

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SEROXAT 20 mg apvalkotās tabletes

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg paroksetīna (*Paroxetine*) (paroksetīna hidrohlorīda hemihidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta, apvalkota, ovāla, abpusēji izliekta tablete, kurai vienā pusē iegravēts "SEROXAT 20" vai "20" un otrā pusē ir dalījuma līnija.

20 mg tableti vajadzības gadījumā var sadalīt divās vienādās devās.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lai ārstētu

- depresijas epizodi,
- obsesīvi kompulsīvus traucējumus,
- paniku ar agorafobiju vai bez tās,
- sociālu neurozi / sociālas fobijas,
- ģeneralizētu trauksmi,
- posttraumatisku stresa sindromu.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

##### Devas

##### *Depresijas epizode*

Ieteicamā deva ir 20 mg dienā. Parasti pacientu stāvoklis sāk uzlaboties pēc vienas nedēļas, bet iespējams, ka to var pamanīt tikai no terapijas otrās nedēļas.

Līdzīgi kā visiem antidepresantiem, deva jāpārskata un, ja nepieciešams, jāpielāgo 3-4 nedēļu laikā pēc terapijas sākuma un vēlāk atkarībā no klīniskās nepieciešamības. Dažiem pacientiem, kam 20 mg deva nedod pietiekamu efektu, devu var pakāpeniski palielināt līdz maksimālai devai 50 mg dienā, atkarībā no pacienta reakcijas devu palielinot par 10 mg vienā reizē.

Pacienti ar depresiju ir jāārstē pietiekami ilgi, vismaz 6 mēnešus, lai panāktu simptomu izzušanu.

*Obsesīvi kompulsīvi traucējumi (OKT)*

Ieteicamā deva ir 40 mg dienā. Ārstēšanu sāk ar 20 mg dienas devu, un devu var pakāpeniski palielināt, vienā reizē pievienojot pa 10 mg, līdz sasniegta ieteicamā deva. Ja pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas ar ieteicamo devu nav vērojama pietiekama atbildes reakcija, dažiem pacientiem uzlabojumu var panākt, devu pakāpeniski palielinot līdz maksimālai devai 60 mg dienā.

Pacienti ar OKT jāārstē pietiekami ilgi, lai panāktu simptomu pilnīgu izzušanu. Šis periods var būt vairāki mēneši vai pat ilgāk (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Panika*

Ieteicamā deva ir 40 mg dienā. Ārstēšanu sāk ar 10 mg dienā, un devu atkarībā no pacienta reakcijas var pakāpeniski palielināt, vienā reizē pievienojot pa 10 mg, līdz sasniegta ieteicamā deva. Lai mazinātu iespējamo panikas simptomu pastiprināšanos, kas parasti rodas, uzsākot šo traucējumu ārstēšanu, ieteicama maza sākumdeva. Ja pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas ar ieteicamo devu nav vērojama pietiekama atbildes reakcija, dažiem pacientiem uzlabojumu var panākt, devu pakāpeniski palielinot līdz maksimālai devai 60 mg dienā.

Pacienti ar paniku jāārstē pietiekami ilgi, lai panāktu simptomu pilnīgu izzušanu. Šis periods var būt vairāki mēneši vai pat ilgāk (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Sociāla neuroze/ sociālas fobijas*

Ieteicamā deva ir 20 mg dienā. Ja pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas ar ieteicamo devu nav vērojama pietiekama atbildes reakcija, dažiem pacientiem uzlabojumu var panākt, devu pakāpeniski palielinot līdz maksimālai devai 50 mg dienā, vienā reizē pievienojot pa 10 mg. Ilgstoša terapija regulāri jāpārskata (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Generalizēta trauksme*

Ieteicamā deva ir 20 mg dienā. Ja pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas ar ieteicamo devu nav vērojama pietiekama atbildes reakcija, dažiem pacientiem uzlabojumu var panākt, devu pakāpeniski palielinot līdz maksimālai devai 50 mg dienā, vienā reizē pievienojot pa 10 mg. Ilgstoša terapija regulāri jāpārskata (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Posttraumatiskais stresa sindroms*

Ieteicamā deva ir 20 mg dienā. Ja pēc dažu nedēļu ilgas ārstēšanas ar ieteicamo devu nav vērojama pietiekama atbildes reakcija, dažiem pacientiem uzlabojumu var panākt, devu pakāpeniski palielinot līdz maksimālai devai 50 mg dienā, vienā reizē pievienojot pa 10 mg. Ilgstoša terapija regulāri jāpārskata (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Simptomi, kas novēroti, pārtraucot paroksetīna lietošanu*

Jāizvairās no straujas terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Devas pakāpeniskas samazināšanas shēmā, kas tika izmantota klīniskajos pētījumos, dienas deva vienā reizē tika samazināta par 10 mg un starp devas samazināšanas reizēm bija vairākas nedēļas ilgi intervāli. Ja pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas rodas izteikti simptomi, var apsvērt iepriekš ordinētās devas lietošanas atsākšanu. Vēlāk ārsts var turpināt samazināt devu, bet veikt to pakāpeniskāk.

*Bērni un pusaudži (7 – 17 gadi)*

Paroksetīnu nedrīkst lietot bērnu un pusaudžu ārstēšanai, jo kontrolētos klīniskajos pētījumos ir novērots paaugstināts uz pašnāvību vērsta uzvedības un naidīgas izturēšanās risks. Šajos pētījumos paroksetīna efektivitāte nav arī pietiekami pierādīta (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

*Bērni līdz 7 gadu vecumam*

Paroksetīna lietošana bērniem līdz 7 gadu vecumam nav pētīta. Paroksetīnu nevajadzētu lietot, jo medikamenta drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā nav noskaidrota.

#### *Gados vecāku pacientu populācija*

Gados vecākiem pacientiem ir palielināta paroksetīna koncentrācija plazmā, bet koncentrācijas diapazons daļēji sakrīt ar gados jaunākiem pacientiem novēroto. Terapiju sāk ar pieaugušiem paredzēto sākumdevu. Dažiem pacientiem var būt noderīga devas palielināšana, bet maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 40 mg dienā.

#### *Nieru/aknu funkciju traucējumi*

Pacientiem ar smagiem nieru funkciju traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) un pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem paroksetīna koncentrācija plazmā ir paaugstināta. Tāpēc jālieto terapeitiskā intervāla mazākās devas.

#### Lietošanas veids

Paroksetīnu ieteicams lietot vienu reizi dienā – no rīta, ēšanas laikā.

Tablete jānorij vesela, nevis jāsakošļā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paroksetīna lietošana kombinācijā ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI) ir kontrindicēta. Izņēmuma gadījumā kombinācijā ar paroksetīnu drīkst lietot linezolīdu (antibiotisks līdzeklis, kas ir atgriezenisks neselektīvs MAOI), ja tiek nodrošināta iespēja rūpīgi novērot serotonīna sindroma simptomus un kontrolēt asinsspiedienu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Terapiju ar paroksetīnu drīkst sākt:

- 2 nedēļas pēc neatgriezeniska MAOI lietošanas pārtraukšanas vai
- vismaz 24 stundas pēc atgriezeniska MAOI (piemēram, moklobemīda, linezolīda, metiltionīnija hlorīda (metilēnzilais; vizualizējošs pirmsoperācijas līdzeklis, kas ir atgriezenisks neselektīvs MAOI)) lietošanas pārtraukšanas.

Ir jāpaiet vismaz 1 nedēļai starp paroksetīna lietošanas pārtraukšanu un jebkura MAOI terapijas uzsākšanu.

Paroksetīns ir kontrindicēts kombinācijā ar tioridazīnu vai pimozīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Paroksetīna terapija jāuzsāk piesardzīgi, vismaz 2 nedēļas pēc neatgriezeniska MAOI terapijas pārtraukšanas vai 24 stundas pēc atgriezeniska MAOI terapijas pārtraukšanas. Paroksetīna deva jāpalielina pakāpeniski līdz brīdim, kad sasniegta optimāla atbildes reakcija (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

#### Pediatriskā populācija

Paroksetīnu nevajadzētu lietot, lai ārstētu bērnus un pusaudžus līdz 18 gadu vecumam. Klīniskajos pētījumos ar pašnāvību saistīta uzvedība (pašnāvības mēģinājums un domas par pašnāvību) un naidīgums (galvenokārt agresija, pretošanās uzvedība un dusmas) bērniem un pusaudžiem, kuri tika ārstēti ar antidepresantiem, tika novērota biežāk nekā bērniem un pusaudžiem, kuri saņēma placebo. Ja, balstoties uz klīnisku nepieciešamību, tomēr tiek pieņemts lēmums lietot paroksetīnu, pacients ir rūpīgi jānovēro

attiecībā uz pašnāvniecisku simptomu rašanos. Nav arī ilgtermiņa drošuma datu par bērniem un pusaudžiem attiecībā uz augšanu, nobriešanu un kognitīvo un uzvedības attīstību.

#### Pašnāvība/ domas par pašnāvību un klīniska pasliktināšanās

Depresija ir saistīta ar paaugstinātu risku attiecībā uz domām par pašnāvību, paškaitējumu un pašnāvībām (ar pašnāvību saistītiem traucējumiem). Šis risks pastāv līdz brīdim, kad iestājas nozīmīga remisija. Tā kā uzlabošanās var neiestāties dažu pirmo terapijas nedēļu laikā vai ilgāk, pacienti rūpīgi jānovēro līdz brīdim, kad šāds uzlabojums iestājas. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka pašnāvības risks var palielināties atveseļošanās agrīnajā stadijā.

Arī citi psihiski traucējumi, kuru gadījumā ordinē paroksetīnu, var būt saistīti ar paaugstinātu ar pašnāvību saistītu traucējumu risku. Šie traucējumi var būt arī depresijas blakusslimība. Tādēļ ārstējot pacientus ar citiem psihiskiem traucējumiem, jāievēro tādi paši piesardzības pasākumi, kādus ievēro, ārstējot pacientus ar depresiju.

Zināms, ka pacientiem, kuriem anamnēzē ir ar pašnāvību saistīti traucējumi, un pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas ir izteiktas domas par pašnāvību, ir lielāks pašnāvniecisku domu vai pašnāvības mēģinājuma risks, un ārstēšanas laikā šādi pacienti ir rūpīgi jānovēro. Metaanalīze par ar placebo kontrolētiem antidepresantu klīniskajiem pētījumiem pieaugušiem pacientiem ar psihiskiem traucējumiem liecināja, ka antidepresantu lietotājiem vecumā līdz 25 gadiem ir lielāks uz pašnāvību vērsta uzvedības risks nekā placebo grupā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Zāļu lietošanas laikā pacienti (īpaši augsta riska grupas pacienti) stingri jāuzrauga, īpaši terapijas sākumā un pēc devas maiņas. Pacienti (un pacientu aprūpētāji) jābrīdina, ka nepieciešams novērot, vai nerodas klīniska pasliktināšanās, uz pašnāvību vērsta uzvedība vai domas un neparastas uzvedības pārmaiņas un ka šādu simptomu rašanās gadījumā nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība.

#### Akatīzija/ psihomotorisks nemiers

Paroksetīna lietošana ir tikusi saistīta ar akatīzijas rašanos, kam ir raksturīga iekšēja nemiera sajūta un psihomotorisks uzbudinājums, piemēram, nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt, kas parasti saistīta ar subjektīvu distresu. Lielākā tās rašanās iespēja ir dažās pirmajās terapijas nedēļās. Pacientiem, kuriem rodas šādi simptomi, devas palielināšana var kaitēt.

#### Serotonīna sindroms / ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms

Retos gadījumos saistībā ar paroksetīna terapiju, sevišķi tad, ja tas lietots kombinācijā ar citiem serotonēģiskajiem un/vai neiroleptiskajiem līdzekļiem, var rasties serotonīna sindroms vai ļaundabīgajam neiroleptiskajam sindromam līdzīgas reakcijas. Tā kā šie sindromi var izraisīt dzīvībai iespējami bīstamus stāvokļus, šādu reakciju (kam raksturīgs noteiktu simptomu kopums, piemēram, hipertermija, rigiditāte, mioklonuss, autonoma nestabilitāte ar iespējamām straujām vitālo rādītāju svārstībām, psihiskā stāvokļa izmaiņas, tai skaitā apjukums, pastiprināta uzbudināmība, pārmērīgs uzbudinājums, kas progresē līdz delīrijam un komai) rašanās gadījumā paroksetīna lietošana jāpārtrauc un jāsāk uzturoša simptomātiska terapija. Paroksetīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar serotonīna prekursoriem (piemēram, L-triptofānu, oksitriptānu) serotonīnēģiskā sindroma riska dēļ.

(Skatīt 4.3. apakšpunktu un 4.5. apakšpunktu).

#### Mānija

Tāpat kā citi antidepresanti, arī paroksetīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar māniju anamnēzē. Paroksetīna terapija jāpārtrauc jebkuram pacientam, kam sākas maniakālā fāze.

Nieru / aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Cukura diabēts

Diabēta slimniekiem terapija ar SSAI var ietekmēt glikēmijas kontroli. Var būt nepieciešama insulīna un/vai perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu devas pielāgošana. Veikti arī pētījumi, kas liecina, ka paroksetīna lietošana vienlaikus ar pravastatīnu var izraisīt glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Epilepsija

Tāpat kā citi antidepresanti, arī paroksetīns jālieto piesardzīgi pacientiem ar epilepsiju.

Krampji

Kopējais krampju rašanās biežums ar paroksetīnu ārstētiem pacientiem ir mazāks nekā 0,1 %. Ja pacientam rodas krampji, medikamenta lietošana jāpārtrauc.

Elektrokonvulsīva terapija (EKT)

Klīniskā pieredze par vienlaicīgu paroksetīna un elektrokonvulsīvas terapijas izmantošanu ir maza.

Glaukoma

Tāpat kā citi SSAI, arī paroksetīns var izraisīt midriāzi, tāpēc tas jālieto piesardzīgi pacientiem ar slēgta kakta glaukomu vai glaukomu anamnēzē.

Sirds slimības

Pacientiem ar sirds slimībām jāievēro parastā piesardzība.

QT intervāla pagarināšanās

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par QT intervāla pagarināšanās gadījumiem.

Paroksetīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kam (ģimenes) anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās, kuri vienlaikus lieto zāles pret aritmiju vai citas zāles, kas var pagarināt QT intervālu, pacientiem, kuriem ir sirds slimība, piemēram, sirds mazspēja, sirds išēmiskā slimība, sirds blokāde vai ventrikulāra aritmija, bradikardija, hipokaliēmija vai hipomagnēmija (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Hiponatrēmija

Hiponatrēmija novērota reti, pārsvarā gados vecākiem cilvēkiem. Piesardzība jāievēro arī pacientiem ar hiponatrēmijas risku, piemēram, vienlaicīgas medikamentu lietošanas vai cirozes dēļ. Hiponatrēmija parasti izzūd, pārtraucot lietot paroksetīnu.

Asiņošana

Pēc SSAI lietošanas ir ziņots par patoloģiskiem ādas asinsizplūdumiem, piemēram, ekhimozi un purpuru. Ir ziņots arī par citām asiņošanas izpausmēm, piemēram, gastrointestinālu un ginekoloģisku asiņošanu. Ar menstruācijām nesaistītas asiņošanas risks var būt paaugstināts gados veciem pacientiem.

SSAI/SNAI var paaugstināt pēcdzemdību asiņošanas risku (skatīt 4.6. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kas SSAI lieto vienlaikus ar perorālajiem antikoagulantiem, medikamentiem, kas ietekmē trombocītu funkcijas, vai citām zālēm, kas var palielināt asiņošanas risku (piemēram, tādiem atipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem, kā klozapīns, fenotiazīni, lielākā daļa triciklisko antidepresantu (TCA), acetilsalicilskābe, NSPL, COX-2 inhibitori), kā arī pacientiem, kam anamnēzē ir ar asiņošanu saistīti

traucējumi vai stāvokļi, kas var predisponēt uz asiņošanu, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Mijiedarbība ar tamoksifēnu

Paroksetīns ir spēcīgs CYP2D6 inhibitors un var izraisīt endoksifēna, kas ir viens no svarīgākajiem aktīvajiem tamoksifēna metabolītiem, koncentrācijas samazināšanos. Tāpēc, kad vien iespējams, tamoksifēna terapijas laikā paroksetīnu nevajadzētu lietot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Atcelšanas simptomi, kas novēroti, pārtraucot paroksetīna terapiju

Pārtraucot paroksetīna lietošanu, bieži rodas atcelšanas simptomi, īpaši tad, ja terapija tiek pārtraukta strauji (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos blakusparādības pēc terapijas pārtraukšanas radās 30 % ar paroksetīnu ārstēto pacientu un tikai 20 % pacientu, kuri saņēma placebo. Atcelšanas simptomu rašanās neliecina, ka zāles izraisa fizisku vai emocionālu atkarību.

Atcelšanas simptomu risks var būt atkarīgs no vairākiem faktoriem, tai skaitā terapijas ilguma un devas, kā arī devas samazināšanas ātruma.

Ir ziņots par reiboni, jušanas traucējumiem (ieskaitot parestēziju, elektriskās strāvas trieciena sajūtu un troksni ausīs), miega traucējumiem (tai skaitā spilgtiem sapņiem), satraukumu vai trauksmi, sliktu dūšu, trīci, apjukumu, svīšanu, galvassāpēm, caureju, sirdsklauvēm, emocionālu nestabilitāti, pastiprinātu uzbudināmību un redzes traucējumiem. Šie simptomi parasti ir viegli vai mēreni, tomēr dažiem pacientiem tie var būt smagi. Parasti tie rodas dažās pirmajās dienās pēc terapijas pārtraukšanas, bet ļoti reti šādi simptomi radušies pacientiem, kas nejauši izlaiduši devu. Parasti šie simptomi ir pašlimitējoši un izzūd divu nedēļu laikā, bet dažiem cilvēkiem tie var būt ilgstoši (divus – trīs mēnešus vai ilgāk). Tādēļ paroksetīna terapiju ieteicams pārtraukt pakāpeniski, devu samazinot vairāku nedēļu vai mēnešu laikā atbilstoši pacienta vajadzībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Seksuāla disfunkcija

Selektīvi serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI) var izraisīt seksuālas disfunkcijas simptomus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir saņemti ziņojumi par ilgstošu seksuālu disfunkciju, kuras gadījumā simptomi turpinājās arī pēc tam, kad SSAI lietošana bija pārtraukta.

#### Nātrijs

Katra paroksetīna tablete satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Serotonīnērgiskas zāles

Tāpat kā citu SSAI gadījumā, vienlaicīga lietošana ar serotonīnērgiskiem līdzekļiem var izraisīt ar 5HT saistītus efektus (serotonīna sindromu: skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot serotonīnērgiskas zāles (piemēram, L-triptofānu, triptānus, tramadolu, linezolīdu, metiltionīnija hlorīdu (metilēnzilo), SSAI, litiju, petidīnu, buprenorfīnu un asinszāles *Hypericum perforatum* līdzekļus) kombinācijā ar paroksetīnu, ieteicama piesardzība un nepieciešama stingrāka klīniskā uzraudzība. Piesardzība ieteicama, arī lietojot fentanilu, ko lieto vispārējai anestēzijai vai hronisku sāpju ārstēšanai. Vienlaicīga paroksetīna un MAOI lietošana ir kontrindicēta, jo pastāv serotonīna sindroma risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Pimozīds

Pētījumā, kurā viena neliela pimozīda deva (2 mg) tika lietota kopā ar 60 mg paroksetīna, tika konstatēts vidēji 2,5 reizes augstāks pimozīda līmenis. To var izskaidrot ar zināmo paroksetīna inhibējošo ietekmi uz CYP2D6. Tā kā pimozīdam ir šaurs terapeitiskās darbības platums un piemīt spēja pagarināt QT intervālu, vienlaicīga pimozīda un paroksetīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles, kas pagarina QT intervālu

QTc intervāla pagarināšanās un/vai ventrikulāras aritmijas (piemēram, *torsades de pointes*) risks var palielināties, ja vienlaikus tiek lietotas citas zāles, kas pagarina QTc intervālu, piemēram, daži antipsihotiskie līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tioridazīna un paroksetīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo, tāpat kā citas zāles, kas inhibē aknu enzīmu CYP450 2D6, paroksetīns var paaugstināt tioridazīna līmeni plazmā, un tādēļ var pagarināties QT intervāls (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles metabolizējošie enzīmi

Paroksetīna metabolismu un farmakokinētiku var ietekmēt zāļu metabolizējošo enzīmu inducēšana vai inhibēšana.

Ja paroksetīnu lieto vienlaikus ar zināmu zāļu metabolizējoša enzīma inhibitoru, jāapsver iespēja lietot mazākās ieteiktās paroksetīna devas.

Medikamentu lietojot vienlaikus ar zināmiem zāļu metabolisma enzīmu inducētājiem (piemēram, karbamazepīnu, rifampicīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu) vai fosamprenavīru/ ritonavīru, sākotnējās devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu. Jebkāda paroksetīna devas pielāgošana (gan pēc enzīmu inducētāju terapijas uzsākšanas, gan pārtraukšanas) ir atkarīga no klīniskās ietekmes (panesamības un efektivitātes).

Miorelaksanti

SSAI var samazināt holīnesterāzes aktivitāti plazmā, pagarinot mivakūrija un suksametonija miorelaksējošo iedarbību.

Fosamprenavīrs/ ritonavīrs

700/100 mg fosamprenavīra/ ritonavīra lietošana divas reizes dienā 10 dienas kopā ar 20 mg paroksetīna dienā veseliem brīvprātīgajiem nozīmīgi par apmēram 55 % pazemināja paroksetīna līmeni plazmā. Fosamprenavīra/ ritonavīra līmenis plazmā, lietojot tos vienlaikus ar paroksetīnu, bija līdzīgs citos pētījumos konstatētajam, kas liecina, ka paroksetīnam nav būtiskas ietekmes uz fosamprenavīra/ ritonavīra metabolismu. Dati par paroksetīna ilgstošu lietošanu vienlaikus ar fosamprenavīru/ ritonavīru ilgāk par 10 dienām nav pieejami.

Prociklidīns

Paroksetīna lietošana reizi dienā būtiski palielina prociklidīna līmeni plazmā. Ja tiek konstatēta antiholīnērgiska iedarbība, prociklidīna deva ir jāsamazina.

Antikonvulsanti: karbamazepīns, fenitoīns, nātrijs valproāts

Vienlaicīgai lietošanai šķietami nav nekādas ietekmes uz farmakokinētisko/ farmakodinamisko profilu epilepsijas pacientiem.

Paroksetīna inhibējošā iedarbība uz CYP2D6

Tāpat kā citi antidepresanti, ieskaitot citus SSAI, arī paroksetīns inhibē aknu citohroma P450 enzīmu CYP2D6. CYP2D6 inhibēšana var izraisīt to vienlaikus lietoto medikamentu koncentrācijas palielināšanos plazmā, kuru metabolismā šis enzīms piedalās. Tie ir daži tricikliskie antidepresanti (piemēram, klomipramīns, nortriptilīns un dezipramīns), fenotiazīna grupas neiroleptiskie līdzekļi (piemēram, perfenazīns un tioridazīns, sk. 4.3. apakšpunktu un iepriekš 4.5 apakšpunktā "Zāles, kas pagarina QT intervālu"), risperidons, atomoksetīns, daži 1c klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, propafenons un flekainīds) un metoprolols. Paroksetīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar metoprololu, ja to lieto sirds mazspējas ārstēšanai, jo metoprololam ir šaurš terapeitiskās darbības platums šīs indikācijas gadījumā.

Literatūrā ziņots par farmakokinētisku mijiedarbību starp CYP2D6 inhibitoriem un tamoksifēnu, kad vienas vai vairāku tamoksifēna aktīvo formu, t.i., endoksifēna, līmenis plazmā pazeminājās par 65-75 %. Dažos

pētījumos ziņots par tamoksifēna efektivitātes samazināšanos, lietojot vienlaikus ar dažiem SSAI grupas antidepresantiem. Tā kā nevar izslēgt samazinātu tamoksifēna iedarbību, kad vien iespējams, jāizvairās no spēcīgu CYP2D6 inhibitoru (arī paroksetīna) vienlaikus lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Alkohols

Tāpat kā citu psihotropo medikamentu lietošanas gadījumā, pacientiem jāiesaka izvairīties no alkohola lietošanas paroksetīna terapijas laikā.

#### Perorālie antikoagulanti

Var rasties farmakodinamiska mijiedarbība starp paroksetīnu un perorālajiem antikoagulantiem. Vienlaicīga paroksetīna un perorālo antikoagulantu lietošana var pastiprināt pretreces aktivitāti un paaugstināt asiņošanas risku. Tādēļ paroksetīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri tiek ārstēti ar perorālajiem antikoagulantiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### NSPL un acetilsalicilskābe, un citi antitrombotiskie līdzekļi

Var rasties farmakodinamiska mijiedarbība starp paroksetīnu un NSPL/ acetilsalicilskābi. Vienlaicīga paroksetīna un NSPL/ acetilsalicilskābes lietošana var palielināt asiņošanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Piesardzība ieteicama pacientiem, kuri SSAI lieto vienlaikus ar perorālajiem antikoagulantiem vai medikamentiem, kas ietekmē trombocītu funkcijas vai paaugstina asiņošanas risku (piemēram, tādiem atipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem kā klozapīns, fenotiazīniem, lielāko daļu TCA, acetilsalicilskābi, NSPL, COX-2 inhibitoriem), kā arī pacientiem, kuriem anamnēzē ir ar asiņošanu saistīti traucējumi vai stāvokļi, kas var radīt noslieci uz asiņošanu.

#### Pravastatīns

Pētījumos ir novērota paroksetīna un pravastatīna mijiedarbība, kas liecina, ka paroksetīna un pravastatīna vienlaikus lietošana var izraisīt glikozes līmeņa paaugstināšanos asinīs. Pacientiem, kuriem ir cukura diabēts un kuri lieto gan paroksetīnu, gan pravastatīnu, var būt nepieciešama hipoglikēmizējošo līdzekļu un/vai insulīna devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Daži epidemioloģiskie pētījumi liecina par iedzimtu, īpaši kardiovaskulāru (piemēram, kambaru un priekškambaru starpsienas defekti), patoloģiju riska paaugstināšanos, kas saistīta ar paroksetīna lietošanu grūtniecības pirmā trimestra laikā. To rašanās mehānisms nav zināms. Dati liecina, ka kardiovaskulāra defekta risks bērnam, ja māte grūtniecības laikā lietojusi paroksetīnu, ir mazāks nekā 2/100, salīdzinot ar šādu defektu sagaidāmo biežumu vispārējā populācijā, kas ir aptuveni 1/100.

Paroksetīnu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir absolūti indicēts. Ja sievietei ir iestājusies grūtniecība vai tā tiek plānota, ordinējošajam ārstam ir jāizvērtē alternatīvas terapijas iespējas. Jāizvairās no pēkšņas terapijas pārtraukšanas grūtniecības laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Novērojumu dati liecina par (nepilnas 2 reizes) paaugstinātu pēcdzemdību asiņošanas risku pēc SSAI/SNAI lietošanas vienu mēnesi pirms dzemdībām (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Jaundzimušie jānovēro, ja māte ir turpinājusi lietot paroksetīnu grūtniecības vēlinā periodā, īpaši trešajā trimestrī.

Ja māte ir lietojusi paroksetīnu vēlinā grūtniecības periodā, jaundzimušajam var rasties šādi simptomi: respiratorais distress, cianoze, apnoja, krampji, temperatūras nestabilitāte, ēšanas traucējumi, vemšana, hipoglikēmija, hipertoniya, hipotoniya, hiperrefleksija, trīce, nervozitāte, pastiprināta uzbudināmība,



letarģija, pastāvīga raudāšana, miegainība un miega traucējumi. Šie simptomi var būt saistīti vai nu ar serotonīnerģisku ietekmi, vai ar abstinences simptomiem. Vairumā gadījumu sarežģījumi sākas uzreiz vai drīz (< 24 stundas) pēc dzemdībām.

Epidemioloģiskie dati liecina, ka SSAI lietošana grūtniecības laikā, īpaši tās beigu posmā, var paaugstināt jaundzimušo persistējošas pulmonālās hipertensijas (*persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)*) risku. Novērotais risks bija aptuveni pieci PPHN gadījumi uz 1000 grūtniecībām. Vispārējā populācijā novēro no viena līdz diviem PPHN gadījumiem uz 1000 grūtniecībām.

Pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēta reproduktīvā toksicitāte, taču tie neliecināja par tiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrija/ augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### Barošana ar krūti

Neliels paroksetīna daudzums izdalās mātes pienā. Publicētajos pētījumos medikamenta koncentrācija ar krūti barotu zīdaiņu serumā nebija nosakāma (< 2 ng/ml) vai bija ļoti maza (< 4 ng/ml). Šiem zīdaiņiem netika novērotas zāļu iedarbības pazīmes. Tā kā nav paredzama nekāda iedarbība, var apsvērt barošanas ar krūti iespēju.

#### Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka paroksetīns var ietekmēt spermatozoīdu kvalitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati, kas iegūti *in vitro* pētījumos ar cilvēka materiālu, iespējams, liecina par nelielu ietekmi uz spermatozoīdu kvalitāti, bet ziņojumi par gadījumiem saistībā ar dažu SSAI (tai skaitā paroksetīna) lietošanu cilvēkiem liecina, ka ietekme uz spermatozoīdu kvalitāti ir atgriezeniska. Ietekme uz cilvēka fertilitāti līdz šim nav novērota.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Klīniskā pieredze liecina, ka paroksetīna terapija nav saistīta ar kognitīvo vai psihomotoro funkciju traucējumiem. Tomēr, tāpat kā citu psihoaktīvo līdzekļu lietošanas gadījumā, pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

Lai gan paroksetīns nepastiprina alkohola izraisītos psihiskos un motoriskos traucējumus, vienlaicīga paroksetīna un alkohola lietošana nav ieteicama.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Ilgstošas lietošanas laikā dažu turpmāk minēto blakusparādību intensitāte un biežums var mazināties, un terapija parasti nav jāpārtrauc. Blakusparādības zemāk ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Blakusparādību biežums ir klasificēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

#### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: patoloģiska asiņošana, galvenokārt asinsizplūdumi ādā un gļotādās (ieskaitot ekhimozi un ginekoloģisku asiņošanu).

Ļoti reti: trombocitopēnija.

#### Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: smagas un potenciāli letālas alerģiskas reakcijas (ieskaitot anafilaktoīdas reakcijas un angioedēmu).

### Endokrīnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: neadekvātas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms.

### Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: holesterīna līmeņa paaugstināšanās, samazināta ēstgriba.

Retāk: pacientiem ar diabētu ziņots par glikēmijas kontroles izmaiņām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reti: hiponatrēmija.

Par hiponatrēmiju ziņots galvenokārt vecāka gadagājuma pacientiem, un dažkārt to izraisa neadekvātas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms.

### Psihiskie traucējumi

Bieži: miegainība, bezmiegs, nemiers, patoloģiski sapņi (tai skaitā nakts murgi).

Retāk: apjukums, halucinācijas.

Reti: maniākālas reakcijas, trauksme, depersonalizācija, panikas lēkmes, akatīzija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav zināmi: domas par pašnāvību, uz pašnāvību vērsta uzvedība, agresija, bruksisms.

Saņemti ziņojumi par domām par pašnāvību un uz pašnāvību vērsta uzvedības gadījumiem paroksetīna lietošanas laikā vai drīz pēc lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Agresijas gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas novērošanas laikā.

Šie simptomi var būt saistīti arī ar pamatslimību.

### Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, trīce, galvassāpes, traucēta spēja koncentrēties.

Retāk: ekstrapiramidāli traucējumi.

Reti: krampji, nemierīgo kāju sindroms.

Ļoti reti: serotonīna sindroms (simptomi var būt nemiers, apjukums, profūza svīšana, halucinācijas, hiperrefleksija, mioklonuss, drebuļi, tahikardija un trīce).

Ir saņemti ziņojumi par ekstrapiramidāliem traucējumiem, ieskaitot orofaciālu distoniju, pacientiem ar jau esošiem kustību traucējumiem vai pacientiem, kuri saņem neiroleptiskus līdzekļus.

### Acu slimības

Bieži: neskaidra redze.

Retāk: midriāze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļoti reti: akūta glaukoma.

### Ausu un labirinta bojājumi

Nav zināmi: troksnis ausīs.

### Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: sinusa tahikardija.

Reti: bradikardija.

### Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: pārejoša asinsspiediena paaugstināšanās vai pazemināšanās, ortostatiska hipotensija.

Pēc paroksetīna terapijas ir ziņots par pārejošu asinsspiediena paaugstināšanos vai pazemināšanos, parasti pacientiem, kuriem jau pirms terapijas bija hipertensija vai trauksme.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: žāvas.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša.

Bieži: aizcietējums, caureja, vemšana, sausa mute.

Ļoti reti: gastrointestināla asiņošana.

Nav zināmi: mikroskopisks kolīts.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti: aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.

Ļoti reti: aknu komplikācijas (piemēram, hepatīts, kas reizēm bija saistīts ar dzelti un/vai aknu mazspēju).

Ir ziņots par aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Ļoti reti pēcreģistrācijas laikā saņemti ziņojumi par aknu komplikācijām (piemēram, hepatītu, kas reizēm bija saistīts ar dzelti un/vai aknu mazspēju). Paroksetīna terapijas pārtraukšana jāapsver, ja ilgstoši ir paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: svīšana.

Retāk: izsitumi uz ādas, nieze.

Ļoti reti: smagas nevēlamas ādas reakcijas (tai skaitā daudzformu *eritēma*, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze), nātrene, fotosensitivitātes reakcijas.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: urīna retence, urīna nesaturēšana.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ļoti bieži: seksuāla disfunkcija.

Reti: hiperprolaktinēmija/galaktoreja, menstruālā cikla traucējumi (tai skaitā menorāģija, metrorāģija, amenoreja, aizkavētas vai neregulāras menstruācijas).

Ļoti reti: priapisms.

Nav zināmi: pēcdzemdību asiņošana.

Lietojot SSAI/SNAI terapeitiskās grupas līdzekļus, ziņots par pēcdzemdību asiņošanu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Reti: artralģija, mialģija.

Epidemioloģiskie pētījumi, kas pārsvarā veikti ar pacientiem no 50 gadu vecuma un vecākiem, liecina par palielinātu kaulu lūzumu risku pacientiem, kuri saņem SSAI un TCA. Šī riska mehānisms nav zināms.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā

Bieži: astēnija, ķermeņa masas palielināšanās.

Ļoti reti: perifēra tūska.

Atcelšanas simptomi, kas novēroti, pārtraucot paroksetīna terapiju

Bieži: reibonis, jušanas traucējumi, miega traucējumi, trauksme, galvassāpes.

Retāk: nemiers, slikta dūša, trīce, apjukums, svīšana, emocionāla nestabilitāte, redzes traucējumi, sirdsklauves, caureja, pastiprināta uzbudināmība.

Paroksetīna terapijas pārtraukšana (īpaši tad, ja tā notiek strauji) parasti izraisa atcelšanas simptomus. Ir ziņots par reiboni, jušanas traucējumiem (ieskaitot parestēziju, elektriskās strāvas trieciena sajūtu un troksni

ausīs), miega traucējumiem (tai skaitā spilgtiem sapņiem), nemieru vai trauksmi, sliktu dūšu, trīci, apjukumu, svīšanu, galvassāpēm, caureju, sirdsklauvēm, emocionālu nestabilitāti, pastiprinātu uzbudināmību un redzes traucējumiem.

Šie simptomi parasti ir viegli vai mēreni un pašlimitēti, tomēr dažiem pacientiem tie var būt smagi un/vai ilgstoši. Tādēļ tad, ja paroksetīna terapija vairs nav nepieciešama, to ieteicams pārtraukt, devu samazinot pakāpeniski (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### Blakusparādības, kas novērotas pediatrikajos klīniskajos pētījumos

Novērotas šādas blakusparādības:

pastiprināta uz pašnāvību vērsta uzvedība (tai skaitā pašnāvības mēģinājumi un domas par pašnāvību), paškaitējums un pastiprināts naidīgums. Domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumus novēroja pārsvarā klīniskajos pētījumos par pusaudžiem ar depresiju. Pastiprināts naidīgums bija īpaši raksturīgs bērniem ar obsesīviem kompulsīviem traucējumiem, īpaši mazākiem bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Novērotie papildu traucējumi bija samazināta ēstgriba, trīce, svīšana, hiperkinēzija, nemiers, emocionāla labilitāte (tai skaitā raudāšana un garastāvokļa svārstības), ar asiņošanu saistītas blakusparādības, pārsvarā ādā un gļotādās.

Traucējumi, kas novēroti pēc paroksetīna lietošanas pārtraukšanas/pakāpeniskas devas samazināšanas, ir emocionāla nestabilitāte (tai skaitā raudāšana, garastāvokļa svārstības, paškaitējums, domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājums), nervozitāte, reibonis, slikta dūša un sāpes vēderā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sīkāku informāciju par pediatrikiem klīniskajiem pētījumiem skatīt 5.1. apakšpunktā.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

## **4.9. Pārdozēšana**

#### Simptomi un pazīmes

Pieejamā informācija par paroksetīna pārdozēšanu liecina par plašu drošuma diapazonu.

Pieredze ar paroksetīna pārdozēšanu liecina, ka papildus simptomiem, kas minēti 4.8. apakšpunktā, ir ziņots arī par drudzi un patvaļīgām muskuļu kontrakcijām.

Parasti pacienti atveseļojās bez nopietnām sekām pat tad, ja bija lietotas atsevišķas līdz 2000 mg lielas devas. Dažkārt ir ziņots par tādām parādībām, kā komu vai EKG izmaiņām, ļoti retos gadījumos ar letālu iznākumu un parasti tad, ja paroksetīns bija lietots vienlaikus ar citiem psihotropiem līdzekļiem un ar alkoholu vai bez tā.

#### Ārstēšana

Specifisks antidots nav zināms.

Ārstēšanā jāiekļauj tie vispārējie pasākumi, ko izmanto jebkura antidepresanta pārdozēšanas gadījumā. Var apsvērt 20-30 g aktivētās ogles lietošanu, ja iespējams, dažu stundu laikā pēc zāļu ieņemšanas, lai mazinātu paroksetīna uzsūkšanos. Indicēta uzturoša terapija ar vitālo funkciju biežu monitorēšanu un rūpīgu novērošanu. Terapijai jābūt atbilstošai klīniskajām indikācijām.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antidepresanti, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori, ATĶ kods: N06A B05

#### Darbības mehānisms

Paroksetīns ir stiprs un selektīvs 5-hidroksitriptamīna (5-HT, serotonīna) atpakaļsaistīšanas inhibitors. Uzskata, ka tā antidepresīvā darbība un efektivitāte OKT, sociālas neirozes / sociālas fobijas, ģeneralizētas trauksmes, posttraumatiska stresa sindroma un panikas ārstēšanā ir saistīta ar tā specifisko 5-HT atpakaļsaistīšanas inhibīciju galvas smadzeņu neironos.

Paroksetīna ķīmiskā uzbūve nav līdzīga ne tricikliskajiem, ne tetracikliskajiem, ne citiem pieejamiem antidepresantiem.

Paroksetīnam ir zema afinitāte pret muskarīna holīnerģiskajiem receptoriem, un pētījumos ar dzīvniekiem konstatētas tikai vājas antiholīnerģiskās īpašības.

Saskaņā ar šo selektīvo darbību pētījumi *in vitro* liecina, ka atšķirībā no tricikliskajiem antidepresantiem paroksetīnam ir zema afinitāte pret alfa1, alfa2 un bēta-adrenoreceptoriem, dopamīna (D2), 5-HT1 līdzīgajiem, 5-HT2 un histamīna (H1) receptoriem. Šis mijiedarbības trūkums ar postsinaptiskiem receptoriem *in vitro* pamatots arī pētījumos *in vivo*, kas apliecina, ka paroksetīnam nav CNS nomācošas iedarbības un hipotensīvu īpašību.

#### Farmakodinamiskā ietekme

Paroksetīns neizraisa psihomotorisko funkciju traucējumus un nepastiprina etanola nomācošo ietekmi.

Tāpat kā citi selektīvi 5-HT atpakaļsaistīšanas inhibitori, arī paroksetīns izraisa 5-HT receptoru hiperstimulācijas simptomus, ja to ievada dzīvniekiem, kas pirms tam saņēmuši monoamīnooksidāzes (MAO) inhibitorus vai triptofānu.

Uzvedības un EEG pētījumi liecina, ka paroksetīns devās, kas pārsniedz 5-HT atpakaļsaistīšanas nomāšanai nepieciešamo daudzumu, ir vāji aktivizējošs. Aktivizējošās īpašības nav "amfetamīnam līdzīgas".

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka paroksetīnam ir laba kardiovaskulārā panesamība. Paroksetīns neizraisa klīniski nozīmīgas asinsspiediena, sirdsdarbības ātruma un EKG izmaiņas veseliem cilvēkiem.

Pētījumi liecina, ka paroksetīnam atšķirībā no noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem ir mazāka nosliece nomākt guanētīna antihipertensīvo iedarbību.

Ārstējot depresīvus traucējumus, paroksetīna efektivitāte ir salīdzināma ar parastajiem antidepresantiem.

Ir arī daži pierādījumi, ka paroksetīna terapija varētu būt noderīga pacientiem, kuriem parastā terapija nav izraisījusi atbildes reakciju.

Paroksetīna lietošanai no rīta nav kaitīgas ietekmes ne uz miega kvalitāti, ne ilgumu. Gluži otrādi, pacientu miegs pat uzlabojas, ja viņi reaģē uz paroksetīna terapiju.

Analīze par pašnāvības gadījumiem pieaugušajiem

Paroksetīnam specifiska placebo kontrolētu pētījumu analīze pieaugušajiem ar psihiskiem traucējumiem liecināja par palielinātu suicidālas uzvedības sastopamību jauniem pieaugušajiem (18 – 24 g.v.), kam veikta ārstēšana ar paroksetīnu, salīdzinot ar placebo (2,19% pret 0,92%). Vecāku cilvēku grupās šādu sastopamības palielināšanos nenovēroja. Pieaugušajiem ar depresiju (visās vecuma grupās) suicidālas uzvedības biežums paroksetīna lietotājiem bija lielāks nekā placebo grupā (attiecīgi 0,32 % un 0,05 %); visi gadījumi bija pašnāvības mēģinājums. Taču lielākā daļa šo mēģinājumu paroksetīna lietotājiem (8 no 11) bija jaunākiem pieaugušajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas un atbildes reakcijas saistība

Fiksētas devas pētījumos devas un atbildes reakcijas līkne bija lēzena, un tas liecināja, ka, lietojot par ieteicamo lielākas devas, papildu efektivitāte netika novērota. Tomēr daži klīniskie dati liecina, ka dažiem pacientiem devas palielināšana var būt lietderīga.

Ilgtermiņa efektivitāte

Paroksetīna ilgtermiņa efektivitāte depresijas ārstēšanā ir pierādīta 52 nedēļas ilgā balstterapijas pētījumā ar recidīva novēršanas plānojumu: recidīvs radās 12 % pacientu, kuri saņēma paroksetīnu (20-40 mg dienā), un 28 % pacientu placebo grupā.

Paroksetīna ilgtermiņa efektivitāte obsesīvi kompulsīvu traucējumu ārstēšanā tika pārbaudīta trīs 24 nedēļas ilgos balstterapijas pētījumos ar recidīva novēršanas plānojumu. Vienā no trim pētījumiem tika panākta statistiski būtiska recidīvu skaita atšķirība starp paroksetīna (38 %) un placebo grupu (59 %).

Paroksetīna ilgtermiņa efektivitāte panikas ārstēšanā ir pierādīta 24 nedēļas ilgā balstterapijas pētījumā ar recidīva novēršanas plānojumu: recidīvs radās 5 % pacientu, kuri saņēma paroksetīnu (10-40 mg dienā), un 30 % pacientu placebo grupā. To apstiprināja arī 36 nedēļas ilgs balstterapijas pētījums.

Paroksetīna ilgtermiņa efektivitāte sociālas neirozes un ģeneralizētas trauksmes, kā arī posttraumatiska stresa sindroma ārstēšanā nav pierādīta pietiekami.

Nevēlamās blakusparādības pediatrikajos klīniskajos pētījumos

Īslaicīgos (līdz 10-12 nedēļas ilgos) klīniskajos pētījumos par bērniem un pusaudžiem tālāk norādītās blakusparādības tika novērotas vismaz 2 % ar paroksetīnu ārstēto pacientu un to biežums bija vismaz divreiz lielāks nekā placebo grupā: pastiprināta uz pašnāvību vērsta uzvedība (tai skaitā pašnāvības mēģinājums un domas par pašnāvību), paškaitējoša uzvedība un pastiprināts naidīgums. Domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumu pārsvarā novēroja klīniskajos pētījumos par pusaudžiem ar depresiju. Pastiprināts naidīgums bija īpaši raksturīgs bērniem ar obsesīviem kompulsīviem traucējumiem, īpaši maziem bērniem līdz 12 gadu vecumam. Citi traucējumi, kas paroksetīna lietošanas gadījumā tika novēroti biežāk nekā placebo grupā, bija samazināta ēstgriba, trīce, svīšana, hiperkinēzija, nemiers, emocionāla nestabilitāte (tai skaitā raudāšana un garstāvokļa svārstības).

Pētījumos, kuros tika izmantota devas pakāpeniskas samazināšanas shēma, devas samazināšanas fāzē vai pēc paroksetīna lietošanas pārtraukšanas novērotie simptomi, kas radās vismaz 2 % pacientu un vismaz divreiz biežāk nekā placebo lietotājiem, bija emocionāla nestabilitāte (tai skaitā raudāšana, garstāvokļa svārstības, paškaitējums, domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājums), nervozitāte, reibonis, slikta dūša un abdominālas sāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Piecos paralēlu grupu pētījumos, kuros terapijas ilgums bija no astoņām nedēļām līdz astoņiem mēnešiem, ar asiņošanu saistītas blakusparādības, pārsvarā ādā un gļotādās, radās 1,74 % ar paroksetīnu ārstēto pacientu un 0,74 % ar placebo ārstēto pacientu.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Paroksetīns labi uzsūcas pēc perorālas lietošanas, un tas ir pakļauts pirmā loka metabolismam. Sakarā ar pirmā loka metabolismu paroksetīna daudzums, kas nonāk sistēmiskajā asinsritē, ir mazāks par daudzumu, kas uzsūcas no gremošanas trakta. Ja slodze uz organismu palielinās, lietojot lielāku vienreizēju devu vai atkārtotas devas, rodas daļējs pirmā loka metabolisma piesātinājums un samazinās plazmas klīrenss. Tā rezultātā disproporcionāli palielinās paroksetīna koncentrācija plazmā, tādēļ farmakokinētiskie parametri nav konstanti, proti, kinētika nav lineāra. Tomēr nelinearitāte parasti ir vāja, un to novēro tikai tiem indivīdiem, kuriem mazas devas rada zemu koncentrāciju plazmā.

Līdzsvara stāvokļa sistēmiskās koncentrācijas tiek sasniegtas līdz 7.-14. dienai pēc terapijas sākuma ar tūlītējas vai ilgstošas darbības zāļu formām, un farmakokinētika ilgstošas terapijas laikā šķietami nemainās.

### Izkliede

Paroksetīns plaši izkļiedējas audos, un farmakokinētiskie aprēķini liecina, ka tikai 1 % ķermenī esošā paroksetīna atrodas plazmā.

Terapeitiskās koncentrācijās aptuveni 95 % paroksetīna ir saistīti ar olbaltumvielām.

Nav konstatēta korelācija starp paroksetīna koncentrāciju plazmā un klīnisko iedarbību (blakusparādībām un efektivitāti).

### Biotransformācija

Paroksetīna galvenie metabolīti ir polāri un konjugēti oksidācijas un metilācijas produkti, kas tiek ātri izvadīti. Tā kā tiem farmakoloģiska aktivitāte relatīvi nepiemīt, maz ticams, ka tiem ir nozīme paroksetīna terapeitiskajā darbībā.

Metabolisms neietekmē paroksetīna selektīvo iedarbību uz 5-HT atpakaļsaistīšanu neironos.

### Eliminācija

Neizmainītā veidā ar urīnu parasti izdalās mazāk par 2 % ievadītās paroksetīna devas, bet metabolītu veidā - apmēram 64 % devas. 36 % devas izdalās ar izkārnījumiem, iespējams, caur žulti; ar izkārnījumiem tiek izvadīts mazāk par 1 % neizmainīta paroksetīna. Tādēļ paroksetīna eliminācija gandrīz pilnīgi notiek metabolisma ceļā.

Paroksetīna metabolītu izvadīšana ir bifāziska, sākotnēji kā pirmā loka metabolisma rezultāts, kam seko sistēmiska paroksetīna eliminācija.

Eliminācijas pusperioda ilgums ir mainīgs, bet parasti tas ir apmēram viena diena.

### Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāku pacientu populācija un pacienti ar nieru/ aknu darbības traucējumiem*

Paaugstinātu paroksetīna koncentrāciju plazmā novēro vecāka gadagājuma pacientiem, kā arī pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, bet plazmas koncentrācijas diapazons daļēji sakrīt ar veselīem pieaugušajiem novēroto.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģiskie pētījumi veikti ar rēzus mērķaķiem un albīnām žurkām; abām dzīvnieku sugām metabolisma reakcijas ir līdzīgas cilvēkam aprakstītajām. Kā tas sagaidāms lipofilu amīnu gadījumā,

ieskaitot tricikliskos antidepresantus, žurkām atklāja fosfolipidozi. Fosfolipidozi nenovēroja pat līdz 1 gadu ilgos pētījumos ar primātiem, lietojot devas, kas bija sešas reizes lielākas par klīniskā praksē ieteiktajām.

Kanceroģenēze: divus gadus ilgos pētījumos ar pelēm un žurkām paroksetīnam nenovēroja tumorogēnu iedarbību.

Genotoksicitāte: *in vitro* un *in vivo* testu virknē genotoksicitāti nenovēroja.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar žurkām liecina, ka paroksetīns ietekmē tēviņu un mātīšu auglību, samazinot auglības indeksu un grūtniecības biežumu. Žurkām tika novērota pastiprināta mazuļu mirstība un aizkavēta pārkaulošanās. Šī ietekme, visticamāk, ir saistīta ar toksisko ietekmi uz mātīti, un to neuzskata par tiešu ietekmi uz augli/jaundzimušo.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

Kalcija hidroģēnfosfāts (dihidrāts) (E341);

Nātrija cietes glikolāts (A tips);

Magnija stearāts (E470b).

Tabletes apvalks:

Hipromeloze (E464);

Makrogols 400;

Polisorbāts 80 (E433);

Titāna dioksīds (E171).

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojams.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30° C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Bērniem neatverami blisteriepakojumi no necaurspīdīga polivinilhlorīda (PVH) ar alumīnija folijas pārklājumu, laminēti ar papīru. Var tikt izmantoti arī polipropilēna plastmasas iepakojumi (pudeles) ar polietilēna vāciņiem.

Iepakojuma lielumi: 50 x 1 tablete vai 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 un 500 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.



**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

99-1041

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1999. gada 28. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 30. decembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

11/2022