на терапията и обикновено не налагат прекратяването ѝ. Нежеланите лекарствени реакции са посочени според класификацията система-орган и честотата им. Честотата е дефинирана като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително и изолирани случаи.

Нарушения в кръвта и лимфната система

Не чести: неестествено кървене, предимно от кожата и лигавиците (най-често екхимоза).

Много редки: тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Много редки: алергични реакции (включително уртикария и ангиоедем).

Ендокринни нарушения

Много редки: синдром на неправилната секреция на антидиуретичен хормон.

Нарушения в метаболизма и храненето

Чести: намален апетит.

Редки: хипонатриемия.

Хипонатриемията е наблюдавана главно при пациенти в напреднала възраст и понякога се дължи на синдрома на неправилната секреция на антидиуретичен хормон.

Психиатрични разстройства

Чести: сънливост, безсъние.

Не чести: обърканост, халюцинации.

Редки: маниакални реакции, възбуда, тревожност, деперсонализация, панически атаки, акатизия (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Тези симптоми могат да се дължат на основното заболяване.

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, тремор.



Не чести: екстрапирамидни нарушения.

Редки: гърчове.

Много редки: серотонинов синдром (симптомите могат да включват възбуда, обърканост, диафореза, халопинации, хиперрефлексия, миоклонус, потръпване, тахикардия и тремор).

Съобщенията за екстрапирамидни нарушения, включително орофациална дистония, са получени за пациенти с предшестващи двигателни нарушения или при такива, които са приемали невroleптици.

Очни нарушения

Чести: замъглено виждане.

Много редки: остра глаукома.

Сърдечни нарушения

Не чести: синусова тахикардия.

Редки: брадикардия.

Съдови нарушения

Не чести: преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане.

Преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане е докладвано след лечение с ragoxetine, най-често при пациенти с предшестваща хипертония или тревожност.

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: прозяване.

Гастроинтестинални нарушения

Много чести: гадене.

Чести: запек, диария, сухота в устата.

Много редки: гастроинтестинално кървене.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: повишаване на нивата на чернодробните ензими.

Много редки: чернодробни реакции (като хепатит, понякога свързан с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност).

Съобщавани са случаи на повишаване на нивата на чернодробните ензими.

Постмаркетинговите съобщения за чернодробни реакции (като хепатит, понякога свързан с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност) са получавани също много рядко.

Трябва да бъде обмислено преустановяване на приема на ragoxetine, ако се наблюдава продължително повишаване на резултатите от изследванията на чернодробните функции.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: изпотяване.

Не чести: кожни обриви, пруритус.

Много редки: фоточувствителни реакции.

Бъбречни и пикочни нарушения

Не чести: задръжка на урина.

Нарушения на репродуктивната система и гърдите:

Много чести: сексуална дисфункция.

Редки: хиперпролактинемия/галакторея.

Много редки: приапизъм.

Мускулно-скелетни нарушения

Редки: артралгия, миалгия.

Общи нарушения и проблеми в мястото на приложение



Чести: астения, увеличаване на телесното тегло.
Много редки: периферен оток.

СИМПТОМИ НА ОТНЕМАНЕ, НАБЛЮДАВАНИ ПРИ ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С PAROXETINE

Чести: виене на свят, сетивни нарушения, нарушения на съня, тревожност, главоболие.

Не чести: възбуда, гадене, тремор, объркване, изпотяване, емоционална нестабилност, зрителни смущения, палпитации, диария, раздразнителност.

Преустановяването на приема на paroxetine (особено, когато това става рязко) обикновено води до симптоми на отнемане. Докладвани са случаи на виене на свят, сетивни нарушения (включително парестезии и усещане за електрически ток), нарушения на съня (включително неспокойни сънища), възбуда или безпокойство, гадене, тремор, объркване, изпотяване, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни смущения. В повечето случаи тези реакции са леки до умерени и са самоограничаващи се, но при някои пациенти те биха могли да бъдат тежки и/или продължителни. Следователно, когато лечението с paroxetine вече не е необходимо, се препоръчва постепенно прекъсване на терапията с намаляване на дозата (виж 4.2. Дозировка и начин на употреба и 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, УСТАНОВЕНИ ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

При краткосрочни клинични изпитвания (до 10-12 седмици), проведени при деца и юноши, са били наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции при пациентите, лекувани с paroxetine, с честота поне 2% и в поне два пъти по-висока степен в сравнение с приемалите плацебо: увеличаване на суицидно свързаното поведение (включително суицидни опити и суицидни мисли), поведение на самонараняване и повишена враждебност. Суицидните мисли и суицидните опити са били наблюдавани главно при клиничните изпитвания с юноши с голямо депресивно разстройство. Повишена враждебност се появява особено при деца с обсеивно-компулсивно разстройство и по-специално при деца под 12 години. Допълнителни нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по-често при лекуваните с paroxetine в сравнение с приемалите плацебо, са: понижен апетит, тремор, изпотяване, хиперкинезия, възбуда, емоционална лабилност (вкл. плач и колебания в настроението).

При изпитванията, проведени в режим на постепенно повишаване на дозата, докладваните симптоми по време на фазата на постепенно повишаване на дозата или при преустановяване на лечението с paroxetine, с честота поне 2% от пациентите и проявили се в поне два пъти по-висока степен в сравнение с приемалите плацебо са следните: емоционална лабилност (вкл. плач, колебания в настроението, самонараняване, суицидни мисли и опити), нервност, виене на свят, гадене и коремна болка (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

Наличните данни за предозиране с paroxetine показват широкия диапазон на безопасност на лекарството.

Опитът при предозиране с paroxetine е показал, че в допълнение на симптомите, споменати в 4.8. "Нежелани лекарствени реакции", са били съобщавани и ~~повръщане~~, разширение на зениците, повишена температура, промени в кръвното налягане, главоболие, неволеви мускулни контракции, възбуда, тревожност и тахикардия.

Обикновено пациентите се възстановяват напълно, без сериозни последици, дори при дози до 2000 mg paroxetine, приет самостоятелно. Рядко са били съобщавани случаи на кома



или промени в ЕКГ и много рядко на фатален изход, но обикновено тези случаи са наблюдавани при приемане на парoxetine с други психотропни лекарства, с или без алкохол.

Лечение

Не е известен специфичен антидот.

Лечението трябва да включва общите мерки, използвани за овладяване на предозирането, с който и да е антидепресант. Когато е подходящо, стомахът трябва да бъде изпразнен или чрез предизвикване на повръщане, или чрез стомашна промивка, или и двете. След изпразването, могат да бъдат приложени 20 до 30 g активен въглен на всеки 4 до 6 часа през първите 24 часа след приема на лекарството. Препоръчително е прилагането на поддържащи грижи с често проследяване на жизнените функции и внимателно наблюдение.

5. Фармакологични данни

Фармакотерапевтична група: Антидепресанти - селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин. АТС код: N06AB05

5.1. Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие

Paroxetine е мощен и селективен инхибитор на поемането на 5-хидрокситриптами (5-НТ, серотонин) и неговото антидепресивно действие и ефикасност при лечение на обесивно-компулсивно разстройство, социално тревожно разстройство/социална фобия, генерализирана тревожност, посттравматично стресово разстройство и паническо разстройство се смята за свързано със специфичното блокиране на поемането на 5-НТ от мозъчните неврони.

Paroxetine не е химически подобен на трицикличните, четирицикличните или другите съществуващи антидепресанти.

Paroxetine има слаб афинитет към мускарин холинергичните рецептори и изпитванията с животни са показали само слаби антихолинергични свойства.

Във връзка с това селективно действие, *in vitro* проучванията са показали, че за разлика от трицикличните антидепресанти, paroxetine има малък афинитет към алфа1-, алфа2- и бета-адренорецепторите, допамин (D2), 5-НТ1 подобни, 5-НТ2 и хистамин (H1) рецепторите. Тази липса на взаимодействие с пост-синаптичните рецептори *in vitro* е потвърдена от *in vivo* изпитвания, които показват липса на депресивни ефекти върху ЦНС и на хипотензивни свойства.

Фармакодинамични ефекти

Paroxetine не уврежда психомоторната функция и не потенцира депресивните ефекти на етанола.

Както и при другите селективни инхибитори на обратното поемане на 5-НТ, paroxetine причинява симптоми на свръх 5-НТ рецепторна стимулация, когато е даван на животни, предварително приели моноаминоксидазни (MAO) инхибитори или триптофан.

Поведенческите и ЕЕГ изследвания показват, че paroxetine е слабо активиращ при дози, обикновено над тези, необходими за инхибиране на поемането на 5-НТ. Активиращите свойства по природа не са "амфетаминоподобни".

Проучванията при животни показват, че paroxetine е добре поносим по отношение на сърдечно-съдовата система.

Paroxetine не води до клиничнозначими промени в кръвното налягане, сърдечната честота и ЕКГ след приемане от здрави лица.

Проучванията показват, че за разлика от антидепресантите, които инхибират поемането на норадреналин, paroxetine притежава много по-малка склонност към инхибиране на антихипертензивните ефекти на гванетидина.



При лечение на депресивни разстройства, paroxetine показва ефикасност, сравнима с тази на стандартните антидепресанти.

Съществуват също някои доказателства, според които paroxetine може да има терапевтичен ефект при пациенти, които не са получили подобрение след стандартна терапия.

Paroxetine, приложен сутрин, не оказва отрицателно влияние нито върху качеството, нито върху продължителността на съня. Нещо повече, пациентите вероятно спят по-добре при повлияване от терапията с paroxetine.

Дозов отговор

При изпитванията с фиксирана доза се установява наличието на хоризонтална крива на дозовия отговор, което не дава преимущество по отношение ефикасността при използване на дози, по-високи от препоръчителните. Все пак съществуват някои клинични данни, навеждащи на мисълта, че повишаването на дозата би могло да бъде полезно за някои пациенти.

Дългосрочна ефикасност

Дългосрочната ефикасност на paroxetine при лечение на депресия е доказана чрез 52-седмично поддържащо проучване за превенция на повторното заболяване (релапс): 12% от пациентите, получаващи paroxetine (20-40mg дневно) са имали релапс, срещу 28% от пациентите, приемащи плацебо.

Дългосрочната ефикасност на paroxetine при лечение на obsесивно-компулсивно разстройство е проучена чрез три 24-седмични поддържащи изпитвания за превенция на релапса. Едно от трите изпитвания постига значителна разлика в съотношението на релапсите при лекуваните с paroxetine (38%) в сравнение с пациентите, получавали плацебо (59%).

Дългосрочната ефикасност на paroxetine при лечение на паническо разстройство е демонстрирана чрез 24-седмично поддържащо изпитване за превенция на релапса: 5% от пациентите, получаващи paroxetine (10-40mg дневно) са имали релапс, срещу 30% от пациентите, приемащи плацебо. Това е подкрепено от 36-седмично поддържащо проучване.

Дългосрочната ефикасност на paroxetine при лечение на социално тревожно разстройство, генерализирана тревожност и посттравматично стресово разстройство не е достатъчно доказана.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Paroxetine се резорбира добре след перорално дозиране и претърпява метаболизъм при първо преминаване през черния дроб. Поради метаболизма на първо преминаване, количеството paroxetine, намиращо се в системното кръвообращение е по-малко от това, резорбирано от гастро-интестиналния тракт. Частично насищане от ефекта на първо преминаване и намаленото плазмено очистване се наблюдава при увеличаване натоварването на организма с по-висока единична доза или при многократно дозиране. Това води до диспропорционални увеличения на плазмените концентрации на paroxetine и отгук фармакокинетичните параметри са непостоянни, водещи до нелинейна кинетика. Нелинейността, обаче, обикновено е малка и е ограничена само при случаите с лица, които постигат ниски плазмени нива при ниски дози.

Стабилните системни нива се постигат след 7-14 дни от началото на лечението и фармакокинетиката не се променя по време на продължителна терапия.

Разпределение

Paroxetine е широко разпространен в тъканите и фармакокинетичните изчисления показват, че в тялото само 1 % от paroxetine се намира в плазмата.

Приблизително 95 % от paroxetine, намиращ се в плазмата, при терапевтични концентрации, е свързан с протеини.



Не е установена връзка между плазмените концентрации на paroxetine и клиничния ефект (нежелани реакции и ефикасност).

Преминаването в майчиното мляко при хора и в плода на лабораторните животни е в малки количества.

Метаболизъм

Първичните метаболити на paroxetine са полярни и свързани продукти на оксидацията и метилирането и лесно се екскретират. Във връзка с тяхната относителна липса на фармакологична активност, е малко вероятно те да допринасят за терапевтичните ефекти на paroxetine.

Метаболизмът не повлиява селективното действие на paroxetine върху поемането на 5-НТ от невроните.

Елиминиране

Непромененият paroxetine, отделящ се в урината в общия случай е по-малко от 2 % от дозата, докато количеството на метаболитите е около 64 % от дозата. Около 36 % от дозата се отделя с фекалиите, вероятно чрез жлъчката, от които непромененият paroxetine представлява по-малко от 1 % от дозата. Така paroxetine се елиминира почти напълно чрез метаболизъм.

Метаболитната екскреция е двуфазна, като първоначално е резултат от метаболизма при първо преминаване през черния дроб и последващо контролирана от системното елиминиране на paroxetine.

Полуживотът варира, но обикновено е около 1 ден.

Специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст и такива с бъбречни/чернодробни нарушения

Увеличаване на плазмените концентрации на paroxetine се наблюдава при лица в напреднала възраст и при лица с тежки бъбречни или чернодробни нарушения, но границите на плазмените концентрации са в нормите на тези при здрави възрастни лица.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проведени са токсикологични проучвания с маймуни резус и бели плъхове. И при двата вида метаболитният път е подобен на този, описан при хора. Както се очаква по отношение на липофилните амини, включително трицикличните антидепресанти, при плъховете е била установена фосфолипидоза. Фосфолипидоза не е била наблюдавана при проучванията с примати в продължение на една година, при дози, 6 пъти по-високи от препоръчаните граници на клиничните дози.

Карциногенеза: При двегодишни изследвания, проведени с мишки и плъхове, paroxetine не е показал туморогенен ефект.

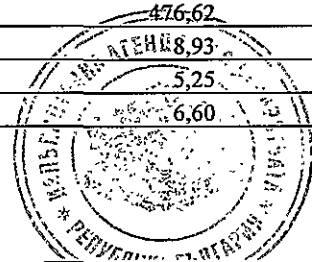
Генотоксичност: Не е била наблюдавана генотоксичност при изследвания с *in vitro* и *in vivo* тестове.

Изпитванията за репродуктивна токсичност при плъхове са показали, че paroxetine повлиява мъжката и женска фертилност. При плъхове е била наблюдавана повишена смъртност и забавяне процеса на осификация при новородените. Последните ефекти вероятно са свързани с токсичността при майката и не се отчитат за пряк ефект върху плода/новороденото.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощно вещество	Количество в таблетка от 20 mg (mg/tab)	Количество в таблетка от 30 mg (mg/tab)
Dibasic calcium phosphate (dihydrate)	317,75	476,62
Sodium Starch Glycollate	5,95	8,93
Magnesium Stearate	3,50	5,25
Hydroxypropyl methylcellulose	4,20	6,60



Titanium Dioxide (EEC No.171)	2,20	2,50
Polyethylene glycol (Macrogolum) 400	0,60	0,80
Polysorbate 80	0,10	0,10
Indigo Carmine (EEC No132) aluminium lake**	-	0,50

** намира се само във филмираните таблетки от 30 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни несъвместимости на seroXAT таблетки.

Таблетките трябва да бъдат глътнати цели, а не да се дъвчат.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на сухо място при температура, не по-висока от 30°C.

6.5. Данни за опаковката

SeroXAT таблетки са опаковани в PVC/PVdC блистери, запечатани с алуминиево фолио. Количеството в една опаковка е 30 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специфични препоръки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

SmithKline Beecham plc,
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

SEROXAT tabl.film 20 mg – № 2000 0014
SEROXAT tabl.film 30 mg – № 2000 0035

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

Първа регистрация в България: 05.10.1993 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Август 2005 г.

(Revised Opinion EMEA/H/A-31/558 - Final Decision adopted on the 29/03/05 + pregnancy variation 09-2005)

