

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Paroksetin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete

Paroksetin PharmaS 30 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg ili 30 mg paroksetina u obliku paroksetinklorid hemihidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 filmom obložena tableta od 20 mg sadrži 10,00 mg laktoze hidrata

1 filmom obložena tableta od 30 mg sadrži 15,00 mg laktoze hidrata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

*Paroksetin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete*

Bijele do skoro bijele filmom obložene tablete, bikonveksne, oblika kapsule, s utisnutom oznakom „56“ na jednoj strani i oznakom „C“ te dubokom razdjelnom crtom na drugoj strani. Tableta se može razdijeliti na dvije jednake doze.

*Paroksetin PharmaS 30 mg filmom obložene tablete*

Plave filmom obložene tablete, bikonveksne, oblika kapsule, s utisnutom oznakom „F“ na jednoj strani i oznakom „12“ na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje:

- velikih depresivnih epizoda,
- opsesivno-kompulzivnog poremećaja,
- paničnog poremećaja sa 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 u bolesnika obično nastupa nakon tjedan dana, ali može postati vidljivo tek od drugog tjedna liječenja.

Kao i kod svih ostalih antidepresiva, učinak doze treba pratiti i, ako je nužno, dozu prilagoditi unutar 3 do 4 tjedna od početka liječenja, a potom dalje prilagođavati kada se to ocijeni klinički opravdanim. Bolesnicima koji ne postižu odgovarajući terapijski odgovor primjenom 20 mg paroksetina dnevno, doza se može postupno povećavati za po 10 mg, do najviše 50 mg paroksetina dnevno, ovisno o bolesnikovu odgovoru.

Bolesnici s depresijom trebaju lijek uzimati dovoljno dugo, najmanje 6 mjeseci, kako bi se osiguralo da su simptomi prošli.

#### Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP)

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

Bolesnici s OKP-om trebaju lijek uzimati dovoljno dugo, kako bi se osiguralo da su simptomi prošli. To razdoblje može iznositi nekoliko mjeseci, pa i dulje (vidjeti dio 5.1.)

#### Panični poremećaj

Preporučena doza je 40 mg paroksetina dnevno. Liječenje paničnih poremećaja treba započeti dozom od 10 mg dnevno. Doza se ovisno o učinku liječenja postupno povećava do preporučene dnevne doze od 40 mg. Liječenje se započinje malim dozama kako bi se smanjila mogućnost pogoršanja simptoma panike, što se najčešće događa na početku liječenja. Ako je nakon nekoliko tjedana učinak lijeka nedostatan, dozu treba postupno povećavati do najveće dopuštene dnevne doze od 60 mg.

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 pri preporučenoj dozi klinički odgovor bude nedostatan i nakon nekoliko tjedana, u nekih se bolesnika može pokazati korisnim dozu postupno povećavati za po 10 mg, do najviše 50 mg paroksetina dnevno. Dugotrajnu primjenu lijeka potrebno je redovito evaluirati (vidjeti dio 5.1.)

#### Generalizirani anksiozni poremećaj

Preporučena doza je 20 mg paroksetina dnevno. Ako pri preporučenoj dozi klinički odgovor bude nedostatan i nakon nekoliko tjedana, u nekih se bolesnika može pokazati korisnim dozu postupno povećavati za po 10 mg, do najviše 50 mg paroksetina dnevno. Dugotrajnu primjenu lijeka potrebno je redovito evaluirati (vidjeti dio 5.1.).

### Posttraumatski stresni poremećaj

Preporučena doza je 20 mg paroksetina dnevno. Ako pri preporučenoj dozi klinički odgovor bude nedostatan i nakon nekoliko tjedana, u nekih se bolesnika može pokazati korisnim dozu postupno povećavati za po 10 mg, do najviše 50 mg paroksetina dnevno. Dugotrajnu primjenu lijeka potrebno je redovito evaluirati (vidjeti dio 5.1.).

### *Opće informacije*

#### Simptomi povezani s prestankom primjene paroksetina

Potrebno je izbjegavati nagli prekid liječenja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). U kliničkim ispitivanjima doza se smanjivala za po 10 mg paroksetina dnevno u razmacima po tjedan dana. Jave li se pri smanjivanju doze ili prekidu liječenja simptomi sustezanja koji se ne mogu podnositi, treba razmotriti vraćanje na ranije propisanu dozu. Potom liječnik može ponovno početi smanjivati dozu, ali u duljim vremenskim razmacima.

### *Posebne skupine bolesnika*

#### *Starije osobe*

U starijih je osoba koncentracija paroksetina u plazmi povećana, ali je raspon koncentracija u starijih osoba jednak rasponu koncentracija u mlađih osoba. Početne su doze paroksetina u starijih bolesnika i odraslih bolesnika jednake. Doze se mogu postupno tjedno povećavati do najveće dopuštene doze, koja za starije bolesnike iznosi 40 mg paroksetina dnevno.

#### *Pedijatrijska populacija*

##### 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 takvim ispitivanjima nije odgovarajuće dokazana njegova djelotvornost u mlađoj populaciji (vidjeti dijelove 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.

#### *Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega/jetre*

Koncentracije paroksetina u plazmi povišene su u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) ili s oštećenom funkcijom jetre. Stoga je dozu potrebno ograničiti na donju granicu raspona doziranja.

### **Način primjene**

Preporučuje se paroksetin uzimati jedanput 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). Iznimno se, u kombinaciji s paroksetinom, može primijeniti linezolid, antibiotik koji je reverzibilni neselektivni inhibitor MAO, ako su osigurani uvjeti za praćenje krvnog tlaka kao i simptoma serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.5.).

Liječenje paroksetinom smije početi:

- dva tjedna nakon obustave ireverzibilnog inhibitora MAO, ili
- najmanje 24 sata nakon prekida primjene reverzibilnog inhibitora MAO (npr. moklobemida, linezolida, metiltioninijev klorida (metilensko modriilo; preoperativno pomoćno sredstvo za bolju vizualizaciju patoloških promjena, koje je reverzibilni neselektivni MAO inhibitor)).

Između prestanka primjene paroksetina i početka primjene bilo kojega inhibitora MAO mora proći najmanje tjedan dana.

Paroksetin se ne smije uzimati u kombinaciji s tioridazinom jer paroksetin, kao i svi lijekovi koji inhibiraju jetreni enzim CYP450 2D6, može povisiti razinu tioridazina u plazmi (vidjeti dio 4.5). Primjena tioridazina u monoterapiji može dovesti do produljenja QT intervala, što može biti povezano s pojavom teške ventrikularne aritmije, poput *torsades de pointes*, pa i iznenadne smrti.

Paroksetin se ne smije primjenjivati istodobno s pimozidom (vidjeti dio 4.5.).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Liječenje paroksetinom treba započeti pažljivo, dva tjedna nakon okončanja liječenja ireverzibilnim inhibitorom MAO ili 24 sata nakon okončanja liječenja reverzibilnim inhibitorom MAO. Dozu paroksetina treba povećavati postupno, dok se ne postigne optimalni klinički odgovor (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

##### *Pedijatrijska populacija*

Paroksetin se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata do 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaj samoubojstva i suicidalne misli) kao i neprijateljstvo (izražena agresivnost, protivljenje i bijes) uočeno je u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se liječnik, u slučaju kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje ovim lijekom, bolesnika je potrebno pomno pratiti zbog pojave suicidalnih simptoma. Dosadašnjim kliničkim ispitivanjima nije dokazana dugotrajna neškodljivost paroksetina, u djece i adolescenata do 18 godina, u pogledu rasta, kognitivnog i bihevioralnog razvoja i sazrijevanja.

##### *Suicidalno ponašanje ili pogoršanje kliničke slike*

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnog ponašanja (suicidnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva). Taj rizik postoji sve do postizanja izrazite remisije. Budući da poboljšanje ne mora nastupiti tijekom prvih nekoliko, pa ni više tjedana, bolesnika treba pažljivo pratiti sve dok se poboljšanje ne postigne. Općenito je kliničko iskustvo sa svim antidepresivima da je rizik od suicida povećan u ranim stadijima liječenja.

Ostala psihijatrijska stanja, pri kojima se propisuje paroksetin, mogu također biti povezana s povećanim rizikom od suicidalnog ponašanja. Uz to, ta stanja mogu postojati kao komorbidna stanja pri velikom depresivnom poremećaju. Stoga pri liječenju bolesnika s ostalim psihijatrijskim poremećajima treba provoditi jednake mjere opreza kao i pri liječenju teškog depresivnog poremećaja.

U bolesnika koji su u prošlosti imali suicidalno ponašanje ili suicidalne misli, kao i u bolesnika u kojih su prije početka liječenja suicidalne misli bile veoma izražene, povećan je rizik njihove pojave pa navedene bolesnike tijekom liječenja treba pažljivo nadzirati. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u liječenju odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik suicidalnog ponašanja u bolesnika mlađih od 25 godina (vidjeti dio 5.1).

Strogi nadzor bolesnika, a naročito onih pod visokim rizikom, potrebno je provoditi zajedno s primjenom lijeka, posebice u ranoj fazi liječenja i nakon promjene doziranja. Bolesnici (i njegovatelji bolesnika) moraju biti upozoreni na mogućnost pojave suicidalnih misli i ponašanja ili misli o samoranjavanju te da hitno potraže pomoć liječnika ako se takvi simptomi pojave.

#### *Akatizija/psihomotorni nemir*

Tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja paroksetinom može se javiti akatizija koju karakterizira unutarnji osjećaj nemira i psihomotorna agitacija kao npr. nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja, što je obično praćeno osjećajem subjektivne ugroženosti. U bolesnika koji razvijaju ovakve simptome, povećanje doze može biti štetno.

#### *Serotoninski sindrom/neuroleptički maligni sindrom*

U rijetkim se slučajevima pri liječenju paroksetinom može razviti serotoninski sindrom ili događaj nalik na neuroleptički maligni sindrom, napose kada se paroksetin daje u kombinaciji s ostalim serotonergičkim i/ili neuroleptičkim lijekovima. Budući da se ti sindromi mogu razviti u stanja opasna za život, paroksetin u tim slučajevima treba obustaviti (obilježava ih skup simptoma poput hipertermije, ukočenosti, mioklonusa, autonomne nestabilnosti s mogućim naglim kolebanjima vitalnih znakova, promjena mentalnog statusa, poput konfuzije, iritabilnosti i izrazite agitacije koja napreduje do delirija i kome) i započeti suportivno simptomatsko liječenje. Paroksetin se ne smije davati u kombinaciji s prekursorima serotonina (npr. s L-triptofanom, oksitriptanom) zbog povećanog rizika od serotoninskog sindroma (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### *Poremećaj seksualne funkcije*

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8).

Postoje izvješća o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

#### *Manija*

Paroksetin, kao i sve druge antidepresive, treba vrlo oprezno davati bolesnicima koji su imali ili imaju maniju. Ako se u bolesnika pojavi manična faza, liječenje paroksetinom treba prekinuti.

#### *Oštećenje funkcije bubrega/jetre*

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

#### *Šećerna bolest*

U bolesnika sa šećernom bolesti liječenje SSRI antidepresivima može utjecati na kontrolu glikemije. Doze inzulina i/ili oralnih hipoglikemika treba po potrebi prilagoditi. Dodatno,

provedena ispitivanja upućuju da se pri istodobnoj primjeni paroksetina i pravastatina može pojaviti povećanje razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.5).

#### *Epilepsija*

Paroksetin, kao i sve antidepresive, treba oprezno davati bolesnicima s epilepsijom.

#### *Napadaji*

U bolesnika liječenih paroksetinom ukupna incidencija napadaja manja je od 0,1 %. Jave li se napadaji, liječenje paroksetinom se mora odmah prekinuti.

#### *Elektrokonvulzivna terapija*

Malo je kliničkih iskustava istodobne primjene paroksetina i elektrokonvulzivne terapije.

#### *Glaukom*

Kao i ostali selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), paroksetin može izazvati midrijazu i treba ga primjenjivati oprezno u bolesnika s glaukomom uskoga kuta i u onih s glaukomom u anamnezi.

#### *Srčane smetnje*

U bolesnika sa srčanim smetnjama nužne su uobičajene mjere opreza.

#### *Hiponatremija*

Prijave hiponatremije bile su rijetke, pretežno u starijih osoba. U bolesnika s rizikom od hiponatremije nužan je oprez, npr. zbog popratne terapije i ciroze. Hiponatremija se obično povlači nakon obustave 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. Starije bolesnice mogu imati povećani rizik od krvarenja ne-menstrualnog uzroka.

Oprez je potreban u bolesnika koji istodobno uzimaju selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i oralne antikoagulanse, lijekove koji utječu na funkciju trombocita, te ostale lijekove koji mogu povećati rizik od krvarenja (npr. atipični antipsihotici poput klozapina i fenotiazina, većina tricikličkih antidepresiva (TCA), acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), inhibitori ciklooksigenaze (COX -2), kao i u bolesnika s poremećajima krvarenja u anamnezi ili s predisponirajućim stanjima koja mogu izazvati krvarenje (vidjeti dio 4.8).

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

#### *Interakcija s tamoksifenom*

Paroksetin kao potentni inhibitor CYP2D6, može dovesti do smanjenja koncentracije endoksifena, jednog od najvažnijih metabolita tamoksifena. Stoga, kad god je moguće potrebno je izbjegavati primjenu paroksetina za vrijeme liječenja tamoksifenom (vidjeti dio 4.5).

### *Simptomi povezani s prestankom primjene paroksetina*

Simptomi ustezanja nakon prestanka terapije su uobičajeni, osobito kod naglog prekida terapije (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima štetni događaji povezani s prestankom primjene paroksetina zabilježeni u oko 30% bolesnika koji su uzimali paroksetin, u usporedbi s 20% onih koji su uzimali placebo. Pojava simptoma ustezanja se razlikuje ovisno o tome da li lijek izaziva psihičku ili fizičku ovisnost.

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

Zabilježeni su: omaglica, poremećaji osjeta (uključujući parestezije, osjećaj električnog udara i tinitus), poremećaj spavanja (uključujući intenzivne snove), agitacija ili anksioznost, mučnina, tremor, konfuzija, znojenje, glavobolja, proljev, palpitacije, emocionalna nestabilnost, razdražljivost i poremećaji vida. Ti su simptomi obično blagi do umjereni, iako su u nekih bolesnika bili jačeg intenziteta. Obično se javljaju tijekom prvih nekoliko dana nakon obustave lijeka, no bilo je i vrlo rijetkih prijava pojave tih simptoma u bolesnika koji su nenamjerno propustili uzeti dozu lijeka. Opisane nuspojave su uglavnom samoograničavajuće i obično prolaze unutar dva tjedna, premda u nekih bolesnika mogu trajati i duže (2-3 mjeseca i duže). Stoga se preporučuje postupni prekid primjene paroksetina tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, ovisno o potrebi bolesnika (vidjeti dio 4.2).

### *Laktoza*

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### *Serotoninergički lijekovi*

Kao i s ostalim selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, istodobna primjena sa serotoninergičkim 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 serotoninergički lijekovi (kao što su L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, metiltioninijev klorid (metilensko modriilo), inhibitori ponovne pohrane serotonina, litij, petidin i pripravci koji sadržavaju gospinu travu - *Hypericum perforatum*) primjenjuju istodobno s paroksetinom. Preporučuje se oprez kod primjene fentanila u općoj anesteziji ili u liječenju kronične boli. Kontraindicirana je istodobna primjena paroksetina i MAO inhibitora zbog rizika od serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.3.).

### *Pimozid*

Istodobna primjena jednokratne male doze pimozida (2 mg) i 60 mg paroksetina uzrokovala je povećanje razine pimozida za oko 2,5 puta. To se može objasniti poznatim svojstvom paroksetina da inhibira jetreni enzim CYP2D6. Zbog uskog terapijskog raspona pimozida i njegove sposobnosti produžavanja QT intervala, kontraindicirana je istodobna primjena paroksetina i pimozida (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 istodobno s nekim poznatim inhibitorom metabolizma lijeka, moraju se koristiti doze u donjim granicama preporučenog raspona. Nije potrebno početno prilagođavanje doze paroksetina prilikom njegove istodobne primjene s poznatim enzimima koji induciraju metabolizam lijeka (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, rifampicin ili fosamprenavir/ritonavir). 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, uzrokujući produljenje aktivnosti neuromuskularne blokade mivakurija i suksametonija.

#### *Fosamprenavir/ritonavir*

Istodobna primjena fosamprenavira/ritonavira 700/100 mg dvaput dnevno s paroksetinom 20 mg dnevno kod zdravih dobrovoljaca tijekom 10 dana značajno je snizila plazmatske koncentracije paroksetina (približno 55%). Plazmatske razine fosamprenavira/ritonavira tijekom istodobne primjene paroksetina su bile slične referentnim vrijednostima drugih studija, pokazujući da paroksetin nema značajni učinak na metabolizam fosamprenavira/ritonavira. Nema dostupnih podataka o učincima dugotrajne istodobne primjene paroksetina i fosamprenavira/ritonavira u trajanju duljem od 10 dana.

#### *Prociklidin*

Svakodnevnom primjenom paroksetina znatno rastu razine prociklidina u plazmi. Uoči li se antikolinergičko djelovanje, dozu prociklidina treba smanjiti.

#### *Antiepileptici*

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

#### *Inhibicijski učinak paroksetina na CYP2D6*

Kao i ostali antidepresivi, uključujući i druge inhibitore ponovne pohrane serotonina, paroksetin inhibira jetreni enzim citokrom P450 CYP2D6. Inhibicija enzima CYP2D6 može dovesti do povećanih koncentracija u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju pomoću tog enzima. To su određeni triciklički antidepresivi (npr. klomipramin, nortriptilin i dezipramin), fenotiazinski neuroleptici (npr. perfenazin i tioridazin, vidjeti dio 4.3) risperidon, atomoksetin, neki antiaritmici iz skupine I C (npr. propafenon i flekainid) i metoprolol. Ne preporučuje se istodobna primjena paroksetina s metoprololom pri liječenju dekompenzacije srca, zbog uske terapijske širine metoprolola u ovoj indikaciji.

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



### *Alkohol*

Kao i kod ostalih psihotropnih lijekova, bolesnike treba upozoriti da izbjegavaju uzimanje alkohola istodobno s paroksetinom.

### *Oralni antikoagulansi*

Moguća je farmakodinamička interakcija između paroksetina i oralnih antikoagulansa. Pri istodobnoj primjeni paroksetina i oralnih antikoagulansa može se povećati antikoagulacijsko djelovanje kao i rizik od krvarenja. Stoga paroksetin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulanse (vidjeti dio 4.4.).

### *Nesteroidni protuupalni lijekovi, acetilsalicilatna kiselina i ostali antiagregacijski pripravci*

Moguća je pojava farmakodinamičke interakcije između paroksetina i nesteroidnih protuupalnih lijekova/acetilsalicilatne kiseline. Njihova istodobna primjena može dovesti do povećanog rizika krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Potreban je oprez prilikom istodobne primjene inhibitora ponovne pohrane serotonina i oralnih antikoagulansa, lijekova koji utječu na funkciju trombocita ili ostalim lijekovima za koje je poznato da povećavaju rizik od krvarenja (npr. atipični antipsihotici kao što je klozapin, fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, acetilsalicilatna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, COX-2 inhibitori) kao i u bolesnika s prethodnim poremećajima krvarenja ili predisponirajućim stanjima u anamnezi.

### *Pravastatin*

Interakcija između paroksetina i pravastatina uočena tijekom ispitivanja ukazuje da istodobna primjena paroksetina i pravastatina može dovesti do povećanja razine glukoze u krvi. Istodobna primjena paroksetina i pravastatina u bolesnika sa dijabetesom može zahtijevati prilagodbu doze oralnog antidijabetika i/ili inzulina (vidjeti dio 4.4.).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Neka epidemiološka ispitivanja upućuju na povećan rizik od kongenitalnih malformacija, osobito kardiovaskularnih (kao što su ventrikularni i atrijski septalni defekt) koje su povezane s uzimanjem paroksetina tijekom prvog tromjesečja. Mehanizam je nepoznat. Podaci govore da se rizik od kardiovaskularnih malformacija kod novorođenčadi čije su majke uzimale paroksetin javlja s učestalošću 2/100, a očekivana učestalost takvih malformacija u općoj populaciji je 1/100.

Paroksetin se u trudnoći smije davati samo ako je strogo indiciran. Liječnik treba razmotriti druge mogućnosti liječenja trudnica ili bolesnica koje planiraju trudnoću. Treba izbjegavati nagli prekid liječenja za vrijeme trudnoće (vidjeti dio 4.2.).

Novorođenčad je potrebno nadzirati ako je majka nastavila uzimati paroksetin u kasnijim stadijima trudnoće, napose ako ga je uzimala u trećem tromjesečju. Ako je trudnica uzimala paroksetin u zadnjim stadijima trudnoće, u novorođenčeta su mogući sljedeći simptomi: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, promjene tjelesne temperature, teškoće s hranjenjem, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, stalna plačljivost, somnolencija i poteškoće sa spavanjem. Ti simptomi mogu biti posljedica serotoninergičkih učinaka, ili je riječ o simptomima ustezanja. Ove komplikacije se obično javljaju odmah ili unutar 24 sata nakon poroda.

Prema epidemiološkim podacima, primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (uključujući paroksetin) tijekom trudnoće, naročito u zadnjim stadijima trudnoće, može povećati rizik pojave perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčeta (*persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN). Uočeni rizik iznosio je 5 slučajeva na 1000 trudnoća, dok se u općoj populaciji pojavljuju 1-2 slučaja na 1000 trudnoća.

Ispitivanja na životinjama upućuju na reproduktivnu toksičnost, no ne upućuju na izravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.).

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).

#### Dojenje

Paroksetin se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. U objavljenim rezultatima ispitivanja navodi se da su serumske koncentracije bile ispod donje granice mjerljivosti (<2 ng/ml) ili vrlo niske (<4 ng/ml), a nikakvi znaci djelovanja lijeka u ispitivane dojenčadi nisu utvrđeni. Budući se ne očekuju učinci na dojenče, primjenu paroksetina u dojilja treba razmotriti.

#### 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 primijećen.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kliničko iskustvo pokazuje da liječenje paroksetinom nije povezano s oštećenjem kognitivnih ili psihomotoričkih funkcija. Međutim, kao i prilikom liječenja ostalim psihoaktivnim lijekovima, bolesnicima je potrebno savjetovati oprez pri upravljanju vozilima ili strojevima. Iako paroksetin ne pojačava alkoholom uzrokovane poremećaje kognitivnih i psihomotoričkin funkcija, istodobna primjena se ne preporučuje.

### **4.8. Nuspojave**

Intenzitet i učestalost nekih niže navedenih nuspojava mogu se pri kontinuiranoj primjeni smanjiti i zbog njih se, općenito, liječenje ne treba prekidati. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima koje zahvaćaju i prema učestalosti. Prema učestalosti svrstane su: 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 ( $< 1/10000$ ), i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka), uključujući i pojedinačne slučajeve.

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

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

*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:* povišene vrijednosti kolesterola u serumu, smanjeni apetit

*Manje često:* promijenjena kontrola glikemije je prijavljena u bolesnika sa šećernom bolesti (vidjeti dio 4.4.)

*Rijetko:* hiponatremija

Hiponatremija je zabilježena uglavnom u starijih bolesnika i katkada je bila posljedica sindroma 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.)

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

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

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

Ovi simptomi mogu biti i posljedica podležće 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 (među simptome se ubrajaju agitacija, konfuzija, pojačano znojenje, halucinacije, hiperrefleksija, mioklonus, drhtanje, tahikardija i tremor)

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

### Poremećaji oka

*Često:* zamućenje vida

*Manje često:* midrijaza (vidjeti dio 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 od ranije prisutnom hipertenzijom ili anksioznošću.

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

*Često:* zijevanje

### Poremećaji probavnog sustava

*Vrlo često:* mučnina  
*Često:* konstipacija, proljev, povraćanje, suha usta  
*Vrlo rijetko:* gastrointestinalno krvarenje  
*Nepoznato:* mikroskopski kolitis

### Poremećaji jetre i žuči

*Rijetko:* povećanje vrijednosti jetrenih enzima  
*Vrlo rijetko:* poremećaji funkcije jetre (poput hepatitisa, katkada 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). Treba razmotriti prekid terapije paroksetinom u slučaju dugotrajnije povišenih vrijednosti jetrenih enzima.

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Često:* znojenje.  
*Manje često:* kožni osip, svrbež.  
*Vrlo rijetko:* teške kožne reakcije (uključujući multiformni 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:* prijavizam  
*Nepoznato:* postpartalno krvarenje\*

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

### Poremećaji mišićo-koštanog sustava i vezivnog tkiva

*Vrlo rijetko:* artralgija, mialgija

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena u bolesnika u dobi od 50 godina i više, ukazuju na povećani rizik za nastanak fraktura kostiju u bolesnika koji primaju selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i tricikličke antidepresive (TCA). Mehanizam nastanka ovog povećanog rizika je nepoznat.

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

*Često:* astenija, povećanje tjelesne težine

*Vrlo rijetko:* periferni edemi

### Simptomi povezani s prestankom primjene paroksetina

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

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

Prekid primjene paroksetina (napose nagli prekid) može izazvati simptome povezane s prestankom primjene. Prijavljena je pojava omaglice, poremećaja osjeta (uključujući parestezije, osjećaj električnog udara, tinitus), poremećaja spavanja (uključujući intenzivne snove), agitacije ili anksioznosti, mučnine, tremora, konfuzije, znojenja, glavobolje, proljeva, palpitacija, emocionalne nestabilnosti, razdražljivosti i poremećaja vida.

Te su nuspojave općenito blage do umjerene i samoograničavajuće, no u nekih bolesnika mogu biti i teške i/ili potrajati dulje vrijeme. Stoga se, u slučaju da liječenje paroksetinom više nije potrebno, preporučuje postupni prekid primjene paroksetina uz postupno smanjivanje doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

### *Pedijatrijska populacija*

#### Nuspojave iz kliničkih ispitivanja u djece

Zabilježene su sljedeće nuspojave:

Povećanje učestalosti suicidalnog ponašanja (uključujući pokušaje samoubojstva i suicidalne misli), ponašanje usmjereno ka samoozljeđivanju i pojačano neprijateljsko ponašanje. Suicidalne misli i pokušaji samoubojstva uočeni su uglavnom u kliničkim ispitivanjima kod adolescenata s velikim depresivnim poremećajem. Pojačano se neprijateljstvo javljalo osobito u djece s opsesivno-kompulzivnim poremećajem i to napose one mlađe od 12 godina.

Dodatno su zabilježene i sljedeće nuspojave: smanjeni apetit, tremor, znojenje, hiperkinezija, agitacija, emocionalna labilnost (uključujući plačljivost i promjene raspoloženja), nuspojave povezane s krvarenjem, 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 bol u abdomenu (vidjeti dio 4.4.).

Više informacija o nuspojavama uočenim u kliničkim ispitivanjima u djece vidjeti u dijelu 5.1.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## 4.9. Predoziranje

### *Simptomi i znakovi predoziranja*

Dostupni podaci o predoziranju upućuju na širok raspon sigurnosti paroksetina. 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). Stanje kome ili promjene u EKG-u su rijetko zabilježeni. Vrlo rijetko je zabilježen smrtni ishod, obično ako je paroksetin primjenjivan istodobno s drugim psihotropnim lijekovima, sa ili bez alkohola.

### *Liječenje predoziranja*

Nije poznat 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 selektivni inhibitor ponovne pohrane 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonin). Smatra se da su njegovo antidepresivno djelovanje i učinkovitost u liječenju opsesivno-kompulzivnih poremećaja, socijalnog anksioznog poremećaja/socijalne fobije, generaliziranog anksioznog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja i paničnog poremećaja povezani sa specifičnom inhibicijom ponovne pohrane serotonina u neurone mozga.

Paroksetin nije kemijski povezan s tricikličkim, tetracikličkim ni ostalim dostupnim antidepresivima. Paroksetin ima slab afinitet za muskarinske kolinergičke receptore i ispitivanja u životinja su pokazala samo slaba antikolinergička svojstva.

U skladu s tim selektivnim djelovanjem, *in vitro* ispitivanja pokazuju da, nasuprot tricikličkim antidepresivima, paroksetin ima slab afinitet za  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  i beta-adrenoreceptore, za receptore dopamina (D2), za receptore nalik na 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> i histaminske (H<sub>1</sub>) receptore. Taj izostanak interakcije s postsinaptičkim receptorima *in vitro* potvrdila su i ispitivanja *in vivo*, u kojima nije zabilježen depresivni učinak na središnji živčani sustav ni hipotenzivna svojstva.

### Farmakodinamički učinci

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

Kao i ostali selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, i paroksetin uzrokuje simptome pretjerane stimulacije receptora serotonina, kada se daje životinjama koje su prethodno primile inhibitor monoaminoooksidaze (MAO) ili triptofan.

Bihevioralna i EEG ispitivanja ukazuju da paroksetin djeluje slabo aktivacijski pri dozama općenito većima od onih potrebnih za inhibiciju pohrane serotonina. Ta aktivacijska svojstva po prirodi ne nalikuju onima kakve uzrokuje amfetamin.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da kardiovaskularni sustav dobro podnosi paroksetin. Paroksetin ne izaziva klinički značajne promjene vrijednosti krvnoga tlaka, pulsa ni EKG-a kada se primjeni u zdravih ispitanika.

Ispitivanja pokazuju da je, nasuprot antidepresivima koji kočé pohranu noradrenalina, paroksetinova sklonost inhibiciji antihipertenzivnog djelovanja gvanetidina znatno manja.

U liječenju depresivnih poremećaja paroksetin iskazuje djelotvornost koja je usporediva sa standardnim antidepresivima.

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

Jutarnje doze paroksetina nemaju nikakav značajan učinak ni na kvalitetu, niti na duljinu spavanja. Štoviše, bolesnici će vjerojatnije bolje spavati nakon što počne djelovanje paroksetina.

### Analiza suicidalnosti u odraslih

Detaljnija analiza placebom kontroliranih ispitivanja u odraslih s psihijatrijskim poremećajima, pokazala je veću učestalost suicidalnog ponašanja u mlađih odraslih bolesnika (18-24 godine starosti) liječenih paroksetinom u usporedbi sa placebom (2,19% naprema 0,92%). U starijim dobnim skupinama takvo povećanje učestalosti nije zabilježeno.

U odraslih s velikim depresivnim poremećajem (sve dobne skupine) nije bilo porasta u učestalosti suicidalnog ponašanja u bolesnika liječenih paroksetinom u usporedbi sa placebom (0,32% naprema 0,05%); svi evidentirani događaji bili su pokušaji samoubojstva. Ipak, većina ovih pokušaja samoubojstva u bolesnika liječenih paroksetinom (8 od 11) zabilježena je u mlađih odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

### 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 u određenih bolesnika.

### Dugotrajno liječenje

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

Provedena su i 3 klinička ispitivanja o dugotrajnoj djelotvornosti paroksetina (svako u trajanju od 24 tjedna) paroksetina 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 provjerena je u placebom kontroliranom ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna s dizajnom prevencije relapsa: relaps bolesti je uočen u 5% bolesnika koji su primali paroksetin (10-40 mg/dan) te u 30 % onih koji su primali placebo. Rezultati su potvrđeni drugim ispitivanjem u trajanju od 36 tjedana.

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

#### Štetni događaji iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj skupini bolesnika

U kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima (do 10-12 tjedana) u djece i adolescenata, sljedeće su nuspojave uočene u najmanje 2% bolesnika liječenih paroksetinom, pri čemu je njihova učestalost bila barem dvostruko veća negoli u bolesnika koji su uzimali placebo: povećanje učestalosti suicidalnog ponašanja (uključujući pokušaje samoubojstva i suicidalne misli), ponašanje usmjereno ka samoozljeđivanju i pojačano neprijateljsko ponašanje. Suicidalne misli i pokušaji samoubojstva uočeni su uglavnom u kliničkim ispitivanjima kod adolescenata s velikim depresivnim poremećajem. Pojačano se neprijateljstvo javljalo osobito u djece s opsesivno-kompulzivnim poremećajem i posebice u djece mlađe od 12 godina. Među ostale nuspojave, uočene češće u bolesnika koji su uzimali paroksetin negoli u onih koji su uzimali placebo, ubrajaju se: smanjeni apetit, tremor, znojenje, hiperkinezija, agitacija, emocionalna labilnost (uključujući plačljivost i promjene raspoloženja).

U ispitivanjima koja su primjenjivala režim postupnog smanjivanja doze, među simptome uočene u fazi smanjivanja doze ili nakon prekida liječenja paroksetinom, s učestalošću kod najmanje 2% bolesnika liječenih paroksetinom, pri čemu je njihova učestalost bila barem dvostruko veća u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo, ubrajaju se: emocionalna nestabilnost (uključujući plačljivost, promjene raspoloženja, samoozljeđivanje, suicidalne misli i pokušaji samoubojstva), nervoza, omaglica, mučnina i bol u abdomenu (vidjeti dio 4.4).

U pet ispitivanja s paralelnim skupinama ispitanika, u trajanju od osam tjedana do osam mjeseci, štetni događaji povezani s krvarenjem, većinom na koži i sluznicama, uočene su u bolesnika liječenih paroksetinom s učestalošću od 1,74% u usporedbi s 0,74% u bolesnika koji su primali placebo.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Paroksetin se dobro apsorbira nakon oralne primjene i podložan je metabolizmu prvog prolaza kroz jetru. Zbog metabolizma prvog prolaza, količina paroksetina raspoloživa za sistemsku cirkulaciju manja je od one koja se apsorbira u gastrointestinalnom sustavu. Djelomično zasićenje učinka prvog prolaza kroz jetru i smanjeni klirens plazme uočavaju se kod povećanog opterećenja organizma uslijed primjene veće pojedinačne doze ili nakon višekratnog doziranja. Zbog toga koncentracije paroksetina u plazmi neproporcionalno rastu



pa ni njegovi farmakokinetički parametri nisu konstantni, a kinetika nije linearna. No taj izostanak linearosti općenito je slabo izražen i uglavnom prisutan u bolesnika s malim koncentracijama lijeka u plazmi, koji primaju male doze. Sistemske razine u stanju dinamičke ravnoteže (*steady state*) postižu se 7 do 14 dana nakon početka liječenja formulacijama s neposrednim ili produljenim otpuštanjem, a farmakokinetika se pri dugotrajnoj primjeni ne mijenja.

#### Distribucija

Paroksetin se opsežno raspođjeljuje po tkivima i farmakokinetički izračuni pokazuju da samo 1% paroksetina u tijelu ostaje u plazmi.

Oko 95% paroksetina prisutnog u plazmi pri terapijskim je koncentracijama vezano na proteine.

Nije uočena korelacija između koncentracija paroksetina u plazmi i kliničkog učinka (nuspojave i djelotvornost).

#### Biotransformacija

Glavni metaboliti paroksetina su polarni, konjugirani produkti oksidacije i metilacije, koji se brzo izlučuju. Budući da im je farmakološka aktivnost razmjerno slaba, vrlo je malo vjerojatno da doprinose terapijskim učincima paroksetina.

Metabolizam ne utječe na selektivno djelovanje paroksetina na ponovnu pohranu serotonina u neuronima.

#### Eliminacija

Općenito se manje od 2% paroksetina izluči mokraćom u nepromijenjenom obliku, dok se u obliku metabolita izluči oko 64% primijenjene doze. Oko 36% doze izlučuje se u stolici, vjerojatno putem žuči, od toga se manje od 1% primijenjene doze izluči u obliku nepromijenjenog paroksetina. Stoga se paroksetin gotovo posve eliminira metaboliziran.

Izlučivanje metabolita je bifazično, prvo kao rezultat metabolizma prvog prolaza kroz jetru, a zatim se izlučivanje nadzire sistemnom eliminacijom paroksetina. Poluvijek eliminacije varira, no općenito iznosi oko 1 dan.

#### Posebne populacije

*Starije osobe i bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega/jetre*

U starijih ispitanika i onih s teško oštećenom funkcijom bubrega, te onih s teškim oštećenjima funkcije jetre rastu koncentracije paroksetina u plazmi, no raspon plazmatskih koncentracija preklapa se s onima u zdravih odraslih ispitanika.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Provedena su toksikološka ispitivanja u rhesus-majmuna i albino-štakora; u obje je vrste metabolički put bio sličan onome u čovjeka. Kao što se i očekivalo kada je riječ o lipofilnim aminima, uključivši tricikličke antidepressive, u ispitivanjima na štakorima uočena je fosfolipidoza. U ispitivanjima provedenim u primata, koja su trajala do godine dana i u kojima su životinje primale doze šest puta veće od onih klinički preporučenih, nije uočena fosfolipidoza.

Karcinogeneza – tijekom dvogodišnjih ispitivanja, provedenim u miševa i štakora, karcinogeni učinak nije uočen.

Genotoksičnost – kompletno testova *in vitro* i *in vivo* genotoksičnost nije uočena. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora pokazala su da paroksetin utječe na plodnost i mužjaka i ženki smanjujući indeks plodnosti i stopu trudnoća. U štakora su uočeni povećan mortalitet mladunaca i odgođeno okoštavanje. Potonji učinci vjerojatno su vrlo vjerojatno povezani s toksičnim učinkom na majku i ne smatraju se izravnim djelovanjem na fetus/novorodjenče.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Paroksetin PharmaS 20 mg filmom obložene tablete

*Jezgra:*

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat;  
laktoza hidrat;  
natrijev škroboglikolat, vrste A;  
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni;  
magnezijev stearat

*Film ovojnica:*

Opadry 15B58810 white: titanijev dioksid (E171); hipromeloza (E464); makrogol; polisorbata 80 (E433)

#### Paroksetin PharmaS 30 mg filmom obložene tablete

*Jezgra:*

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat;  
laktoza hidrat;  
natrijev škroboglikolat, vrste A;  
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni;  
magnezijev stearat

*Film ovojnica:*

Opadry 12B50610 blue: titanijev dioksid (E171); hipromeloza (E464); makrogol; boja Indigo Carmine (E132); polisorbata 80 (E433)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

30 (3x10) filmom obloženih tableta u blisteru.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PharmaS d.o.o.  
Radnička cesta 47  
10 000 Zagreb

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Paroksetin PharmaS 20 mg: HR-H-909479523  
Paroksetin PharmaS 30 mg: HR-H-068800907

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

25. kolovoz 2010./26. kolovoz 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

15. prosinca 2020.