

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

**Seroxat 20 mg filmtabletta**

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Filmtablettánként 20 mg paroxetin (paroxetin-hidroklorid-hemihidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta.

Fehér színű, ovális alakú, domború felületű filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „20” mélynyomással, másik oldalán bemetszéssel ellátva.

A tabletták egyenlő adagokra oszthatók.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

- Major depressziós epizódok
- Obsessiv-compulsiv betegség
- Pánikbetegség agoraphobiával vagy anélkül
- Szociális szorongásos zavar / szociális fóbia
- Generalizált szorongásos zavar
- Poszt-traumás stressz betegség

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

#### **MAJOR DEPRESSZIÓS EPIZÓDOK**

Az ajánlott adag általában napi 20 mg. A betegeknél a javulás általában egy hét után kezdődik, de esetleg csak a kezelés második hetétől észlelhető.

Mint minden antidepresszáns gyógyszer esetében, az adagolást felül kell vizsgálni és szükség szerint módosítani kell a kezelés megkezdése után 3-4 héten belül, majd a továbbiakban, amikor a beteg klinikai állapota indokolja. Amennyiben egyes betegeknél a 20 mg-os adag hatása nem kielégítő, a dózis 10 mg-os részletekben fokozatosan emelhető, legfeljebb napi 50 mg-ig, a beteg válaszreakciójától függően.

A depressziós betegek kezelését kellő ideig, legalább hat hónapon keresztül kell folytatni a tünetmentesség biztosítása érdekében.

#### **OBSESSIV-COMPULSIV BETEGSÉG**

Az ajánlott adag napi 40 mg. Az adagolást napi 20 mg-mal kell kezdeni, és ez az adag 10 mg-os részletekben fokozatosan emelhető az ajánlott dózis eléréséig. Ha az ajánlott adag néhány heti szedése után a hatás nem kielégítő, egyes betegeknél eredményes lehet az adag fokozatos emelése legfeljebb napi 60 mg-ig.

Az obsessiv-compulsiv betegségben (OCD-ben) szenvedő betegek kezelését kellő ideig kell folytatni a tünetmentesség biztosítása érdekében. Ez az időszak több hónap vagy még hosszabb is lehet (lásd 5.1 pont, Farmakodinámiai tulajdonságok).

## **PÁNIKBETEGSÉG**

Az ajánlott adag napi 40 mg. Az adagolást napi 10 mg-mal kell kezdeni és ez az adag 10 mg-os részletekben fokozatosan emelhető az ajánlott dózis eléréséig a beteg válaszreakciójától függően. Az alacsony kezdő adag azért javasolt, hogy minimálisra csökkentsék a pániktünetek súlyosbodásának lehetőségét, ami általános tapasztalat szerint a terápia kezdetekor előfordulhat. Ha az ajánlott adag néhány heti szedése után a hatás nem kielégítő, egyes betegeknél eredményes lehet az adag fokozatos emelése legfeljebb napi 60 mg-ig.

A pánikbetegek kezelését megfelelő ideig kell folytatni a tünetmentesség biztosítása érdekében. Ez az időszak több hónap vagy még hosszabb is lehet (lásd 5.1 pont, Farmakodinámiás tulajdonságok).

## **SZOCIÁLIS SZORONGÁSOS ZAVAR/SZOCIÁLIS FÓBIA**

Az ajánlott adag napi 20 mg. Ha az ajánlott adag néhány heti szedése után a hatás nem kielégítő, egyes betegeknél eredményes lehet az adag fokozatos emelése 10 mg-os részletekben, legfeljebb napi 50 mg-ig. Hosszan tartó adagolás esetén a beteg állapotát rendszeresen felül kell vizsgálni (lásd 5.1 pont, Farmakodinámiás tulajdonságok).

## **GENERALIZÁLT SZORONGÁSOS ZAVAR**

Az ajánlott dózis napi 20 mg. Ha az ajánlott adag néhány heti szedése után a hatás nem kielégítő, egyes betegeknél eredményes lehet az adag fokozatos emelése 10 mg-os részletekben, legfeljebb napi 50 mg-ig. Hosszan tartó adagolás esetén a beteg állapotát rendszeresen felül kell vizsgálni (lásd 5.1 pont, Farmakodinámiás tulajdonságok).

## **POSZT-TRAUMÁS STRESSZ BETEGSÉG**

Az ajánlott dózis napi 20 mg. Ha az ajánlott adag néhány heti szedése után a hatás nem kielégítő, egyes betegeknél eredményes lehet az adag fokozatos emelése 10 mg-os részletekben, legfeljebb napi 50 mg-ig. Hosszan tartó adagolás esetén a beteg állapotát rendszeresen felül kell vizsgálni (lásd 5.1 pont, Farmakodinámiás tulajdonságok).

## **ÁLTALÁNOS INFORMÁCIÓ**

### **MEGVONÁSI TÜNETEK A PAROXETIN KEZELÉS ABBAHAGYÁSA UTÁN**

A kezelés hirtelen leállítását el kell kerülni (lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések és 4.8 pont, Nemkívánatos hatások, mellékhatások). A klinikai vizsgálatokban az adagleépítés fázisában a napi adagot hetente 10 mg-mal csökkentették. Amennyiben elviselhetetlen tünetek jelentkeznek az adag csökkentését vagy a kezelés abbahagyását követően, mérlegelni kell a visszatérést a korábban alkalmazott adagolásra. A továbbiakban az orvos folytathatja a dózis csökkentését, de kisebb lépésekben.

### **Különleges betegcsoportok**

- **Időskorúak**

Időskorú betegeknél előfordulnak magasabb paroxetin plazmaszintek, de a koncentrációtartományok átfedésben állnak a fiatalabbaknál megfigyelt értékekkel. Az adagolást a felnőtteknél alkalmazott kezdő dózissal kell indítani. Az adagok emelése egyes betegeknél eredményes lehet, de a legnagyobb adag nem lehet több napi 40 mg-nál.

- **Gyermekek és serdülők (7-17 éves kor)**

A paroxetin nem alkalmazható gyermekek és serdülők kezelésére, mivel kontrollós klinikai vizsgálatokban a paroxetin adásával kapcsolatban a szuicid viselkedés és az ellenséges magatartás fokozott kockázatát észlelték. Ezen túlmenően, ezek a vizsgálatok nem igazolták megfelelően a hatásosságot (lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések és 4.8 pont, Nemkívánatos hatások, mellékhatások).

- **Gyermekek 7 éves kor alatt**

A paroxetin alkalmazását 7 évesnél fiatalabb gyermekeken nem vizsgálták. A paroxetin nem alkalmazható, amíg a biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.

#### • Vese- és májkárosodás

Súlyos vesekárosodásban (30 ml/perc alatti kreatinin-clearance) vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében magasabb paroxetin plazmakoncentrációk fordulnak elő, ezért az adagot a dózistartomány alsó határára kell korlátozni.

#### Az alkalmazás módja

A paroxetint naponta egyszer, a reggeli étkezés közben ajánlott bevenni.

A tablettát szétrágás nélkül kell bevenni.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A paroxetin ellenjavallt monoamino-oxidáz inhibitorokkal (MAOI-k) kombinációban. Kivételes körülmények között, a linezolid (amely egy reverzibilis nem-szelektív MAOI hatású antibiotikum) adható paroxetinnel kombinációban, amennyiben rendelkezésre állnak a szerotonin-szindróma tüneteinek megfigyeléséhez és a vérnyomás ellenőrzéséhez szükséges feltételek (lásd 4.5 pont).

A paroxetin kezelést:

- az irreverzibilis MAOI-k abbahagyása után két héttel, vagy
- a reverzibilis MAOI-k abbahagyása után legalább 24 óra elteltével lehet elkezdni, pl. moklobemid, linezolid, metiltioninium-klorid (metilénkék, egy preoperatív színeljelő, mely reverzibilis nem szelektív MAOI) esetében.

A paroxetin kezelés leállítása és bármelyik MAOI adagolásának elkezdése között legalább egy hétnek kell eltelnie.

A paroxetin nem alkalmazható tioridazinnal kombinációban, mert hasonlóan a CYP450 2D6 májenzim egyéb inhibitoraihoz, a paroxetin megemelheti a tioridazin plazmaszintjét (lásd 4.5 pont, Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók). A tioridazin alkalmazása önmagában a QTc távolság meghosszabbodásához vezethet, melynek kapcsán súlyos kamrai arrhythmia, mint a „torsades de pointes” és hirtelen halál fordulhat elő.

A paroxetin nem alkalmazható pimoziddal kombinációban (lásd 4.5 pont, Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók).

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A paroxetin kezelést az irreverzibilis MAOI leállítása után két héttel, a reverzibilis MAOI leállítása után pedig 24 órával lehet óvatosan elkezdni. A paroxetin adagját fokozatosan kell emelni az optimális hatás eléréséig (lásd 4.3, Ellenjavallatok és 4.5 pont, Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók).

#### **Gyermekek**

A paroxetin nem alkalmazható gyermekek és 18 év alatti serdülők kezelésére. A klinikai vizsgálatok során az antidepresszánsokkal kezelt gyermekek és serdülőkorúak körében nagyobb gyakorisággal figyeltek meg öngyilkossági készletést (öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok), valamint ellenséges magatartást (jellemzően agresszív, erőszakos viselkedést, ellenszegülést és dühkitörést), mint a placebóval kezelt csoportban.

Ha a klinikai állapot miatt mégis szükséges a kezelés, akkor a beteget alapos megfigyelés alatt kell tartani az öngyilkossági készletés megjelenése tekintetében. Nem állnak rendelkezésre adatok arra vonatkozóan, hogy gyermekeknél és serdülőkorúaknál, hosszú távú alkalmazás esetén mennyire biztonságos a készítmény a növekedés, serdülés illetve kognitív funkciók és a viselkedés fejlődése szempontjából.

#### **Öngyilkosság/öngyilkossági gondolatok vagy a klinikai állapot romlása**

Depresszió esetén fokozott az öngyilkossági gondolatok, az önkárosító magatartás és az öngyilkosság (öngyilkossággal kapcsolatos események) megjelenésének veszélye. A kockázat mindaddig fennáll,

amíg jelentős remisszió nem következik be. Mivel előfordulhat, hogy a kezelés első néhány hete alatt, vagy még később sem történik javulás, a betegeket állapotuk javulásáig szoros ellenőrzés alatt kell tartani. Általános klinikai tapasztalat, hogy az öngyilkosság veszélye a gyógyulás korai szakaszában fokozódhat.

Más olyan pszichiátriai állapotok is összefüggésbe hozhatók az öngyilkossággal kapcsolatos események megnövekedett kockázatával, melyek kezelésére a paroxetin rendelhető. Ráadásul, ezek az állapotok major depresszióval is együtt járhatnak. Ezért az egyéb pszichiátriai kórképekkel kezelt betegek esetén ugyanazokra az elővigyázatossági intézkedésekre van szükség, mint a major depresszióval kezelt betegeknél.

Azok a betegek, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek fokozott kockázatának vannak kitéve, ezért a kezelés alatt gondos megfigyelést igényelnek. A pszichiátriai betegségben szenvedő felnőttek bevonásával végzett, antidepresszánsokat vizsgáló, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy a 25 évnél fiatalabb betegekben az öngyilkos magatartás kockázata az antidepresszáns szedőkben fokozottabb, mint a placebót szedőkben (lásd az 5.1 pontot is).

A betegeket, különösen a magas kockázati csoportba tartozókat a gyógyszeres kezelés során gondos felügyelet alatt kell tartani, főként a terápia kezdetén, és a dózismódosításokat követően. A betegeket (és gondviselőiket) figyelmeztetni kell arra, hogy figyeljék a klinikai rosszabbodás, az öngyilkos magatartás vagy öngyilkossági gondolatok, vagy szokatlan magatartásbeli változások bármilyen megjelenését, és ha a felsorolt tünetek valamelyikét észlelik, sürgősen forduljanak orvoshoz.

#### **Akathisia/pszichomotoros nyugtalanság**

A paroxetin alkalmazását összefüggésbe hozták az akathisia kialakulásával, amelyet belső nyugtalanság és pszichomotoros izgatottság jellemez, így a képtelenség az egy helyben ülésre vagy állásra, amelyet rendszerint szubjektív szorongásérzet kísér. Ez legnagyobb valószínűséggel a kezelés első néhány hetében fordul elő. Azon betegeknél, akikben ezek a tünetek kifejlődnek, az adag növelése káros hatású lehet.

#### **Szerotonin szindróma/neuroleptikus malignus szindróma**

Ritka esetekben szerotonin szindrómának vagy neuroleptikus malignus szindrómának megfelelő tünetek alakulhatnak ki a paroxetin kezelés kapcsán, különösen ha kombinációban alkalmazzák egyéb más szerotonerg és/vagy neuroleptikus gyógyszerekkel. Mivel ezek a tünetek életveszélyes állapotokhoz is vezethetnek, a paroxetin kezelést abba kell hagyni, ha ilyen helyzet áll elő (jellemző tünettípusok: hyperthermia, rigiditás, myoclonus, vegetatív instabilitás az életjelek esetleges gyors hullámszállásával, a mentális állapot változása, benne konfúzióval, irritabilitással, delíriumhoz és kómához vezető extrém izgatottsággal), továbbá szupportív tüneti kezelést kell elkezdeni. Paroxetin nem alkalmazható kombinációban szerotonin prekursorokkal (mint L-triptofán, oxitriptán), tekintettel a szerotonerg szindróma kockázatára (lásd 4.3, Ellenjavallatok és 4.5 pont, Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók).

#### **Mánia**

Mint minden antidepresszáns, a paroxetin is csak óvatosan adható olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében mánia szerepel. A paroxetin alkalmazását fel kell függeszteni, ha a beteg mániás fázisba kerül.

#### **Vese- és májkárosodás**

Óvatosság ajánlott azoknál a betegeknél, akik súlyos vesekárosodásban vagy májkárosodásban szenvednek (lásd 4.2 pont, Adagolás és alkalmazás).

#### **Diabetes**

Diabetesben szenvedő betegek esetében az SSRI-vel végzett kezelés megváltoztathatja a glikémiás kontrollt. Szükségessé válhat az inzulin és/vagy orális antidiabetikum adagolásának megváltoztatása. Ezen felül vizsgálatok arra utalnak, hogy vércukorszint-emelkedés fordulhat elő a paroxetin és a pravasztatin egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.5 pont).

**Epilepszia**

Egyéb antidepresszánsokhoz hasonlóan a paroxetint is óvatosan kell alkalmazni epilepsiában.

**Görcsrohamok**

A paroxetinnel kezelt betegekben a görcsroham előfordulásának aránya átlagosan kevesebb, mint 0,1%. Bármely beteg esetében, akiknél görcsroham alakult ki, a paroxetint le kell állítani.

**Elektrokonvulzív terápia (ECT)**

Kevés a klinikai tapasztalat paroxetin és az ECT egyidejűleg történő alkalmazásáról.

**Glaucoma**

Mint az egyéb SSRI-k, a paroxetin mydriasiszt okozhat, és óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik szűkzúgú glaucomában szenvednek vagy anamnézisükben glaucoma szerepel.

**Szívbeteg**

A szokásos óvatosság ajánlott szívbeteg esetében.

**Hyponatraemia**

Hyponatraemiát ritkán jelentettek, túlnyomórészt idősek esetében. Óvatosság szükséges olyan betegeknél, akiknél fokozott a hyponatraemia kockázata, pl. egyidejűleg szedett más gyógyszerek vagy cirrhosis miatt. A hyponatraemia általában megszűnik a paroxetin abbahagyása után.

**Haemorrhagia**

SSRI kezelést követően leírtak bőrvérzési rendellenességeket, így ecchymosist és purpurát. Egyéb haemorrhagiás jelenségeket, pl. gastrointestinalis és nőgyógyászati vérzést is jelentettek. Időskorú betegek fokozottan veszélyeztetettek lehetnek a menstruációval összefüggésbe nem hozható vérzésre.

Óvatosság szükséges olyan betegek esetében, akik az SSRI-t egyidejűleg kapják orális antikoagulánsal, a véralvadási funkciót ismerten befolyásoló gyógyszerekkel vagy más szerekkel, amelyek fokozzák a vérzésveszélyt (pl. atípusos antipszichotikumok mint a klozapin, a fenotiazinok, a legtöbb triciklusos antidepresszáns, az acetilszalicilsav, a nem-szteroid gyulladáscsökkentők [NSAID-ok], a COX-2 inhibitorok), valamint azon betegeknél, akik anamnézisében vérzési rendellenességek vagy vérzésre hajlamosító állapotok szerepelnek (lásd 4.8 pont).

**Interakció tamoxifennel**

A paroxetin egy erős CYP2D6 gátló, mely az endoxifen koncentrációjának csökkenését okozhatja, amely a tamoxifen egyik legfontosabb aktív metabolitja. Ezért a paroxetin alkalmazását tamoxifen kezelés alatt, hacsak lehet kerülni kell (lásd 4.5 pont).

**Megvonási tünetek a paroxetin abbahagyása után**

A kezelés abbahagyását követően gyakoriak a megvonási tünetek, különösen hirtelen leállítás esetén (lásd 4.8 pont, Nemkívánatos hatások, mellékhatások). Klinikai vizsgálatokban a kezelés abbahagyását követően jelentkező mellékhatások a paroxetinnel kezelt betegek 30%-ában fordultak elő, szemben a placebóval kezeltéknél talált 20%-kal. A megvonási tünetek előfordulása nem ugyanaz, mivel a gyógyszer hozzászokást vagy függőséget okozhat.

A megvonási tünetek kockázatát számos tényező befolyásolja, köztük a kezelés időtartama és az adag nagysága, valamint a dóziscsökkentés üteme.

Szédülést, érzékelési zavarokat (így paraesthesiát, áramütésszerű érzést és tinnitust), alvászavart (benne intenzív álmokat), izgatottságot és szorongást, hányingert, tremort, konfúziót, izzadást, fejfájást, hasmenést, palpitiót, emocionális instabilitást, irritabilitást és látászavart jelentettek. Ezek a tünetek általában enyhék vagy közepesen súlyosak, de egyes betegeknél igen intenzívek is lehetnek. Általában a kezelés abbahagyása után az első néhány napban jelentkeznek, de nagyon ritkán jelentkeztek ilyen tünetek olyan betegeknél is, akik véletlenül kihagytak egy adagot. Ezek a tünetek általában maguktól megszűnnek, és két héten belül elmúlnak, bár néhány esetben elhúzódhatnak (két-három hónapig vagy még tovább). Ezért a kezelés leállításakor a paroxetin adagját fokozatosan kell csökkenteni több hét vagy hónap alatt, a beteg szükségleteinek megfelelően (lásd „Megvonási tünetek a paroxetin kezelés abbahagyása után”, 4.2 pont, Adagolás és alkalmazás).

### **Szexuális zavar**

A szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI-k) szexuális diszfunkció tüneteit okozhatják (lásd 4.8 pont). Beszámoltak olyan, hosszan tartó szexuális diszfunkcióról is, ahol a tünetek az SSRI leállítása ellenére sem szűntek meg.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### **Szerotonerg gyógyszerek**

Hasonlóan más SSRI készítményekhez, együttadása szerotonerg gyógyszerekkel az 5HT-val kapcsolatos hatások előfordulásához vezethet (szerotonin szindróma, lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések). Óvatosság és szigorú klinikai monitorozás javasolt, amikor a szerotonerg gyógyszereket (mint az L-triptofán, a triptánok, a tramadol, a linezolid, metiltioninium-klorid (metilénkék), az SSRI-k, a lítium, a petidin és az orbáncfű – *Hypericum perforatum* – készítmények) kombinálják paroxetinnel. Ugyancsak fokozott óvatosság szükséges fentanil alkalmazásakor, melyet általános anesztéziában vagy krónikus fájdalom kezelésében alkalmaznak. Paroxetin és MAOI-k egyidejű alkalmazása ellenjavallt a szerotonin szindróma kockázata miatt (lásd 4.3 pont, Ellenjavallatok).

### **Pimozid**

A pimozidszintek átlagosan 2,5-szeres emelkedését mutatták ki egy vizsgálatban, amikor egyszeri alacsony pimozid dózist (2 mg) adtak 60 mg paroxetinnel együtt. Ez a paroxetin ismert CYP2D6-inhibitor hatásával magyarázható. Mivel a pimozid terápiás indexe szűk, és ismert, hogy a QT intervallumot megnyújthatja, pimozid és paroxetin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont, Ellenjavallatok).

### **Gyógyszermetabolizáló enzimek**

A paroxetin metabolizmusát és farmakokinetikáját befolyásolhatja a gyógyszermetabolizáló enzimek indukciója vagy gátlása.

Amikor a paroxetint ismert gyógyszermetabolizáló enzim inhibitorral akarják együtt adni, gondolni kell arra, hogy a paroxetin adagok az alsó dózishatáron legyenek.

Nem szükséges a kezdeti adag módosítása abban az esetben, ha ismert gyógyszermetabolizáló enzim induktorral (pl. karbamazepinnel, rifampicinnel, fenobarbitállal, fenitoinnal), vagy fozamprenavirral/ritonavirral fogják együttadni a paroxetint. A paroxetin adagjának bármilyen módosítását (akár az enzim induktor adásának elkezdése után, akár abbahagyását követően) a klinikai hatás (tolerabilitás és hatékonyság) alapján kell végezni.

### **Neuromuscularis gátlószerek**

Az SSRI-k csökkenthetik a plazma kolinészteráz aktivitását, amely a mivakurium és a szuxametonium neuromuscularis gátlóhatásának megnyúlását eredményezi.

### **Fozamprenavir/ritonavir**

Naponta kétszer 700/100 mg fozamprenavir/ritonavir együttadása napi 20 mg paroxetinnel 10 napon keresztül, egészséges önkéntesekben megközelítően 55%-kal, szignifikánsan csökkentette a paroxetin plazmaszintjét. A paroxetinnel történő együttadás során a fozamprenavir/ritonavir plazmaszintek hasonlóak voltak más vizsgálatok referencia értékeihez, jelezve, hogy a paroxetinnel nincs jelentős hatása a fozamprenavir/ritonavir metabolizmusára. Nem állnak rendelkezésre adatok a paroxetin és a fozamprenavir/ritonavir hosszú időtartamú, 10 napot meghaladó együttes alkalmazásának hatásairól.

### **Prociklidin**

A paroxetin naponkénti alkalmazása szignifikánsan növeli a prociklidin plazmaszintjét. Amennyiben antikolinerg hatás mutatkozik, a prociklidin adagját csökkenteni kell.

### **Antikonvulzív szerek**

Karbamazepin, fenitoin, nátrium-valproát együttes alkalmazása úgy tűnik, semmilyen hatással sincs a farmakokinetikai/farmakodinámiás tulajdonságokra epilepsziás betegekben.

### **A paroxetin CYP2D6 gátló hatása**

A többi antidepresszánséhoz, köztük az egyéb SSRI-khez hasonlóan, a paroxetin gátolja a májban a CYP 2D6 citokróm P450 enzimet. A CYP 2D6 gátlása révén megemelkedhet a plazmaszintje azoknak

a paroxetinnel együtt alkalmazott gyógyszereknek, amelyeket ez az enzim metabolizál. Ide tartoznak egyes triciklikus antidepresszánsok (pl. klomipramin, nortriptilin és dezipramin), a fenotiazin neuroleptikumok (pl. perfenazin és tioridazin, lásd 4.3 pont, Ellenjavallatok), a riszperidon, az atomoxetin, bizonyos 1c típusú antiaritmiás szerek (pl. propafenon és flekainid) és a metoprolol. A paroxetint nem ajánlott együtt adni metoprolollal szívelégtelenségben, tekintettel a metoprolol szűk terápiás indexére ebben az indikációban.

Az irodalomban farmakokinetikai kölcsönhatást jelentettek a CYP2D6 enzimgátlók és a tamoxifen között, 65–75%-os plazmaszint-csökkenést mutatva ki a tamoxifen egyik aktív metabolitja, az endoxifen esetében. Egyes vizsgálatokban a tamoxifen hatáscsökkenését jelentették bizonyos SSRI antidepresszánsok egyidejű alkalmazása mellett. Mivel nem zárható ki a tamoxifen hatásának csökkenése, az erős CYP2D6 enzimgátlókkal (köztük paroxetinnel) való együttadást, ha csak lehetséges, kerülni kell (lásd 4.4 pont).

### **Alkohol**

Mint más pszichotróp szerek esetében is, a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy ne fogyasszanak alkoholt a paroxetin szedése alatt.

### **Orális antikoagulánsok**

A paroxetin és az orális antikoagulánsok között farmakodinámiás interakció előfordulhat. Paroxetin és orális antikoagulánsok egyidejű alkalmazása esetén fokozódhat az antikoaguláns hatás és a vérzés veszélye. Ennek következtében a paroxetin fokozott óvatossággal alkalmazható orális antikoaguláns kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

### **NSAID-ok, acetilszalicilsav és egyéb vérlemezkegátló szerek**

A paroxetin és az NSAID-ok, ill. az acetilszalicilsav között farmakodinámiás interakció előfordulhat. Paroxetin és NSAID-ok, ill. acetilszalicilsav egyidejű alkalmazása esetén fokozódhat a vérzés kockázata (lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Óvatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akik SSRI-ket kapnak egyidejűleg orális antikoagulánsokkal és olyan gyógyszerekkel, melyek befolyásolják a vérlemezkefunkciót vagy növelik a vérzés kockázatát (pl. atípusos antipszichotikumok, így a klozapin, a fenotiazinok, a legtöbb triciklikus antidepresszáns, az acetilszalicilsav, az NSAID-ok, a COX-2 inhibitorok), valamint azon betegek esetében, akik anamnézisében vérzési zavarok vagy vérzésre hajlamosító állapot szerepel.

### **Pravasztatin**

A paroxetin és a pravasztatin között kölcsönhatást figyeltek meg vizsgálatokban, amely arra utal, hogy a paroxetin és a pravasztatin egyidejű alkalmazása vércukorszint-emelkedéshez vezethet. Mind paroxetint, mind pravasztatint kapó cukorbetegknél a per os antidiabetikumok és/vagy az inzulin adagjának módosítása válhat szükségessé (lásd 4.4 pont).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### **Terhesség**

Néhány epidemiológiai vizsgálat a veleszületett rendellenességek, különösen a cardiovascularis jellegűek (pl. kamrai és pitvari septum defektusok) kockázatának növekedésére utalt a paroxetin első trimeszterben történő alkalmazásával összefüggésben. A hatásmechanizmus nem ismert. Az adatok arra utalnak, hogy annak kockázata, hogy az anyai paroxetin expozíciót követően a csecsemő cardiovascularis rendellenességgel szülessen, kevesebb mint 2/100, összehasonlítva ezen defektusok teljes populációban várható 1/100-as arányával.

Terhesség alatt a paroxetin csak nagyon megalapozott indikáció esetén alkalmazható. A kezelőorvosnak mérlegelnie kell az alternatív terápiás lehetőségeket olyan nőknél, akik terhesek vagy terhességet terveznek. A paroxetin hirtelen abbahagyását terhesség alatt kerülni kell (lásd „Megvonási tünetek a paroxetin abbahagyása után”, 4.2 pont, Adagolás és alkalmazás).

Az újszülötteleket meg kell figyelni, ha az anya folytatja a paroxetin szedését a terhesség későbbi szakaszaiban, különösen a harmadik trimeszterben.

A következő tünetek fordulhatnak elő újszülöttekben, ha az anya a terhesség későbbi szakaszaiban paroxetint szedett: légzési distress, cyanosis, apnoe, görcsrohamok, testhőmérséklet-ingadozás, táplálási nehézség, hányás, hypoglykaemia, izomtónus fokozódás, izomtónus csökkenés, hyperreflexia, tremor, nyugtalanság, irritabilitás, letargia, állandó sírás, aluszékonyság és alvási nehézség. Ezek a tünetek vagy a szerotonerg hatás következményei, vagy megvonási tünetek lehetnek. Az esetek többségében a szövődmények vagy közvetlenül, vagy hamarosan a szülés után (24 órán belül) jelentkeznek.

Epidemiológiai adatok azt mutatták, hogy az SSRI-k alkalmazásakor (beleértve a paroxetint) terhességben, különösen ha a terhesség késői szakaszában alkalmazzák, akkor az újszülöttek perzisztáló pulmonális hipertensioja (PPHN) előfordulásának gyakorisága megnövekedhet. A megfigyelt kockázat hozzávetőleg öt eset 1000 terhességre vonatkozóan. A normál populációban egy-két PPHN eset fordul elő 1000 terhességben.

Az állatkísérletek reprodukciós toxicitást mutattak, de nem utaltak a terhességet, az embrionalis/magzati fejlődést, a szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont, A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei).

### **Szoptatás**

A paroxetin kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe. A publikált vizsgálatokban a szoptatott csecsemőkben a szérumkoncentráció kimutathatatlan (<2 nanogramm/ml) vagy nagyon alacsony (<4 nanogramm/ml) volt, és gyógyszerhatás nem volt megfigyelhető. Mivel hatások nem várhatók, a szoptatás mérlegelhető.

### **Termékenység**

Állatkísérletekből származó adatok azt mutatták, hogy a paroxetin hatással lehet az ondó minőségére (lásd 5.3 pont). Humán mintán végzett *in vitro* vizsgálatokból származó adatok az ondó minőségére gyakorolt hatást feltételeznek, azonban néhány SSRI-vel (köztük paroxetinnel) kapcsolatos mellékhatás-bejelentés alapján ez a hatás visszafordítható.

A humán termékenységet befolyásoló hatást eddig nem figyeltek meg.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a paroxetin terápia nem jár a kognitív és pszichomotoros funkciók romlásával. Azonban mint minden pszichoaktív gyógyszer esetében, a betegeket figyelmeztetni kell a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeik esetleges érintettségére.

Bár a paroxetin nem fokozza az alkohol mentális és motoros funkciókat károsító hatását, a paroxetin szedése alatt az alkoholfogyasztás nem ajánlott.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Néhány, a következőkben felsorolt mellékhatás intenzitása és gyakorisága csökkenhet a terápia folytatásával, és általában nem teszi szükségessé a kezelés abbahagyását. A mellékhatások szervrendszerenként és előfordulási gyakoriság alapján vannak felsorolva. A gyakoriság osztályozása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), beleértve az izolált eseteket is.

### **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek**

*Nem gyakori:* abnormális vérzés, túlnyomórészt a bőrön és bőr alatti szövetekben (köztük ecchymosis és nőgyógyászati vérzés).

*Nagyon ritka:* thrombocytopenia.

### **Immunrendszeri betegségek és tünetek**

*Nagyon ritka:* súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű allergiás reakciók (köztük anaphylactoid reakciók és angioedema).



**Endokrin betegségek és tünetek**

*Nagyon ritka:* nem megfelelő antidiuretikus hormon elválasztási szindróma (SIADH)

**Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek**

*Gyakori:* a koleszterinszint emelkedése, étvágycsökkenés.

*Nem gyakori:* cukorbetegéknél megváltozott glycaemiás kontrollt jelentettek (lásd 4.4 pont).

*Ritka:* hyponatraemia.

Hyponatraemiát túlnyomórészt idősebb betegek esetében jelentettek, ez néha a nem megfelelő antidiuretikus-hormon-elválasztási szindróma (SIADH) következménye.

**Pszichiátriai kórképek**

*Gyakori:* aluszékonyság, álmatlanság, izgatottság, abnormális álmok (beleértve a rémálmokat).

*Nem gyakori:* zavartság, hallucináció.

*Ritka:* mániás reakciók, szorongás, deperszonalizáció, pánikrohamok, akathisia (lásd 4.4 pont).

*Gyakorisága nem ismert:* öngyilkossági gondolatok, öngyilkos magatartás, agresszió, bruxizmus.

Öngyilkossági gondolatról és öngyilkos magatartásról szóló eseteket jelentettek a paroxetin-terápia alatt, vagy a kezelés megszakítását követő korai időszakban (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer forgalomba hozatalát követően az agresszió eseteit észlelték.

Ezek a tünetek az alapbetegség következményei is lehetnek.

**Idegrendszeri betegségek és tünetek**

*Gyakori:* szédülés, tremor, fejfájás, koncentráció romlása.

*Nem gyakori:* extrapyramidalis betegségek.

*Ritka:* convulsiók, nyugtalan láb szindróma (RLS).

*Nagyon ritka:* szerotonin szindróma (a tünetek között előfordulhat izgatottság, konfúzió, erős izzadás, hallucináció, hyperreflexia, myoclonus, hidegrázás, tachycardia és tremor).

Mozgászavarokban szenvedő vagy neuroleptikus kezelésben részesülő betegeknek esetenként előfordult extrapyramidalis betegség, beleértve az orofacialis dystoniát.

**Szembetegségek és szemészeti tünetek**

*Gyakori:* homályos látás.

*Nem gyakori:* mydriasis (lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

*Nagyon ritka:* akut glaukoma.

**A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei**

*Ismeretlen gyakoriság:* tinnitus.

**Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek**

*Nem gyakori:* sinus tachycardia.

*Ritka:* bradycardia.

**Érbetegségek és tünetek**

*Nem gyakori:* a vérnyomás átmeneti emelkedése vagy csökkenése, orthostaticus hypotensio.

A vérnyomás átmeneti emelkedése vagy csökkenése előfordult paroxetin kezelést követően, általában olyan betegeknek, akik előzőleg már hipertóniában vagy szorongásban szenvedtek.

**Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek**

*Gyakori:* ásítózás.

**Emésztőrendszeri betegségek és tünetek**

*Nagyon gyakori:* hányinger.

*Gyakori:* székrekedés, hasmenés, hányás, szájszárazság.

*Nagyon ritka:* gastrointestinalis vérzés.

**Máj- és epebetegségek, illetve tünetek**

*Ritka:* a májenzim értékek emelkedése.

*Nagyon ritka:* májbetegségek (mint hepatitis, néha sárgasággal és/vagy májelégtelenséggel). A májenzim értékek emelkedése előfordult. A forgalomba hozatal után igen ritkán jelentettek májbetegségeket (köztük hepatitis, néha sárgasággal és/vagy májelégtelenséggel). A májfunkciós értékek tartós emelkedése esetén mérlegelni kell a paroxetin kezelés abbahagyását.

#### **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei**

*Gyakori:* izzadás.

*Nem gyakori:* bőrkiütés, viszketés.

*Nagyon ritka:* súlyos bőr mellékhatások (beleértve erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxicus epidermalis necrolysis), urticaria, fényérzékenységi reakciók.

#### **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek**

*Nem gyakori:* vizeletretenció, vizelet incontinencia.

#### **A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek**

*Nagyon gyakori:* szexuális diszfunkció.

*Ritka:* hyperprolactinaemia/galactorrhoea, menstruációs rendellenességek (köztük menorrhagia, metrorrhagia, amenorrhoea, megkésett menstruáció és rendszertelen menstruáció).

*Nagyon ritka:* priapismus.

#### **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei**

*Ritka:* arthralgia, myalgia.

Javarészt 50 éves vagy idősebb betegekkel folytatott epidemiológiai vizsgálatok a csonttörések kockázatának növekedését mutatták SSRI-ket és TCA-kat szedő betegeknél. A kockázathoz vezető mechanizmus nem ismert.

#### **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók**

*Gyakori:* asthenia, testtömeg-gyarapodás.

*Nagyon ritka:* perifériás oedema.

### **MEGVONÁSI TÜNETEK A PAROXETIN KEZELÉS ABBAHAGYÁSA UTÁN**

*Gyakori:* szédülés, érzékelési zavarok, alvászavarok, szorongás, fejfájás.

*Nem gyakori:* izgatottság, hányinger, tremor, konfúzió, izzadás, emocionális instabilitás, látászavarok, palpitiatio, hasmenés, irritabilitás.

A paroxetin kezelés abbahagyása (különösen, ha hirtelen történik) gyakran okoz megvonási tüneteket. Szédülést, érzékelési zavarokat (így paraesthesiát, áramütésszerű érzést és tinnitust), alvászavart (beleértve az intenzív álmokat), izgatottságot és szorongást, hányingert, tremort, konfúziót, izzadást, fejfájást, hasmenést, palpitiatiót, emocionális instabilitást, irritabilitást és látászavart jelentettek. Ezek a jelenségek általában enyhék vagy közepesen súlyosak és általában maguktól megszűnnek, bár néhány esetben súlyosak és/vagy tartósak lehetnek. Ezért, amikor a paroxetin kezelésre már nincs szükség, ajánlatos a kezelést fokozatosan abbahagyni, az adag lépcsőzetes csökkentésével (lásd 4.2, Adagolás és alkalmazás és 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

### **MELLÉKHATÁSOK A PEDIÁTRIAI KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN**

A következő mellékhatásokat tapasztalták:

Fokozott szuicid jellegű viselkedés (öngyilkossági kísérletek és szuicid gondolatok), önkárosító és fokozott ellenséges magatartás. Szuicid gondolatokat és öngyilkossági kísérleteket főként major depressziós betegségben szenvedő serdülőknél végzett klinikai vizsgálatok során figyeltek meg. Fokozott ellenséges viselkedés főként kényszerbetegségben szenvedő gyermekeknél fordult elő, elsősorban 12 évesnél fiatalabb gyermekek körében.

További megfigyelt események: étvágycsökkenés, tremor, izzadás, hyperkinézia, izgatottság, érzelmi labilitás (sírás és hangulatváltozások), vérzéses epizódok, elsősorban a bőrön és a nyálkahártyán.

A paroxetin abbahagyása/leépítése után megfigyelt mellékhatások: érzelmi labilitás (sírás és hangulat ingadozások, önkárosítás, szuicid gondolatok és megkísérelt öngyilkosság), idegesség, szédülés, hányinger és hasi fájdalom (lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással

kapcsolatos óvintézkedések).

Pediátriai klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos további információkért lásd az 5.1 pontot.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségeken keresztül:

#### **Magyarország**

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu)

## **4.9 Túlادagolás**

### **Tünetek és jelek**

A rendelkezésre álló túlادagolási adatok azt bizonyítják, hogy a paroxetin széles határok közt biztonságos.

A paroxetin túlادagolásával kapcsolatos tapasztalatok szerint a 4.8 pontban, „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” ismertett mellékhatásokon felül előfordult még láz és akaratlan izomösszehúzóások. A betegek általában felépültek komoly következmények nélkül, még abban az esetben is, amikor az egyszerre bevett adag elérte a 2000 mg-ot. Esetenként kóma vagy EKG változás, és nagyon ritkán halálos kimenetel is előfordult, de általában akkor, amikor a paroxetint más pszichotróp gyógyszerekkel vették be, alkohollal vagy anélkül.

### **Kezelés**

Specifikus antidotum nem ismeretes.

Az egyéb antidepresszánsok túlادagolása esetén szokásos eljárásokat kell alkalmazni. Ha szükséges 20-30 g aktív szén alkalmazható a túlادagolást követő néhány órán belül, hogy csökkentsük a paroxetin felszívódását. Szupportív ellátás javasolt, az életjelek gyakori monitorozása és gondos megfigyelés mellett. A klinikai tüneteknek megfelelő ellátást kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antidepresszánsok – szelektív szerotonin reuptake gátlók,

ATC kód: N06A B05

#### **Hatásmechanizmus**

A paroxetin hatékonyan és szelektíven gátolja az 5-hidroxitriptamin (5-HT, szerotonin) felvételét. Antidepresszáns hatása, valamint hatásossága az OCD, a szociális szorongásos zavar/szociális fóbia, a generalizált szorongásos zavar, a poszt-traumás stressz betegség és a pánikbetegség kezelésében valószínűleg az agyi neuronokban kifejtett, specifikus 5-HT felvételt gátló hatásával van összefüggésben.

A paroxetin szerkezetileg nem rokona a triciklikus, a tetraciklikus, és egyéb elérhető antidepresszánsoknak.

A paroxetin alacsony affinitással bír a muszkarin típusú kolinerg receptorokra, és állatokon végzett vizsgálatok alapján csak gyenge antikolinerg tulajdonságokkal rendelkezik.

*In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy szelektív hatásának megfelelően, a paroxetinnek csekély az affinitása az alfa 1, alfa 2, és béta-adrenoreceptorokhoz, a dopamin (D2), az 5-HT1 típusú, az 5-HT2 és a hisztamin (H1) receptorokhoz, ellentétben a triciklikus antidepresszánsokkal. A poszt-szinaptikus receptorokkal kapcsolatos *in vitro* interakció hiányát alátámasztják a központi idegrendszeri depresszív és vérnyomáscsökkentő hatások hiányát igazoló *in vivo* vizsgálatok.

### **Farmakodinámiás hatások**

A paroxetin nem károsítja a pszichomotoros funkciókat, és nem potenciózza az etanol depresszív hatását.

Hasonlóan más szelektív 5-HT uptake gátlókhöz, a paroxetin a túlzott 5-HT receptor stimuláció tüneteit idézte elő állatokban, amikor azok előzőleg monoamino-oxidáz (MAO) inhibitor vagy triptofánt kaptak.

Viselkedési és EEG vizsgálatok azt mutatták, hogy a paroxetin aktiváló hatása gyenge az 5-HT felvétel gátlásához szükségesnél nagyobb adagok esetében. Aktiváló tulajdonságai nem „amfetamin-szerű” természetűek.

Állatvizsgálatok azt mutatják, hogy a paroxetint a cardiovascularis rendszer jól tolerálja. Egészséges egyéneknél a paroxetin nem okozott klinikailag jelentős változásokat a vérnyomásban, a szívritmusban és az EKG-ban.

Vizsgálatok azt mutatják, hogy a noradrenalin felvételét gátló antidepresszánsokkal ellentétben a paroxetin sokkal kevésbé gátolja a guanetidin antihipertenzív hatását.

A depressziós betegségek kezelésében a paroxetin hatása hasonló a standard antidepresszánsokéhoz. Arra is van bizonyíték, hogy a paroxetin terápiás hatású lehet olyan betegeknek, akik a standard kezelésre nem reagáltak.

A paroxetin reggeli bevétele nem rontja sem az alvás minőségét, sem az időtartamát. Sőt, a betegek valószínűleg jobban alszanak, mielőtt hatott a paroxetin kezelés.

### **A felnőttkori szuicidalitás elemzése**

Pszichiátriai betegségekben szenvedő felnőtteknél végzett placebo-kontrollos vizsgálatok paroxetin-specifikus elemzése a szuicid viselkedés gyakoribb előfordulását mutatta paroxetinnel kezelt fiatal (18-24 éves) felnőtteknél, placebóval összehasonlítva (2,19% vs 0,92%). Az idősebb életkorú csoportban nem figyeltek meg ilyen növekedést. Major depressziós epizódokban szenvedő felnőtteknél (minden életkorban) növekedett a szuicid viselkedés gyakorisága azok között, akik paroxetint kaptak, placebóval összehasonlítva (0,32% vs 0,05%); minden esemény öngyilkossági kísérlet volt. Mindazonáltal, a paroxetin mellett elkövetett kísérletek többsége (11 közül 8) fiatal felnőtteknél fordult elő (lásd 4.4 pont).

### **Dózisválasz**

A fix adagokkal végzett vizsgálatokban lapos dózisválasz görbét észleltek, ennek alapján az ajánlottnál magasabb adagok alkalmazása feltehetően nem növeli a hatásosságot. Vannak azonban klinikai adatok arra vonatkozóan, hogy egyes betegeknek magasabb adagok beállítása előnyös lehet.

### **Hosszú távú hatásosság**

A paroxetin hatásosságát hosszú távon depresszióban egy 52 hetes, relapsus prevenció célú fenntartó vizsgálatban igazolták: a paroxetint kapó (20-40 mg/nap) betegek 12%-a esett vissza, szemben a placebót kapók 28%-ával.

A paroxetin hosszú távú hatásosságát obsessiv-compulsiv betegségben három 24 hetes, relapsus prevenció célú fenntartó vizsgálatban tanulmányozták. Az egyik vizsgálatban szignifikáns különbség mutatkozott a visszaesők arányában a paroxetint (38%), ill. placebót kapók (59%) között.

A paroxetin hosszú távú hatásosságát pánikbetegségben egy 24 hetes, relapsus prevenció célú fenntartó vizsgálatban igazolták: a paroxetint kapó (10-40 mg/nap) betegek 5%-a esett vissza, szemben a placebót kapók 30%-ával. Ezt alátámasztotta egy 36 hetes fenntartó vizsgálat is.

A paroxetin hosszú távú hatásosságát szociális szorongásos betegségben, generalizált szorongásos betegségben és poszt-traumás stressz betegségben még nem igazolták megfelelő mértékben.

### **Mellékhatások pediátriai klinikai vizsgálatokban**

Gyermekeken és serdülőkön végzett rövid távú (legfeljebb 10-12 hetes) klinikai vizsgálatokban az alábbi nemkívánatos események fordultak elő a paroxetinnel kezelt csoportban, a betegek legalább 2%-ánál és legalább kétszer gyakrabban, mint a placebo csoportban: fokozott szuicid jellegű viselkedés (beleértve az öngyilkossági kísérleteket és a szuicid gondolatokat), önkárosítás és fokozott ellenséges viselkedés. Szuicid gondolatokat és öngyilkossági kísérleteket elsősorban major depressziós betegséggel kezelt serdülőkön végzett klinikai vizsgálatok során figyeltek meg. Fokozott ellenséges viselkedés főként kényszerbetegségben szenvedő gyermekeknél fordult elő, elsősorban 12 évesnél

fiatalabb gyermekek körében. További események, melyek gyakrabban fordultak elő a paroxetinnel kezelt, mint a placebo csoportban: étvágycsökkenés, tremor, izzadás, hyperkinesia, izgatottság, emocionális labilitás (mint sírás és hangulatváltozások).

Azokban a vizsgálatokban, ahol adagleépítést alkalmaztak, az adagleépítés időszakában vagy a paroxetin abba hagyása után legalább a betegek 2%-ánál jelentkező és a placebo csoporthoz képest legalább kétszer gyakrabban előforduló tünetek a következők voltak: érzelmi labilitás (beleértve a sírást, a hangulatváltozásokat, az önkárosítást, a szuicid gondolatokat és az öngyilkossági kísérletet), idegesség, szédülés, hányinger és hasi fájdalom (lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Öt parallel csoportos vizsgálatban, melyekben a kezelés időtartama nyolc héttől nyolc hónapig terjedt, a vérzéssel kapcsolatos mellékhatások gyakorisága elsősorban a bőrön és a nyálkahártyán a paroxetinnel kezelt betegek körében 1,74% volt, szemben a placebo csoportban megfigyelt 0,74%-kal.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A paroxetin szájon át alkalmazva jól felszívódik és first-pass metabolizmuson megy át. A first-pass metabolizmus miatt a paroxetin mennyisége a szisztémás keringésben kisebb, mint amennyi a gastrointestinalis tractusból felszívódik. A first-pass hatás részleges telítődése és a plazma-clearance csökkenése előfordul, amikor a szervezet terhelése a magasabb egyszeri adagok vagy többszörös adagolás következtében emelkedik. Következésképpen a paroxetin plazmakoncentrációja egyenlőtlenül emelkedik, ezért a farmakokinetikai paraméterek nem állandóak és nem lineáris a kinetika. Azonban a nem-linearitás általában csekély, és azokra az egyénekre korlátozódik, akikben alacsony plazmaszintek alakulnak ki alacsony dózisok bevétele után.

A steady state szisztémás szintek a kezelés megkezdése után 7-14 nappal alakulnak ki az azonnali vagy szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerformák alkalmazása esetén, továbbá a farmakokinetika nem változik a hosszú távú alkalmazás során.

### Eloszlás

A paroxetin nagymértékben eloszlik a szövetekben, és a farmakokinetikai számítások szerint a szervezetben lévő paroxetinnak csak 1%-a marad a plazmában.

Terápiás koncentrációk esetén a paroxetin kb. 95% -a kötődik fehérjékhez.

Nem találtak korrelációt a paroxetin plazmakoncentrációja és a klinikai hatás (nemkívánatos hatások és hatásosság) között.

### Biotranszformáció

A paroxetin fő metabolitjai poláris és konjugált oxidációs és metilezett termékek, amelyek könnyen eltávolíthatók. Tekintettel farmakológiai aktivitásuk relatív hiányára, igen valószínűtlen, hogy szerepük lenne a paroxetin terápiás hatásában.

A metabolizmus nem befolyásolja a paroxetin szelektív hatását az 5-HT felvételre a neuronokban.

### Elimináció

A paroxetin változatlan formában történő kiválasztódása a vizeletben általában az adag kevesebb, mint 2%-a, míg a metabolitoké kb. 64%. Az adag kb. 36%-a ürül a széklettel, valószínűleg az epével, amelyben a változatlan paroxetin kevesebb, mint az adag 1%-a. Tehát a paroxetin majdnem teljes egészében metabolizálva ürül ki a szervezetből.

A metabolit-kiürülés két fázisú, first-pass metabolizmussal kezdődik, és ezt követi a paroxetin szisztémás eliminációja.

Az eliminációs felezési idő változó, de általában egy nap körül van.

## Speciális betegcsoportok

### *Időskorúak és vese/májkárosodás*

Magasabb paroxetin plazmaszintek előfordulnak időseknél és olyan betegeknél, akik súlyos veseelégtelenségben vagy májelégtelenségben szenvednek, de a plazmakoncentráció tartomány átfedésben áll az egészséges felnőtteknél megfigyelt értékekkel.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxicológiai vizsgálatokat végeztek rhesus majmokon és albínó patkányokon; mindkét csoportban a metabolizmus útja az embereknél leírtakhoz hasonló volt. Amint az várható lipofil aminok, köztük a triciklikus antidepresszánsok esetében, foszfolipidózist észleltek patkányokban. A foszfolipidózis nem volt megfigyelhető főemlősökön végzett vizsgálatokban, melyek legfeljebb egy évig tartottak és az alkalmazott adag hatszor magasabb volt az ajánlott klinikai dózistartományánál.

Karcinogenitás: egereken és patkányokon végzett 2 éves vizsgálatokban a paroxetinnek nem volt tumorképző hatása.

Genotoxicitás: nem észleltek genotoxicitást sem az *in vitro*, sem *in vivo* tesztekben.

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a paroxetin a termékenységi index és a teherbeesési arány csökkentésén keresztül hatással van a férfi és a női fertilitásra. A patkány utódokban megnövekedett mortalitást és késleltetett csontosodást figyeltek meg. Ez utóbbi hatás valószínűleg az anyai toxicitással volt összefüggésben, és nem a magzatra/újszülöttre gyakorolt közvetlen hatásnak tekinthető.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát (E341)

A típusú karboximetilkeményítő-nátrium

magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat:

OPADRY WHITE YS 1R 7003, amely a következőket tartalmazza:

hipromellóz (E464),

makrogol 400,

poliszorbát 80 (E433),

titán-dioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 × 1 db filmtabletta vagy 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 vagy 500 db filmtabletta gyermekbiztos átlátszatlan PVC//Al/papír buborékcsomagolásban és dobozban vagy PE kupakkal ellátott PP tartályban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Megjegyzés:** ☒ (egy keresztes)

Osztályozás: **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

GlaxoSmithKline Kft.,  
1124 Budapest,  
Csörsz u. 43.

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

OGYI-T-4107/01 (30× átlátszatlan PVC//Al/papír buboréksomagolás)

OGYI-T-4107/03 (30× PP tartály PE kupakkal)

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1994. január 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. november 9.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2019. szeptember 7.