

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА ХЕТАНОР

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ ХЕТАНОР

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в 1 таблетка: Paroxetine hydrochloride, екв. на Paroxetine
20 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 ПОКАЗАНИЯ

- Лечение на всички видове депресия, включително реактивна и тежка депресия и депресия, придружена с тревожност, както и за предотвратяване на рецидив и релапс;
- Лечение на обесивно-компулсивно разстройство и за предотвратяване на рецидив на обесивно-компулсивно разстройство;
- Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия, както и за предотвратяване на рецидив от паническо разстройство;
- Лечение на социално тревожно разстройство/социална фобия, както и за предотвратяване на рецидиви;
- Лечение на генерализирана тревожност и предотвратяване на рецидиви;
- Лечение на посттравматично стресово разстройство.

4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Депресия

Препоръчаната доза е 20 mg еднократно дневно, като пълният антидепресивен ефект може да не настъпи веднага. Ако се налагат промени в дозата, тя трябва да се увеличава с по 10 mg най-малко през двуседмичен интервал до достигане на 50 mg дневно, в зависимост от отговора на пациента.

Както и при всички антидепресанти, дозировката трябва да се преразглежда и коригира, ако е необходимо на 2-3 седмици от началото на лечението, а след това – според клиничната преценка.

Xetanor може да има терапевтичен ефект при пациенти, които не са получили подобрене след стандартна антидепресивна терапия. Подобренето на пациентите започва след една седмица и е продуктът е ефективен за подобряването на състоянието на депресия и склонност е самоубийство през първите няколко седмици от терапията.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-8821/09.04.04

652/09.03.04 *Мислав*



Приложен сутрин не оказва отрицателно влияние върху качеството и продължителността на съня. Не са наблюдавани допълнителни нежелани реакции при комбинирана терапия с краткодействащи хипнотици и с антидепресанти.

Обсесивно-компулсивно разстройство

Препоръчваната доза е 40 mg дневно с начална доза 20 mg. Ако се налага промяна в дозата, тя трябва да се прави стъпаловидно с повишаване от 10 mg най-малко през едноседмичен интервал. Максималната доза не трябва да надвишава 60 mg дневно. Xetanog е ефективен за предотвратяване на рецидив в продължение на една година.

Паническо разстройство

Препоръчваната доза е 40 mg дневно с начална доза 10 mg. Повишаването на дозата се извършва постепенно с по 10 mg на две седмици до достигане на максималната доза от 50 mg дневно.

За да се предотврати влошаването на симптомите, характерно за ранния стадий на лечението се препоръчва ниска първоначална доза.

Комбинирането на Xetanog и конгитивно-поведенческа терапия показва значително по-голяма ефективност в сравнение с приложението единствено на конгитивно-поведенческа терапия.

Социална фобия

Препоръчваната доза е 20 mg дневно. При необходимост повишаване на дозата се извършва с 10 mg до максимална дневна доза 50 mg.

Състояния на генерализирана тревожност

Препоръчваната доза е 20 mg дневно, когато няма подобрение дозата се увеличава с 10 mg до достигане на максимална дневна доза – 50 mg.

Посттравматични стресови състояния

Препоръчваната доза е 20 mg дневно. При необходимост повишаване на дозата се извършва с 10 mg до максимална дневна доза 50 mg.

Начин на прием

Препоръчително е продуктът да се приема сутрин на гладно, заедно с храната. Таблетката трябва да се глътне, а не да се дъвче.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението е по преценка на лекаря, но то трябва да е достатъчно дълго, за да се осигури отзвучаване на симптомите. При депресия то е няколко месеца, а при обсесивно-компулсивно разстройство и паническо разстройство може да продължи и повече.

Пациенти в напреднала възраст / над 60 години/

Наблюдава се увеличаване на плазмените нива, но концентрациите съвпадат с тези при по-млади пациенти. Може да се започне с доза като тази при по-млади пациенти и да се увеличи до 40 mg дневно.

Деца

Няма данни за ефективност и сигурност на продукта при пациенти под 18 годишна възраст, поради което той не се прилага.



Пациенти с бъбречна и чернодробна инсуфициенция

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min) или тежка чернодробна недостатъчност може да се наблюдава висока концентрация на продукта в плазмата. В тези случаи трябва да се прилагат по-ниски дози.

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;
- Едновременно лечение с MAO-инхибитори или до две седмици след спиране на терапията с Xetanor.
- Едновременно приложение с тиоридазин, поради риск от повишаване на плазмените му нива, а оттам и удължаване на QT-интервала, камерна аритмия тип torsades de pointes и внезапна смърт.

4.4 СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПРИ УПОТРЕБА

Xetanor не се прилага едновременно с MAO-инхибитори поради риск от сериозни реакции като хипертермия, ригидност, миоклонус, промени на менталния статус, малигнен невролептичен синдром. Ако се налага прилагане на MAO-инхибитори то трябва да стане най-малко две седмици след прекратяване лечението с продукта.

По време на лечението може да настъпи активиране на манийни и хипоманийни състояния. Както всички антидепресанти, Xetanor трябва да се прилага с внимание при пациенти с мания в анамнезата.

Xetanor не трябва да се употребява в комбинация със серотонинови прекурсори (L-триптофан, окситриптан) поради риск от серотонинов синдром. При някои пациенти той може да бъде животозастрашаващ и да наложи спиране на лечението.

Риск от суициди при пациенти с депресия съществува в началото на лечението до настъпване на клиничното подобрене. Необходимо е наблюдение на рисковите пациенти в началото на лечението. Продуктът трябва да се предписва в малки количества с оглед намаляване рисковете от предозиране.

Прекратяване на лечението води до прояви като обърканост, парестезии, нарушения на съня, главоболие, гадене, тревожност и изпотяване. Трябва да се избягва внезапното спиране на лечението.

Продуктът се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за епилепсия и гърчове. В случай, че настъпят такива лечението се прекратява незабавно. Няма достатъчно натрупан опит за едновременно приложение на продукта с електроконвулсивна терапия.

В редки случаи при пациенти в напреднала възраст или при лечение с диуретици може да настъпи обратима хипонатриемия.



Хетаног не се препоръчва при пациенти с подозрение за миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия. Продуктът не повлиява стойностите на кръвното налягане и сърдечната честота, както и не води до значими електрокардиографски промени.

Както и при другите селективни инхибитори на поемане на серотонин, Хетаног може да доведе до мидриаза и трябва да се прилага с внимание при пациенти с глаукома.

Наблюдава се висока плазмена концентрация на продукта при пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <30 ml/min) или увредена чернодробна функция.

По време на лечението трябва да се избягва употребата на алкохол.

Има съобщения за кървене от кожата и лигавиците след лечение с продукта. Той трябва да се прилага с внимание при пациенти, лекувани едновременно с лекарства, повишаващи риска от кървене и при пациенти с известна склонност или предразположение към кървене.

4.4 ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Абсорбцията и фармакокинетиката на продукта не се повлияват съществено от храна, антиациди, пропранолол.

Забранени комбинации

- С неселективни MAO-инхибитори; ако се налага приложението им, интервалът между двете терапии трябва да е най-малко 2 седмици.

Непрепоръчвани комбинации

- Едновременно приложение с А- или В-селективни MAO-инхибитори не трябва да се допуска, освен под строг контрол и ако няма друга възможност. Комбинация с декстрометорфан трябва да се избягва поради риск от серотонинов синдром, тъй като той потиска захващането на серотонина.

Други комбинации

- Инхибиторите на обратното захващане на серотонина (SSRIs) могат да доведат до кървене поради потискане на обратното захващане в тромбоцитите. Това налага повишено внимание и наблюдение за ранно кървене, избягване на комбинации с антикоагуланти и други продукти, които могат да повлияят тромбоцитната функция (нестероидни противовъзпалителни средства, ацетилсалицилова киселина, тиклопидин, дипиридамол). Продуктът се прилага с повишено внимание едновременно с уорфарин.
- Прилагане на комбинацията между Хетаног и продукти, които се метаболизират от цитохром 450 изоензим IID6 (нортриптилин, имипрамин, флуоксетин, фенотиазини, пропафенон) или го инхибират (хинидин, пропафенон, флекаинид) трябва да се извършва с повишено внимание.
- Метаболизмът на продукта може да бъде повлиян от едновременното приемане с продукти, повлияващи чернодробния метаболизъм



(циметидин, фенобарбитал, фенитоин), което да доведе до увеличаване на бионаличността на Xetanor.

- Едновременно прилагане със суматриптан изисква наблюдение на пациента поради риск от обща слабост и хиперрефлексия.
- При едновременно прилагане на Xetanor с триптофан могат да се наблюдават главоболие, гадене, изпотяване и обърканост.
- С внимание се прилагат и комбинации между продукта и трициклични антидепресанти.
- Едновременното прилагане на продукта с литий трябва да се извършва под наблюдение.
- Комбинирано прилагане на Xetanor с дигоксин води до намаляване на плазмената концентрация на дигоксин.
- Дневното приложение на Xetanor увеличава значително плазмените нива на проциклидин. При наблюдаване на антихолинергичен ефект дозата трябва да се намали.
- Едновременното приложение с антиконвулсанти (карбамазепин, фенитоин, натриев валпроат) не оказва ефект върху фармакокинетичния/фармакодинамичния профил при пациенти с епилепсия.
- Едновременно прилагане на Xetanor и терфенадин не повлиява фармакокинетиката на терфенадин.

Xetanor се свързва във висока степен с плазмените протеини и при комбинирано лечение с друг продукт с висока степен на свързване може да се повиши свободната концентрация на този продукт и да се наблюдава повишена честота на нежеланите реакции.

4.6 БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Xetanor не се прилага по време на бременност, с изключение на случаите когато това е абсолютна необходимост.

Продуктът се излъчва в майчиното мляко, поради което прилагането му в периода на кърменето се извършва след преценка полза/риск.

4.7 ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Въпреки че контролни изследвания не показват повлияване на психомоторната дейност, пациентите трябва да бъдат предупредени, че не трябва да шофират и работят с машини докато не се уверят, че продуктът не оказва влияние върху тези дейности.

4.8 НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Чести (>1%)

- Гастроинтестинални – гадене, диария, сухота в устата, повръщане, запек, флатуленция;
- От страна на ЦНС – сомнолентност, тремор, ажитираност, световъртеж,



- Кардиоваскуларни – палпитации, хипертенсия, синкоп, тахикардия;
- Метаболитни – увеличаване или отслабване на телло;

По-рядко могат да се срещнат остра глаукома, задържане на урина, периферни отоци, синусова тахикардия, тромбоцитопения, серотонергичен синдром (възбуда, обърканост, изпотяване, хиперрефлексия, миоклонус, тремор), хиперпролактинемия/галакторея и хипонатриемия (при лица над 60 години), което може да се дължи на нарушения в секрецията на антидиуретичния хормон.

Много рядко се съобщават алергични реакции, както и чернодробни нарушения – повишени чернодробни ензими и жълтеница.

Рядко се съобщава и за кървене от кожата и лигавиците (екхимоза).

Рядко са докладвани манийни епизоди, замъгляване на зрението, екстрапирамидни нарушения, особено при пациенти със скрити двигателни нарушения или такива на невролептична терапия.

Прекратяването на лечението може да доведе до виене на свят, сетивни нарушения, нарушения на съня, възбуденост или тревожност, гадене и потене.

Както и при другите инхибитори на селективното обратно захващане на серотонин се съобщава за преходни повишавания и понижавания на кръвното налягане, обикновено при пациенти със съществуваща хипертония или тревожност. Рядко са докладвани обърканост, гърчове и фоточувствителност.

4.9 ПРЕДОЗИРАНЕ

Симптоми – гадене, повръщане, седация, обърканост, изпотяване, зачервяване на лицето. Наблюдавана е кома с гърчове.

Лечение – осигуряват се свободни въздухоносни пътища, кислород, вентилация. Наблюдават се сърдечния ритъм и жизнените показатели. Прилага се поддържащо и симптоматично лечение. Наблюдавано е пълно възстановяване дори при дози от 2000 mg.

Стомашен лаваж може да се приложи само при данни за скорошно поглъщане на продукта. Може да се приложи активен въглен. Поради свързането с плазмените протеини прилагането на форсирана диуреза, диализа, хемоперфузия не играят голяма роля в лечението. Няма познати специфични антидоти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код N06A B05

Антидепресивният ефект на Paroxetine се обяснява със серотонинергичното действие върху ЦНС, което е резултат от потискането на невронното обратно захващане на серотонина. Не е химически подобен на трицикличните, четирицикличните или другите антидепресанти.



Изследвания с подходящи дози показват, че продуктът потиска обратното захващане на серотонина от човешките тромбоцити. Изследвания *in vitro* върху опитни животни доказват, че Paroxetine е силен и високо селективен инхибитор на невронното обратно захващане на серотонина и има слаб ефект върху обратното захващане на норепинефрина и допамина от невроните. Продуктът има слаб афинитет към мускариновите, алфа 1, алфа 2, бета-адренергични, допаминови и хистаминови (H1 и H2) рецептори. Антагонизъмът на мускариновите, хистаминергични и алфа 1 – адренергични рецептори се свързва с антихолинергичните, седативни и кардиоваскуларни ефекти в полза на други психотропни лекарства. Главните метаболити на продукта са практически неактивни.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Paroxetine HCl се резорбира напълно след перорален прием. В изследване на 15 мъже, получили 30 mg от продукта дневно в продължение на 30 дни, steady-state се постига за около 10 дни при по-голяма част от пациентите, макар че при отделни пациенти това може да продължи и по-дълго. Главните стойности на C_{max} , T_{max} , C_{min} , and $T_{1/2}$ са 61,7 ng/ml (CV 45%), 5.2 ч (CV 10%), 30.7 ng/ml (CV 67%) и 21.0 ч (CV 32%) съответно. Steady-state стойностите на C_{max} and C_{min} са около 6 и 14 пъти от предвидените при еднократна доза. Steady-state, базирано на AUC_{0-24} е около 8 пъти по-високо от предполагаемите данни при еднократен прием. Натрупването се обяснява с факта, че един от ензимите, които метаболизират Paroxetine се насища веднага.

Paroxetine се разпределя в човешкото тяло, включително и ЦНС като само 1% остава в плазмата.

Около 95% от Paroxetine се свързва с плазмените протеини. Не повлиява плазменото свързване на фенитоин и уорфарин *in vitro*.

Бъбречни и чернодробни заболявания

При пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане плазмената концентрация на продукта е по-висока. Плазмената концентрация при креатининов клирънс под 30 ml/min е около 4 пъти по-висока отколкото при здрави доброволци. Пациенти с креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min и пациенти с функционално увреждане на черния дроб също високи плазмени нива (AUC , C_{max}). По тази причина началната доза при такива пациенти трябва да бъде редуцирана или приложена през удължени интервали.

Пациенти в напреднала възраст

В изследване с многократно приемане на продукта при пациенти в напреднала възраст в дози от 20, 30 и 40 mg, C_{min} концентрациите са около 70% до 80% по-високи от тези при по-млади пациенти. Дозата при възрастни пациенти трябва да се редуцира.

5.3 ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Двегодишно проучване у опитни животни (мишки и плъхове) с 3 пъти по-високи от препоръчаната човешка доза показва



ретикулоцитетни и лимфоретикуларни саркоми у плъхове. У женските животни това не се наблюдава. Въпреки че има дозова зависимост на броя на заболелите животни, не се открива лекарствено-зависима връзка с туморите у гризачите.

Не е доказан генотоксичен ефект на Paroxetine.

Изследвания на репродуктивността на плъхове в доза 15 mg/kg/дневно, която е 2,9 пъти препоръчаната човешка доза при депресия показват необратимо увреждане на репродуктивната функция след прилагане на продукта в продължение на 2 до 52 седмици.

Проучвания върху бременни опитни животни по време на органогенеза с дози до 50 mg/kg дневно (плъхове) и 6 mg/kg дневно (зайци) не показват тератогенен ефект. При бременни жени не са правени проучвания поради което продуктът може да се прилага по време на бременността само при строга преценка полза/риск.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Magnesium stearate

Sodium starch glycolate

Mannitol DC

Cellulose microcristalline

Състав на филмовото покритие

5% Eudragit in Ethanol

Polymethacrylate (Eudragit E 100)

Ethanol

Opadry AMB white (in water solution)

Polyvinyl alcohol-part. hydrolyzed

Titanium dioxide (E 171)

Talc

Lecitin soya (E 322)

Xanthan gum (E 415)

Water, purified

6.2 ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Няма

6.3 СРОК НА ГОДНОСТ

3 (три) години

6.4 СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Няма специални условия на съхранение.



6.5 ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Хетанол филм таблетки 20 mg по 10 в блистер А1/А1
По 3 блистера в опаковка

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Балканфарма-Холдинг АД
бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2
София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ****10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Май, 2003 год.

