

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Пароксетин Алкалоид 20 mg или 30 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Пароксетин Алкалоид 20 mg филм-обложени таблети

Една таблета содржи 20 mg пароксетин во форма на пароксетин хидрохлорид хемихидрат.

Помошни супстанции со потврдено дејство: лактоза монохидрат 10 mg

Пароксетин Алкалоид 30 mg филм-обложени таблети

Една таблета содржи 30 mg пароксетин во форма на пароксетин хидрохлорид хемихидрат.

Помошни супстанции со потврдено дејство: лактоза монохидрат 15 mg

За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Филм-обложена таблета

Пароксетин Алкалоид 20 mg филм-обложени таблети

Бели до белузлави, биконвексни, филм-обложени таблети со облик на капсули, со втисната ознака „56“ на едната страна и со делбена линија и втисната ознака „С“ на другата страна на таблетата.

Делбената линија ја дели таблетата на две еднакви дози.

Пароксетин Алкалоид 30 mg филм-обложени таблети

Сини, биконвексни, филм-обложени таблети со облик на капсули, со втисната ознака „F“ на едната страна и со втисната ознака „12“ на другата страна на таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации:

Пароксетин Алкалоид се користи за лекување:

- епизода на голема депресија;
- опсесивно-компулсивно нарушување;
- панично нарушување со агорафобија или без;
- социјално анксиозно нарушување/социјална фобија;
- генерализирано анксиозно нарушување;
- посттрауматско стресно нарушување.



M2

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Епизода на голема депресија

Препорачана доза е 20 mg, еднаш дневно. Вообичаено подобрувањето започнува по една седмица, но станува видливо по две седмици од почетокот на лекувањето. Како и со другите антидепресиви, три до четири недели од почетокот на лекувањето пациентот треба да се надгледува и, ако има потреба, дозата да се приспособува во зависност од клиничкиот одговор. Кај пациентите што не одговараат на лекувањето со 20 mg, дозата може да им се зголемува постепено за по 10 mg во согласност со терапевтскиот ефект на лекот, до максимална доза од 50 mg пароксетин на ден. Пациентите со депресија треба да се лекуваат доволно долг период, најмалку 6 месеци, сè додека симптомите не исчезнат.

Опсесивно-компулсивно нарушување

Препорачана доза е 40 mg, еднаш дневно. Лекувањето започнува со 20 mg на ден, а дозата може да се зголемува постепено за по 10 mg, до постигнување на препорачаната доза. Ако и по неколку седмици лекување со препорачаната доза нема соодветен клинички одговор, подобрување кај одредени пациенти може да се постигне со постепено зголемување на дозата, најмногу до 60 mg на ден. Пациентите со опсесивно-компулсивно нарушување треба да се лекуваат доволно долго сè додека не исчезнат симптомите. Тоа може да биде период од неколку месеци или уште подолго (видете го делот 5.1).

Панично нарушување

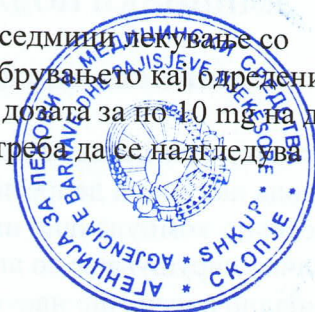
Препорачана доза е 40 mg, еднаш дневно. Лекувањето започнува со 10 mg на ден и дозата постепено се зголемува за по 10 mg, во зависност од клиничкиот одговор на пациентот, до достигнување на препорачаната доза. Ниска почетна доза се препорачува поради одбегнување на можното влошување на симптомите на паника, до кои обично доаѓа во раната фаза на лекувањето на ова заболување. Ако и по неколку седмици лекување со препорачаната доза нема соодветен клинички одговор, подобрувањето кај одредени пациенти може да се постигне со постепено зголемување на дозата до најмногу 60 mg на ден. Пациентите со панично нарушување треба да се лекуваат доволно долго сè додека не исчезнат симптомите на болеста. Тоа може да биде период од неколку месеци или уште подолго (видете го делот 5.1).

Социјално анксиозно нарушување/социјална фобија

Препорачана доза е 20 mg, еднаш дневно. Ако и по неколку седмици лекување со препорачаната доза нема соодветен клинички одговор, подобрувањето кај одредени пациенти може да се постигне со постепено зголемување на дозата за по 10 mg на ден, најмногу до 50 mg на ден. Долготрајната употреба на лекот треба да се надгледува редовно (видете го делот 5.1).

Генерализирано анксиозно нарушување

Препорачана доза е 20 mg, еднаш дневно. Ако и по неколку седмици лекување со препорачаната доза нема соодветен клинички одговор, подобрувањето кај одредени пациенти може да се постигне со постепено зголемување на дозата за по 10 mg на ден,



најмногу до 50 mg на ден. Долготрајната употреба на лекот треба да се надгледува редовно (видете го делот 5.1).

Посттравматско стресно нарушување

Препорачана доза е 20 mg, еднаш дневно. Ако и по неколку седмици лекување со препорачаната доза нема соодветен клинички одговор, подобрувањето кај одредени пациенти може да се постигне со постепено зголемување на дозата за по 10 mg на ден, најмногу до 50 mg на ден. Долготрајната употреба на лекот треба да се надгледува редовно (видете го делот 5.1).

Општи информации

Симптоми поврзани со прекилот на примената на пароксетин

Потребно е да се избегнува нагло прекинување на примената (видете ги деловите 4.4 и 4.8). Кај спроведените клинички испитувања е применет режим на постепено намалување на дозата за по 10 mg на ден во седмични интервали.

Доколку за време на намалувањето или по прекилот на терапијата се појават симптоми коишто тешко се поднесуваат, треба да се разгледа повторната примена на претходно пропишаната доза. Потоа, може да се продолжи со намалувањето на дозата, но со уште подолги временски интервали.

Посебни групи пациенти

Постари пациенти

Кај постарите пациенти доаѓа до зголемена концентрација на пароксетин во плазмата, но распонот на концентрациите се поклопува со оној забележан кај помладите пациенти.

Лекувањето треба да започне со почетна доза како кај возрасните пациенти. Кај некои пациенти зголемување на дозата може да биде од корист, но максималната доза на смее да надмине 40 mg на ден.

Деца и адолесценти (од 7 до 17 години)

Пароксетин не е наменет за лекување деца и адолесценти бидејќи контролираните клинички испитувања упатуваат на поврзаност на пароксетин со зголемен ризик за суицидно однесување и агресивност. Исто така, во истите испитувања не е соодветно докажана неговата ефикасност кај помладата популација (видете ги деловите 4.4 и 4.8).

Деца помлади од 7 години

Примената на пароксетин кај деца помлади од 7 години не е испитувана. Пароксетин не е наменет за лекување на оваа старосна група, сè додека не се утврди неговата безбедност и ефикасност.

Ренална и хепатална инсуфициенција

Во плазмата на пациентите со тешко нарушена функција на бубрезите (клиренс на креатинин помал од 30 ml/min) или на црниот дроб се појавуваат зголемени концентрации на пароксетин затоа дозата треба да се сведе на долната граница од препорачаниот распон на дозирање.

Начин на примена

Се препорачува пароксетин да се применува еднаш на ден, наутро, со храна. Таблетата треба да се проголта со малку течност, не треба да се цвака.



4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некои помошни супстанции на лекот наведени во делот 6.1.

Пароксетин не смее да се применува истовремено со инхибиторите на моноаминооксидазата (МАОИ). Во одредени случаи, линезолид (антибиотик кој е реверзибилен неселективен МАОИ) може да се даде во комбинација со пароксетин единствено доколку има услови за внимателно набљудување на симптомите на серотонински синдром, како и за следење на крвниот притисок (видете го делот 4.5).

Лекувањето со пароксетин треба да започне две седмици по прекилот на терапијата со иреверзибилни МАО-инхибитори или најмалку 24 часа по прекилот на терапијата со реверзибилни МАО-инхибитори (на пр. моклобемид, линезолид, метилтиониниум хлорид (метиленско сино)).

Треба да помине најмалку една седмица помеѓу прекилот на пароксетин и започнување на лекувањето со МАО-инхибитор.

Пароксетин не смее да се применува во комбинација со тиоридазин или со пимозид (видете го делот 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Терапијата со пароксетин мора да се започне внимателно најмалку две седмици по завршување на лекувањето со иреверзибилни МАОИ или 24 часа по прекилот на терапијата со реверзибилни МАОИ. Дозирањето на пароксетин треба да се зголемува постепено сè до постигнување оптимален клинички одговор (видете ги деловите 4.3 и 4.5).

Педијатриска популација

Пароксетин не смее да се применува при лекување деца и адолесценти под 18-годишна возраст. При клиничките испитувања почесто се забележани суицидни однесувања (обид за самоубиство и суицидни мисли) и агресивност (претежно бес, непослушност и лутина) кај децата и кај адолесцентите лекувани со пароксетин во однос на оние кои примале плацебо. Ако и покрај тоа врз основа на клиничката проценка е донесена одлука за лекување, пациентот би требало да се следи внимателно со оглед на можноста за појава на суицидни симптоми. Недостасуваат податоци за безбедноста при долготрајното дејство на пароксетин кај децата и кај адолесцентите во однос на растот, развојот, како и когнитивното и бихевиоралното созревање.

Суицидно однесување или влошување на клиничката слика

Кај пациентите со депресија постои зголемен ризик од суицидни мисли, самоповредување и самоубиство (суицидно однесување). Ризикот постои сè до постигнување стабилна ремисија. Ако се земе предвид дека до подобрување не мора да дојде во текот на првите недели или во текот на повеќе недели од лекувањето, потребно е пациентите да се надгледуваат внимателно до појава на подобрување на нивната состојба. Вообичаено клиничко искуство е дека ризикот за самоубиство може да се зголеми и во раните фази на закрепнување.

Другите психијатриски состојби за кои се пропишува пароксетин, исто така, може да

бидат поврзани со зголемен ризик за суицидно однесување. Исто така, ваквите состојби може да бидат коморбидни со голема депресивна епизода. Идентичен внимателен пристап, кој се спроведува кај пациенти лекувани поради голема депресија, е потребен и кај пациенти лекувани поради некое од другите психијатриски нарушувања. Кај пациенти со анамнестички податоци за суицидно однесување или кај кои и пред почетокот на лекувањето се забележани изразени суицидни идеи, зголемен е ризикот од појава на суицидни мисли и обид за самоубиство, па потребно е внимателно да се надгледуваат за време на лекувањето. Мета-анализа со плацебо контролирани клинички студии на антидепресиви кај возрасни пациенти со психијатриски нарушувања упатува на зголемен ризик од суицидно однесување во споредба со плацебо кај пациенти помлади од 25 години кои употребувале антидепресив (видете го делот 5.1). Постојан надзор над пациентите, а посебно кај оние кај кои има висок суициден ризик, е потребно да се спроведува заедно со примената на лекот, посебно во раната фаза на лекување и по промена на дозирањето. Пациентите (и негувателите на пациентите) мора да бидат предупредени за потребата од следење и за можното клиничко влошување, за суицидното однесување или мисли, односно за невообичаени промени во однесувањето, како и за потребата да се побара медицинска помош веднаш по забележаните симптоми.

Акатизија/психомоторен немир

Примената на пароксетин може да биде поврзана со развој на акатизија, која ја карактеризира внатрешно чувство на немир и психомоторна вознемиреност, како што се невозможност за мирно седење или стојење, обично со појава на чувство на загрозеност. Ова најчесто се појавува во рамките на првите две седмици од лекувањето. Кај пациенти што развиваат вакви симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Серотонински синдром/невролептичен малиген синдром

Ретко за време на лекувањето со пароксетин, и тоа обично доколку се применувал истовремено со други серотонинергични и/или невролептични лекови, се забележани случаи на серотонински синдром или синдром сличен на невролептичниот малиген синдром. Бидејќи овие симптоми може да доведат до состојба опасна по живот (карактеризирана со група симптоми: хипертермија, ригидитет, миоклонус, автономна нестабилност со можни брзи флукуации на виталните знаци, промена на менталниот статус, вклучувајќи конфузија, иритабилност, изразена агитација со прогресија во делириум и кома), лекувањето со пароксетин треба да се прекине веднаш и да се започне со симптоматско лекување. Пароксетин не смее да се применува во комбинација со прекурзорите на серотонинот (како што се Л-триптофан, окситриптан) поради ризикот од појава на серотонински синдром (видете ги деловите 4.3 и 4.5).

Манија

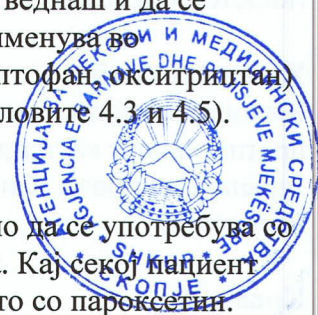
Како и во случај на другите антидепресиви, пароксетин би требало да се употребува со претпазливост кај пациентите со анамнестички податок за манија. Кај секој пациент што ќе влезе во манична фаза потребно е да се прекине лекувањето со пароксетин.

Нарушена ренална/хепатална функција

Потребна е претпазливост при примена на пароксетин кај пациенти со тешконарушена функција на бубрезите и на црниот дроб (видете го делот 4.2).

Дијабетес

Кај пациенти со дијабетес, лекувањето со ССРИ-антидепресиви може да влијае врз



контролата на гликемијата. Можеби ќе биде потребно да се промени дозирањето на инсулинот и/или оралните хипогликемици. Дополнително, постојат студии кои покажуваат дека е можно зголемување на нивото на гликемија во крвта кога пароксетин се дава заедно со правастатин (видете го делот 4.5).

Епилепсија

Како и сите антидепресиви, пароксетин треба да се применува со претпазливост кај пациенти со епилепсија.

Епилептични напади

Вкупната инциденција на епилептични напади е помала од 0,1 % кај пациенти лекувани со пароксетин. Во случај на појава на епилептични напади лекувањето со пароксетин треба да се прекине.

Електроконвулзивна терапија

Мало е клиничкото искуство од истовремена употреба на пароксетин и електроконвулзивна терапија.

Глауком

Како и останатите ССРИ, пароксетин може да предизвика мидријаза и треба да се применува со претпазливост кај пациенти со глауком на тесен агол или со анамнестички податок за глауком.

Срцеви заболувања

Кај пациенти со срцеви заболувања потребно е придржување кон вообичаените мерки на претпазливост.

Продолжен QT-интервал

Пријавени се случаи на продолжување на QT-интервалот во постмаркетиншкиот период.

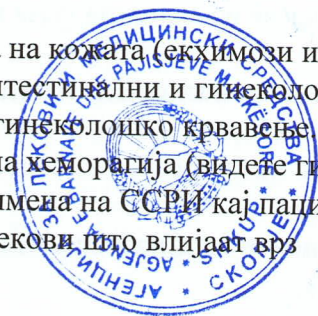
Пароксетин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со семејна историја на продолжен QT-интервалот, истовремена употреба на антиаритмични лекови или други лекови што потенцијално може да го продолжат QT-интервалот, други значајни постојни срцеви заболувања, како срцева слабост, исхемична срцева болест, срцев блок или вентрикуларни аритмии, брадикардија и хипокалемија или хипомагнезимија (видете ги деловите 4.3 и 4.5).

Хипонатремија

Хипонатремијата е ретко забележана, главно кај постари пациенти. Потребна е претпазливост кај пациенти со ризик од хипонатремија, на пр. поради придружна терапија и цироза. Хипонатремијата обично се повлекува по прекин на употребата на пароксетин.

Крвавења

При примена на ССРИ забележани се случаи на крвавења на кожата (екхимози и пурпури). Пријавени се и други крвавења, на пр. гастроинтестинални и гинеколошки. Кај постарите пациенти има зголемен ризик за појава на гинеколошко крвавење. ССРИ/СНРИ може да го зголемат ризикот за постпартална хеморагија (видете ги деловите 4.6, 4.8) затоа е потребна претпазливост при примена на ССРИ кај пациенти што истовремено употребуваат орални антикоагуланти, лекови што влијаат врз



тромбоцитната функција или други лекови што го зголемуваат ризикот од крвање (на пр., атипични антипсихотици, како клозапин, фенотијазини, повеќето трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна киселина, нестероидни противвоспалителни лекови, COX-2 инхибитори), како и кај пациенти со позната склоност кон крвање или со предиспонирачки состојби (видете го делот 4.8).

Интеракција со тамоксифен

Пароксетин, кој е потентен инхибитор на CYP 2D6, може да доведе до намалена концентрација на ендоксифен, еден од најважните активни метаболити на тамоксифен. Поради тоа, секогаш кога е возможно, употребата на пароксетин треба да се избегнува за време на лекување со тамоксифен (видете го делот 4.5).

Симптоми поврзани со прекин на примената на пароксетин

Вообичаено се појавуваат симптоми на апстиненција по прекилот на лекувањето со пароксетин, посебно во случај на нагло прекинување (видете го делот 4.8). Кај клиничките испитувања, симптоми поврзани со прекилот на примената на пароксетин се забележани кај околу 30 % пациенти, додека истите симптоми се забележани кај околу 20 % од пациентите што примале плацебо. Појавата на симптомите на апстиненција не е иста со тоа дека лекот предизвикува психичка или физичка зависност.

Ризикот од појава на симптоми поврзани со прекилот на примената може да зависи од неколку фактори, вклучувајќи го траењето на лекувањето и применетата доза, како и брзината на намалување на дозата.

Забележани се: вртоглавица, нарушувања на сетилните органи (вклучувајќи парестезии, чувство на електричен удар и тинитус), нарушување на спиењето (вклучувајќи интензивно сонување), вознемиреност или анксиозност, мачнина, тремор, збунетост, потење, главоболка, пролив, палпитации, емоционална нестабилност, раздразливост и нарушување на видот. Кај повеќето пациенти опишаните симптоми биле благи до умерени, иако кај мал број поединци се јавиле со посилен интензитет. Обично се јавуваат во првите денови по прекилот на лекувањето, но многу ретко се забележани и кај пациенти што случајно ја пропуштиле дозата. Опишаните несакани дејства главно се самоограничувачки и обично престануваат во рамките на две седмици, иако во поединечни случаи е забележано и подолго траење (2–3 месеци или повеќе). Затоа се препорачува постепен прекин на примената на пароксетин во текот на неколку седмици или месеци, во зависност од реакцијата на пациентот (видете го делот 4.2).

Сексуална дисфункција

Селективните инхибитори на повторно преземање на серотонинот (ССРИ) може да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (видете го делот 4.8). Имало извештаи за долготрајна сексуална дисфункција, каде што симптомите продолжиле и покрај прекинувањето на терапијата со ССРИ.

Помошни супстанции

Лекот содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на непоносливост на галактоза, целосен недостиг на лактаза или со гликозно-галактозна малапсорпција не треба да го употребуваат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во една таблета, така што може да се каже дека е без натриум.



4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Серотонинергични лекови

Како и со другите ССРИ, истовремената примена со серотонинергични лекови може да доведе до зголемување на ефектите поврзани со серотонинот (серотонински синдром, видете го делот 4.4). Потребна е претпазливост и клинички надзор кога серотонинергичните лекови (како Л-триптофан, триптани, трамадол, линезолид, метилтиониниум хлорид (метиленско сино), ССРИ, литиум, петидин, бупренорфин и препарати што содржат кантарион – *Hypericum perforatum*) се применуваат истовремено со пароксетин. Потребна е претпазливост и со фентанил кој се употребува при општи анестезии, како и при лекување хронична болка. Контраиндицирана е истовремената примена на пароксетин и МАОИ поради ризикот од серотонински синдром (видете го делот 4.3).

Пимозид

Зголемување на концентрацијата на пимозид (просечно за 2,5 пати) е забележано при испитувањето на истовремена примена на еднократна мала доза на пимозид (2 mg) и 60 mg пароксетин. Ова се објаснува со познатото својство на пароксетин да го инхибира CYP 2D6. Поради тесната терапевтска ширина на пимозид и неговото влијание врз продолжувањето на QT-интервалот, истовремената примена на пароксетин и на пимозид е контраиндицирана (видете го делот 4.3).

Лекови што го продолжуваат QT-интервалот

Ризикот од продолжување на QTc-интервалот и/или вентрикуларни аритмии (на пр. TdP – *Torsade de Pointes*) може да се зголеми при истовремена употреба на други лекови што го продолжуваат QTc-интервалот (на пр., некои антипсихотици) (видете го делот 4.4). Истовремената употреба на тиоридазин и пароксетин е контраиндицирана бидејќи, како и со другите лекови што го инхибираат хепаталниот ензим CYP450 2D6, пароксетинот може да го зголеми нивото на тиоридазин во крвната плазма што може да доведе до продолжување на QT-интервалот (видете го делот 4.3).

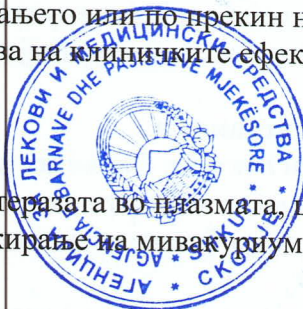
Лекови што влијаат врз ензимите вклучени во метаболизмот

Индукцијата или инхибицијата на ензимите што го метаболизираат пароксетинот може да влијае врз неговиот метаболизам и фармакокинетика.

Ако пароксетин се применува со некој познат инхибитор на ензимите што го метаболизираат лекот, треба да се разгледа можноста за давање што пониска доза. Не е потребно почетно приспособување на дозата ако лекот се применува заедно со некој познат индуктор на ензимите што го метаболизираат лекот (на пр., карбамазепин, рифампицин, фенобарбитон, фенитоин) или со фосампренавир/ритонавир. При секое приспособување на дозата на пароксетин (по воведувањето или по прекин на лекувањето со ензимски индуктор) треба да се внимава на клиничките ефекти (подносливост и делотворност на лекот).

Невромускулни блокатори

ССРИ можат да ја редуцираат активноста на холинестеразата во плазмата, што резултира со продолжување на невромускулното блокирање на мивакуриум и суксаметониум.



Фосампренавир/ритонавир

Истовремената примена на фосампренавир/ритонавир 700 mg/100 mg двапати на ден со пароксетин 20 mg дневно кај здрави доброволци во тек на 10 дена значително ја намалила плазматската концентрација на пароксетин за приближно 55 %.

Концентрацијата на фосампренавир/ритонавир во текот на истовремената примена со пароксетин била слична со референтните вредности добиени во други испитувања, што упатува дека пароксетин нема значаен ефект врз метаболизмот на фосампренавир/ритонавир. Нема податоци за ефектите од долготрајната истовремена примена на пароксетин и фосампренавир/ритонавир во траење подолго од 10 дена.

Проциклидин

Секојдневната примена на пароксетин значајно ја зголемува плазматската концентрација на проциклидинот. Доколку се забележи антихолинергично дејство, дозата на проциклидин треба да се намали.

Антиепилептици

Истовремената примена на пароксетин со карбамазепин, фенитоин и со натриум валпроат не влијае врз нивната фармакокинетика/фармакодинамика кај пациенти со епилепсија.

Инхибициски ефект на пароксетин врз CYP 2D6

Како и другите антидепресиви, вклучувајќи ги и другите ССРИ, пароксетин го инхибира хепаталниот ензим CYP450 2D6. Инхибицијата на CYP 2D6 може да доведе до зголемени концентрации во плазмата на истовремено применетите лекови што се метаболизираат со помош на тој ензим. Тоа се некои трициклични антидепресиви (на пр., кломипрамин, нортриптилин и десипрамин), фенотијазински невroleптици (на пр., перфеназин и тиоридазин, видете го делот 4.3 и параграфот „Лекови коишто го продолжуваат QT-интервалот“ во делот 4.5 погоре), рисперидон, атомоксетин, некои антиаритмици од групата 1c (на пр. пропафенон и флекаинид) и метопролол. Не се препорачува истовремена примена на пароксетин со метопролол при лекување декомпензација на срцето бидејќи за оваа индикација метопрололот има тесен терапевтски индекс.

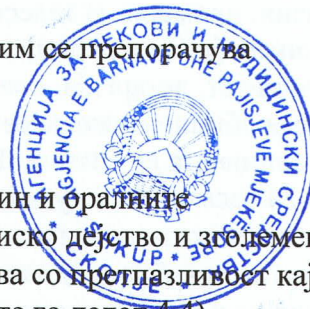
Во литературата е пријавена фармакокинетичката интеракција помеѓу CYP 2D6 инхибиторите и тамоксифен која покажува 65–75 % намалување на нивото на една или повеќе активни форми на тамоксифен, т.е. ендоксифен во плазмата. Во некои студии е пријавена намалена ефикасност на тамоксифен при истовремена употреба на некои ССРИ. Ако се земе предвид дека не може да се исклучи намалената ефикасност на тамоксифен, секогаш кога е можно треба да се одбегнува истовремена употреба со силни CYP 2D6 инхибитори (вклучувајќи го и пароксетин) (видете го делот 4.4).

Алкохол

Како и кај другите психотропни лекови, на пациентите не им се препорачува истовремено земање пароксетин и алкохол.

Орални антикоагуланти

Можна е фармакодинамичка интеракција помеѓу пароксетин и оралните антикоагуланти која резултира со зголемено антикоагулациско дејство и зголемен ризик од крвавење. Затоа, пароксетин треба да се применува со претпазливост кај пациенти што се лекуваат со орални антикоагуланти (видете го делот 4.4).



Нестероидни противвоспалителни лекови, ацетилсалицилна киселина и други антиагрегациски лекови

Можна е фармакодинамичка интеракција помеѓу пароксетин и НСАИЛ/ацетилсалицилна киселина која резултира со зголемен ризик од крвање (видете го делот 4.4).

Се препорачува претпазливост кога пароксетин се дава на пациенти што употребуваат ССРИ заедно со орални антикоагуланти, лекови што влијаат врз функцијата на тромбоцитите или други лекови што го зголемуваат ризикот од крвање (на пр. атипични антипсихотици, како клозапин, фенотијазините, повеќето трициклични антидепресиви, ацетилсалицилната киселина, НСАИЛ, СОХ-2 инхибитори), како и кај пациенти со позната склоност кон крвање или со предиспонирачки состојби.

Правастатин

Забележана е интеракција меѓу пароксетин и правастатин во студиите, која покажува дека заедничката примена на овие лекови може да доведе до зголемување на гликемијата во крвта. Кај пациентите со дијабетес мелитус што примаат и пароксетин и правастатин, може да биде потребно приспособување на оралната хипогликемиска терапија и/или на инсулинот (видете го делот 4.4).

4.6 Бременост, лактација и плодност

Бременост

Одредени епидемиолошки студии упатуваат на зголемен ризик од конгенитални малформации, посебно кардиоваскуларни (како вентрикуларни и атријални септални дефекти), поврзани со примената на пароксетин во текот на првото тримесечје. Механизмот на ова дејство е непознат. Добиените резултати упатуваат на тоа дека ризикот од развој на кардиоваскуларните малформации е помал од 2/100 кај деца чијшто мајки во текот на бременоста примале пароксетин, во споредба со очекуваната зачестеност 1/100 деца во општата популација.

Пароксетин може да се употребува во текот на бременоста кога е тоа строго индицирано. Докторот што препишува пароксетин на бремени жени или на жени што планираат бременост треба да размисли за други форми на лекување. Наглиот прекин на терапијата би требало да се избегнува во текот на бременоста (видете го делот 4.2). Податоците од опсервациски студии укажуваат на зголемен ризик (помалку од 2 пати) за постпартална хеморагија по експозиција на ССРИ/СНРИ во текот на последниот месец од бременоста (видете ги деловите 4.4 и 4.8).

Новороденчињата треба да се надгледуваат доколку мајката во доцната фаза на бременост, посебно во третото тримесечје, употребувала пароксетин.

Кај новороденчињата чијшто мајки употребувале пароксетин во подоцнежната фаза на бременост забележани се следните симптоми: респираторен дистрес, цијаноза, апнеја, конвулзии, промени на телесната температура, тешкотии при хранење, повраќање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хиперрефлексија, тремор, нервоза, раздразливост, летаргија, плачливост, сомноленција и нарушено спиење. Овие симптоми обично може да се појават поради серотонинергичното дејство или како апстиненцијални симптоми. Наброените симптоми обично се појавуваат веднаш или во првите 24 часа по породувањето.

Епидемиолошките испитувања укажуваат на тоа дека примената на ССРИ во текот на бременоста, посебно во доцниот период на бременоста, е поврзана со зголемен ризик од појава на перзистентна пулмонална хипертензија кај новороденчето. Тој ризик се јавува приближно кај 5 од 1 000 бремености. Кај општата популација се појавува во 1

до 2 од 1 000 бремености.

Испитувањата кај животните покажале токсично дејство врз репродукцијата, но не покажале директно штетно дејство врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или врз постнаталниот развој (видете го делот 5.3).

Лактација

Познато е дека мали количини на пароксетин се излучуваат во мајчиното млеко. Кај објавените резултати од испитувањата, серумската концентрација кај доенчињата била немерлива ($< 2 \text{ ng/ml}$) или многу ниска ($< 4 \text{ ng/ml}$), а никакви знаци на дејство на лекот не се забележани кај овие деца. Бидејќи не се очекува никакво влијание на лекот врз доенчето, може да се разгледа примената на пароксетин во текот на доењето.

Плодност

Податоци добиени од испитувања кај животните покажуваат дека пароксетин може да влијае на квалитетот на спермата (видете го делот 5.3). Податоците од *ин витро* испитувањата со човечки материјал упатуваат на одредено влијание на квалитетот на спермата. Сепак, извештаите што се однесуваат на испитувања вршени на луѓе со некои SSRI (вклучувајќи го и пароксетин) упатуваат на реверзибилност на штетното дејство врз квалитетот на спермата. Досега не е забележано влијание врз фертилитетот кај луѓето.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Клиничкото искуство покажало дека лекувањето со пароксетин не е поврзано со нарушување на когнитивните или на психомоторните функции. Меѓутоа, како и кај сите психотропни лекови, на пациентите треба да им се советува да бидат претпазливи при управување со возила или со машини.

Иако пароксетин не го зголемува нарушувањето на менталните и на моторните вештини предизвикани од алкохол, не се препорачува истовремена употреба на пароксетин со алкохол.

4.8 Несакани дејства

При континуирана примена може да се намалат зачестеноста и интензитетот на некои од долунаведените несакани дејства, па во повеќето случаи не е потребно прекинување на терапијата.

Несаканите дејства се наброени според MedDRA органски системи и според фреквенцијата на појавување.

Фреквенциите на појавување се дефинирани како: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$; $< 1/10$), невообичаено ($\geq 1/1\,000$; $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1\,000$), многу ретко ($< 1/10\,000$) и со непозната фреквенција (не може да биде пресметана од достапните податоци).

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Невообичаено: леукопенија, абнормални крвавења на кожата и на слузокожата (вклучително ехимози и гинеколошки крвавења).

Многу ретко: тромбоцитопенија.



Нарушувања на имунолошкиот систем

Многу ретко: тешки и потенцијално фатални алергиски реакции (вклучувајќи анафилактични реакции и ангиоедем).

Ендокрини нарушувања

Многу ретко: синдром на неадекватно лачење на антидиуретичниот хормон (SIADH).

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Често: зголемени вредности на холестеролот во серумот, намален апетит.

Невообичаено: нарушена гликемиска контрола е пријавена кај пациенти со дијабетес (видете го делот 4.4).

Ретко: хипонатремија.

Хипонатремијата е забележана главно кај постарите лица и понекогаш може да се поврзе со SIADH.

Психијатриски нарушувања

Често: сомноленција, несоница, агитација, невообичаени соништа (вклучувајќи кошмари).

Невообичаено: збунетост, халуцинации.

Ретко: манични реакции, анксиозност, деперсонализација, панични напади, акатизија (видете го делот 4.4).

Непозната фреквенција: бруксизам, суицидни идеи, суицидно однесување и агресија.

Случаи на суицидни идеи и суицидно однесување се забележани во текот на лекувањето со пароксетин или брзо по прекинувањето на лекувањето (видете го делот 4.4).

Случаи на агресивност се пријавени во постмаркетиншкиот период на активната супстанција.

Овие симптоми може да бидат и последица на основната болест.

Нарушувања на нервниот систем

Често: вртоглавица, треперење, главоболка, намалена концентрација.

Невообичаено: екстрапирамидални нарушувања.

Ретко: конвулзии, синдром на немирни нозе.

Многу ретко: серотонински синдром (симптомите може да вклучуваат вознемиреност, збунетост, засилено потење, халуцинации, хиперрефлексија, миоклонус, треперење, тахикардија и тремор).

Забележани се повремени екстрапирамидални реакции, вклучувајќи орофацијална дистонија кај пациенти со претходни нарушувања на движењето или кај оние што земале невroleптици.

Нарушувања на сетилото за вид

Често: заматување на видот.

Невообичаено: мидријаза (видете го делот 4.4).

Многу ретко: акутен глауком.

Нарушувања на сетилото за слух и за рамнотежа

Непозната фреквенција: тинитус.

Срцеви нарушувања

Невообичаено: синусна тахикардија.



Ретко: брадикардија.

Нарушувања на васкуларниот систем

Невообичаено: краткотрајно, транзиторно зголемување или намалување на крвниот притисок, постурална хипотензија.

Краткотрајно, транзиторно зголемување или намалување на крвниот притисок е пријавено по лекување со пароксетин, обично кај пациенти со постојна хипертензија или анксиозност.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Често: просевање.

Гастроинтестинални нарушувања

Многу често: мачнина.

Често: констипација, дијареја, повраќање, сува уста.

Многу ретко: гастроинтестинално крвавење.

Непозната фреквенција: микроскопски колитис.

Нарушувања на хепатобилијарниот систем

Ретко: зголемување на вредностите на хепаталните ензими.

Многу ретко: нарушувања на функцијата на хепарот (како хепатитис, понекогаш придружен со жолтица и/или затајување на функцијата на хепарот).

Во постмаркетиншкиот период се пријавени случаи на покачување на хепаталните ензими и, многу ретко, нарушувања на функцијата на хепарот (како хепатитис, понекогаш придружен со жолтица и/или затајување на функцијата на хепарот). Треба да се разгледа можноста за прекин на лекувањето со пароксетин во случај на долготрајни зголемени вредности на хепаталните ензими.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Често: потење.

Невообичаено: осип, јадеж.

Многу ретко: тешки кожни реакции (вклучувајќи еритема мултиформе, Стивенс-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза), уртикарија, фотосензитивни реакции.

Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем

Невообичаено: ретенција на урината, уринарна инконтиненција.

Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките

Многу често: сексуална дисфункција.

Ретко: хиперпролактинемија/галактореја, менструални нарушувања (вклучително менорагија, метрорагија, аменореја, одложена и нередовна менструација).

Многу ретко: пријапизам.

Непозната фреквенција: постпартална хеморагија*

*Постпарталната хеморагија е пријавувана за терапевтската група ССРИ/СНРИ (видете ги деловите 4.4 и 4.6).

Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво

Ретко: артралгија, мијалгија.



Епидемиолошките студии, главно спроведени на 50-годишни пациенти или повозрасни, упатуваат на зголемен ризик од фрактура на коските, и тоа кај пациенти што примаат ССРИ и трициклични антидепресиви. Механизмот што доведува до ризик е непознат.

Општи нарушувања и реакции на местото на примената

Често: астенија, пораст на телесната тежина.

Многу ретко: периферни едеми.

СИМПТОМИ ПОВРЗАНИ СО ПРЕКИНОТ НА ПРИМЕНАТА НА ПАРОКСЕТИН

Често: вртоглавица, нарушувања на сетилните органи, нарушено спиење, анксиозност, главоболка.

Невообичаено: вознемиреност, мачнина, потење, треперење, збунетост, емоционална лабилност, нарушувања на видот, палпитации, дијареја, раздразливост.

Прекинот на примената, посебно кога се прави нагло, може да предизвика појава на апстиненцијални симптоми. Забележани се: вртоглавица, нарушувања на сетилните органи (вклучувајќи парестезии и чувство на електричен удар, тинитус), нарушувања на спиењето (вклучувајќи интензивно сонување), вознемиреност или анксиозност, мачнина, тремор, збунетост, потење, главоболка, дијареја, палпитации, емоционална лабилност, раздразливост и нарушување на видот.

Кај повеќето пациенти опишаните симптоми биле благи до умерени и самоограничувачки, иако кај некои пациенти симптоматологијата може да биде потешка и/или со продолжено траење. Затоа се препорачува постепен прекин на примената на пароксетин со постепено намалување на дозата во текот на неколку седмици или месеци (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА ОД КЛИНИЧКИТЕ ИСПИТУВАЊА КАЈ ДЕЦА

Забележани се следните несакани дејства:

Зголемување на зачестеноста на суицидно однесување (вклучувајќи суицидни мисли и обиди за самоубиство), самоповредување и непријателско однесување. Суицидни мисли и обиди за самоубиство биле забележани при клинички испитувања кај адолесценти со голема депресија. Засилено непријателско однесување обично се појавувало кај деца, најчесто помлади од 12 години, со опсесивно-компулсивно нарушување.

Дополнително се забележани и следните несакани дејства: намален апетит, треперење, потење, хиперкинезија, вознемиреност, емоционална лабилност (вклучувајќи плачливост и промени на расположението), несакани дејства поврзани со крвање, посебно на кожата и на мукозните мембрани.

Следните дејства се забележани по прекинот на лекувањето со пароксетин: емоционална лабилност (вклучувајќи плачливост, промени на расположението, самоповредување, суицидни мисли и обиди за самоубиство), нервоза, вртоглавица, мачнина и болка во stomакот (видете го делот 4.4).

Видете го делот 5.1 за повеќе информации околу педијатриските клинички испитувања.

Пријавување несакани дејства

Пријавувањето на сомнителните несакани реакции по пуштањето на лекот во промет е многу важно. На тој начин се овозможува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата - <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми и знаци на предозирање

Според достапните податоци за предозирање со пароксетин, лекот има широка безбедносна маргина.

Искуството со предозирање со пароксетин покажало дека дополнително на симптомите опишани во делот 4.8, пријавени се и зголемена температура и несакани мускулни контракции. Закрепнувањето обично поминува без сериозни последици, дури и во случај на земање до 2 000 mg пароксетин (без комбинација со други лекови). Појава на кома или ЕКГ-промени биле пријавувани повремено, а многу ретко – фатален исход, обично кога пароксетин бил примен заедно со други психотропни лекови, со или без алкохол.

Лекување предозираност со пароксетин

Не е познат никаков специфичен антидот.

Лекувањето треба да опфати симптоматска терапија која се презема при лекување предозирање со кој било антидепресив. Може да се земе предвид давање 20 – 30 mg активен јаглен во првите неколку часа по предозирањето со пароксетин. Се препорачува да се следи пациентот со чести контроли на виталните функции и со внимателно набљудување. Лекувањето треба да се спроведува во согласност со клиничката слика на пациентот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: антидепресиви, селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот.

Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТC): N06AB05

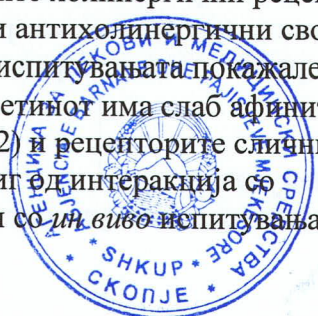
Механизам на дејство

Пароксетин е силен и селективен инхибитор на повторното преземање на 5-хидрокситриптаминот (5-НТ, серотонин) и се смета дека неговото антидепресивно дејство и ефект при лекувањето опсесивно-компулсивно нарушување, социјално анксиозно нарушување/социјална фобија, генерализирано анксиозно нарушување, посттравматско стресно нарушување и панично нарушување се поврзани со неговата специфична инхибиција на преземање на серотонинот во мозочните неврони.

Пароксетинот не е хемиски поврзан со трицикличните, тетрацикличните и со другите расположливи антидепресиви.

Пароксетинот има слаб афинитет кон мускаринските холинергични рецептори и испитувањата врз животните покажале само слаби антихолинергични својства.

Во согласност со селективното дејство, *ин витро* испитувањата покажале дека за разлика од трицикличните антидепресиви, пароксетинот има слаб афинитет кон α_1 , α_2 и β -адренорецепторите, рецепторите за допамин (D2) и рецепторите слични на 5-НТ1, 5-НТ2 и хистаминските (H1) рецептори. Тој недостиг од интеракција со постсинаптичките рецептори *ин витро* е потврден со *ин vivo* испитувања кај кои не е



забележан депресорен ефект врз централниот нервен систем, како ни хипотензивни карактеристики.

Фармакодинамички ефекти

Пароксетин не ја попречува психомоторната функција и не го засилува депресивното дејство на етанолот.

Како и другите ССРИ, пароксетинот предизвикува симптоми на зголемена стимулација на рецепторите за серотонин кога се применува кај животни на кои претходно им се давани инхибитори на МАО или триптофан.

Бихевиоралните и ЕЕГ испитувања укажуваат дека пароксетинот слабо се активира при дози поголеми од оние што се потребни за инхибиција на преземање серотонин.

Својствата на активирањето по природа не наликуваат на оние што ги предизвикува амфетаминот.

Испитувањата кај животни покажаа дека пароксетинот не влијае значително врз кардиоваскуларниот систем. Пароксетинот не предизвикал клинички значајни промени кај вредностите на крвниот притисок, пулсот и во ЕКГ-наодот по примената кај здрави испитаници.

Испитувањата укажуваат дека, за разлика од антидепресивите што го инхибираат преземањето на норадреналинот, пароксетин има значително намалена склоност кон инхибицијата на антихипертензивните ефекти на гванетидинот.

При лекувањето на депресијата, пароксетин покажува сличен ефект како и стандардните антидепресиви.

Одредени докази покажуваат дека пароксетинот може да даде терапевтски одговор кај пациенти кај кои не дејствувала стандардната терапија.

Утринското дозирање на пароксетин нема никаков значаен ефект ни врз квалитетот ни врз должината на спиењето. Напротив, веројатно е дека пациентите ќе спијат подобро по почетокот на дејството на пароксетин.

Анализа на самоубиствата кај возрасни

Деталната анализа со плацебо контролирани студии кај возрасни со психијатриски нарушувања покажува поголема зачестеност на суицидното однесување кај помлади возрасни лица (на возраст од 18 до 24 години) што примале пароксетин во споредба со оние што примале плацебо (2,19 % наспроти 0,92 %). Кај постарите возрасни групи не е утврден таков пораст. Кај возрасните со голема депресија (од сите возрасти) имало пораст во зачестеноста на суицидното однесување кај пациентите што примале пароксетин во споредба со оние што примале плацебо (0,32 % наспроти 0,05 %). Сите евидентирани настани биле обиди за самоубиства. Меѓутоа, повеќето од овие случаи во групата пациенти што примале пароксетин (8 од 11) се однесуваа на помлади возрасни лица (видете го делот 4.4).

Одредување на дозата

При испитувањата за одредување на висината на дозата забележано е дека односот меѓу дозата и ефектот на пароксетин формираат рамна крива, што би значело дека понатамошното зголемување на дозата над препорачаната нема да го подобри терапевтскиот одговор. Меѓутоа, според досегашните клинички податоци, кај некои пациенти титрирањето над препорачаните дози резултирало со подобрен одговор на терапијата.

Долготрајно лекување

Спроведено е клиничко испитување со долготрајна примена на пароксетин (52



седмици) при лекување депресија и превенција на релапс на болеста: 12 % од пациентите што добивале пароксетин (20 – 40 mg/ден) имале релапс, во однос на 28 % од пациентите што примале плацебо.

Спроведени се и три клинички испитувања за долготрајна примена на пароксетин (24 седмици) при лекување опсесивно-компулсивно нарушување со превенција на појава на релапс на болеста. Во една од трите студии се појавил релапс на болеста кај 38 % од пациентите што примале пароксетин во споредба со 59 % од пациентите што примале плацебо – што е статистички значајна разлика.

Во долготрајно клиничко испитување (24 седмици) на ефикасноста на пароксетин при лекување панично нарушување со превенција на релапси се добиени следните резултати: кај 5 % од пациентите што примале пароксетин (10 – 40 mg/ден) се појавил релапс на болеста во споредба со 30 % од пациентите што примале плацебо. Слични податоци се добиени и во 36-неделна студија која следела во продолжение на претходната.

Не е утврдена долготрајна ефикасност на пароксетин при лекување социјално анксиозно нарушување, генерализирано анксиозно нарушување и посттравматско стресно нарушување.

Несакани дејства утврдени во клинички испитувања кај деца

Во краткотрајни клинички испитувања кај деца и кај адолесценти (до 10–12 недели) следните несакани ефекти се утврдени кај пациентите лекувани со пароксетин со фреквенција на појавување од најмалку 2 % од пациентите со најмалку двојна зачестеност во однос на плацебото: зголемување на зачестеноста на суицидно однесување (вклучувајќи суицидни мисли и обиди за самоубиство), самоповредување и непријателско однесување. Суицидни мисли и обиди за самоубиство најчесто биле забележани во клиничките испитувања кај адолесценти со голема депресија. Засилено непријателско однесување обично се појавувало кај децата, најчесто помлади од 12 години, со опсесивно-компулсивно нарушување.

Дополнително се забележани и следните несакани дејства коишто се појавувале почесто кај пациентите што примале пароксетин во однос на оние што примале плацебо: намален апетит, тремор, потење, хиперкинезија, вознемиреност, емоционална лабилност (вклучувајќи плачливост и промени на расположението).

Кај испитувањата при кои се применувал режим на постепено намалување на дозата, симптомите што се забележани за време на постапката на намалување на дозата или по прекинот на лекувањето со пароксетин кај најмалку 2 % од пациентите и кои се појавувале со најмалку двојно поголема зачестеност во однос на пациентите што примале плацебо биле: емоционална лабилност (вклучувајќи плачливост, промени на расположението, самоповредување, суицидни мисли и обиди за самоубиство), нервоза, вртоглавица, гадење и болки во стомакот (видете го делот 4.4).

Во студии кои биле вршени паралелно на 5 групи во времетраење од 8 недели до 8 месеци забележана е појава на крвање посебно на кожата и на мукозните мембрани кај 1,74 % од пациентите што примале пароксетин во споредба со 0,74 % од пациентите што примале плацебо.

5.2 Фармакокинетички својства

Апсорпција

Пароксетин добро се апсорбира по орална употреба и се метаболизира преку метаболизам на прв премин низ хепарот. Поради метаболизмот на прв премин,



количината на пароксетин расположлива во системската циркулација е помала од таа што се апсорбира во гастроинтестиналниот тракт. Со зголемено оптоварување на организмот, поради земање поголеми поединечни или повеќекратни дози, настапува делумно заситување на ефектот на прв премин низ хепарот и намален клиренс од плазмата. Тоа резултира со непропорционално зголемување на концентрацијата на пароксетин во плазмата, па затоа фармакокинетските параметри не се константни и немаат линеарна кинетика. Меѓутоа, нелинеарноста е мала и ограничена на оние испитаници што имаат ниска концентрација на лекот во плазмата при ниски дози. Нивото на динамичка рамнотежа (steady state) се постигнува 7 – 14 дена по почетокот на лекувањето и фармакокинетиката не се менува за време на долготрајна терапија.

Дистрибуција

Пароксетинот широко се дистрибуира во ткивата и само 1 % останува во плазмата. Во терапевтски концентрации приближно 95 % од пароксетинот присутен во плазмата се врзува за белковините.

Не е утврдена поврзаност помеѓу концентрацијата на пароксетинот во плазмата и клиничките ефекти (ефикасност и несакани дејства).

Биотрансформација

Главните метаболити на пароксетин се поларизирани и конјугирани продукти на оксидацијата и метилацијата. Тие, најверојатно, не придонесуваат за терапевтскиот ефект на пароксетин. Метаболизмот не го нарушува селективното дејство на пароксетин врз повторното преземање на невралниот серотонин.

Елиминација

Пароксетинот се излачува со урината и тоа околу 64 % во форма на метаболити и помалку од 2 % во непроменета форма. Околу 36 % од дозата се излачува со изметот, веројатно преку билијарниот тракт, од што непроменетиот пароксетин претставува помалку од 1 % од дозата. Така пароксетинот речиси во целост се елиминира преку метаболитите.

Излачувањето на метаболитите е бифазично, прво е под дејство на метаболизмот на прв премин низ хепарот, а потоа е контролирано од системското излачување.

Полувремето на излачување е променливо, но изнесува околу еден ден.

Фармакокинетика кај посебни групи пациенти

Постари лица и пациенти со нарушена ренална/хепатална функција

Зголемена концентрација на пароксетин во плазмата се појавува кај постарите испитаници и кај оние со тешко оштетување на бубрезите или на црниот дроб, но распонот на концентрациите во плазмата одговара со оние кај здравите возрасни испитаници.



5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Токсиколошки испитувања на пароксетин се спроведени кај албино стаорци и резус мајмуни. Метаболизмот на пароксетин и кај двата вида е сличен на метаболизмот кај човекот. Како што се очекува со липофилните амини, вклучувајќи ги трицикличните антидепресиви, дошло до појава на фосфолипидоза кај стаорците. Кај испитувањата на приматите во траење до една година и при дози 6 пати поголеми од препорачаните клинички дози фосфолипидоза не била забележана.

Карциногенеза: не е забележан канцероген ефект на пароксетин во текот на двегодишните испитувања врз глупци и врз стаорци.

Генотоксичност: пароксетинот не покажал генотоксичност во сериите на *ин витро* и *ин vivo* тестови.

Студиите за репродуктивна токсичност извршувани врз стаорци покажале дека пароксетин влијае на плодноста на женките и на мажјаците со тоа што ги намалува индексот на плодност и стапката на бременост. Била забележана зголемена стапка на смртност кај младенчињата на стаорците, како и задоцнета осификација. Последните несакани дејства се повеќе поврзани со токсичност кај мајката и не се сметаат за директен ефект врз фетусот/новороденчето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Помошни супстанции:

Таблетно јадро:

- калциум хидроген фосфат, дихидрат;
- лактоза, монохидрат;
- натриум скробен гликолат (тип А);
- калциум хидроген фосфат, безводен;
- магнезиум стеарат.

Филм обвивка:

- Пароксетин Алкалоид 20 mg: опадрај бел 15B58810 [титаниум диоксид (E171), хипромелоза, макрогол 400, полисорбат 80].
- Пароксетин Алкалоид 30 mg: опадрај бел 12B50610 [титаниум диоксид (E171), хипромелоза, макрогол 400, боја (E132), полисорбат 80].

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

Четири (4) години.

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Таблетите се спакувани во бел непрозирен блистер (PVC/PE/PVDC/Al-фолија). Секој блистер содржи 10 таблети. Кутијата содржи 30 таблети (3 блистери со по 10 таблети) и упатство за корисникот.



6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените лекови, односно на отпадните материјали

Нема посебни барања.

Неискористениот лек или отпадните материјали да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски бр.12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: + 389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2024 г.

