

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Paretin 20 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 22,22 mg paroxetínium-chloridu, čo zodpovedá 20 mg paroxetínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, okrúhle, filmom obalené tablety na jednej strane označené písmenom „G“ a na druhej strane s deliacou ryhou a označením „P2“, priemer približne 8 mm.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Paroxetín je indikovaný dospelým (vrátane starších ľudí) na liečbu:

- Epizódy veľkej depresie
- Obsedantno-kompulzívnej poruchy
- Panickej poruchy s agorafóbiou a bez nej
- Sociálnej úzkostnej poruchy/sociálnej fobie
- Generalizovanej úzkostnej poruchy
- Posttraumatickej stresovej poruchy

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Epizóda veľkej depresie

Odporúčaná dávka je 20 mg denne. Zlepšenie stavu sa u pacientov začína prejavovať zvyčajne už po prvom týždni liečby, ale evidentnejšie môže byť až od druhého týždňa liečby.

Tak ako pri všetkých antidepresívnych liekoch, dávkovanie sa musí podľa potreby hodnotiť a upravovať počas 3 až 4 týždňov od začiatku liečby a potom následne, ak to bude považované za klinicky vhodné. U niektorých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na 20 mg sa táto dávka môže podľa odpovede pacienta postupne zvyšovať po 10 mg až na maximálnych 50 mg denne.

Pacienti s depresiou sa majú liečiť počas dostatočne dlhej doby, najmenej 6 mesiacov, aby sa zaistilo, že u nich nepretrvávajú žiadne symptómy.

Obsedantno-kompulzívna porucha (OCD)

Odporúčaná dávka je 40 mg denne. Pacienti majú začať s 20 mg/deň a táto dávka sa môže postupne zvyšovať po 10 mg na odporúčanú dávku. V prípade, že po niekoľkých týždňoch na odporúčanej dávke nebude pozorovaná dostatočná odpoveď, pre niektorých pacientov môže byť prínosné postupné zvýšenie ich dávky až na maximálnych 60 mg/deň.

Pacienti s OCD sa majú liečiť počas dostatočne dlhej doby, aby sa zaistilo, že u nich nepretrvávajú žiadne symptómy. Táto doba môže trvať niekoľko mesiacov alebo aj dlhšie (pozri časť 5.1).

Panická porucha

Odporúčaná dávka je 40 mg denne. Pacienti majú začať s 10 mg/deň a táto dávka sa má podľa odpovede pacienta postupne zvyšovať po 10 mg až na odporúčanú dávku. Nízka začiatková dávka sa odporúča preto, aby sa minimalizovalo potenciálne zhoršenie symptomatológie panického syndrómu, k čomu zvyčajne dochádza v skorých štádiách liečby tejto poruchy. V prípade, že po niekoľkých týždňoch na odporúčanej dávke nebude pozorovaná dostatočná odpoveď, pre niektorých pacientov môže byť prínosné postupné zvýšenie ich dávky až na maximálnych 60 mg/deň.

Pacienti s panickou poruchou sa majú liečiť počas dostatočne dlhej doby, aby sa zaistilo, že u nich nepretrvávajú žiadne symptómy. Táto doba môže trvať niekoľko mesiacov alebo aj dlhšie (pozri časť 5.1).

Sociálna úzkosť/sociálna fóbia

Odporúčaná dávka je 20 mg denne. V prípade, že po niekoľkých týždňoch na odporúčanej dávke nebude pozorovaná dostatočná odpoveď, pre niektorých pacientov môže byť prínosné postupné zvyšovanie ich dávky po 10 mg, až na maximálnych 50 mg/deň. Dlhodobé používanie sa musí pravidelne vyhodnocovať (pozri časť 5.1).

Generalizovaná úzkostná porucha

Odporúčaná dávka je 20 mg denne. V prípade, že po niekoľkých týždňoch nebude pozorovaná dostatočná odpoveď na odporúčanú dávku, pre niektorých pacientov môže byť prínosné postupné zvyšovanie ich dávky po 10 mg, až na maximálnych 50 mg/deň. Dlhodobé používanie sa musí pravidelne vyhodnocovať (pozri časť 5.1).

Posttraumatická stresová porucha

Odporúčaná dávka je 20 mg denne. V prípade, že po niekoľkých týždňoch na odporúčanú dávku nebude pozorovaná dostatočná odpoveď, pre niektorých pacientov môže byť prínosné postupné zvyšovanie ich dávky po 10 mg, až na maximálnych 50 mg/deň. Dlhodobé používanie sa musí pravidelne vyhodnocovať (pozri časť 5.1).

Abstinénne príznaky pozorované po prerušení podávania paroxetínu

Náhlemu prerušeniu užívania sa má zabrániť (pozri časti 4.4 a 4.8). Režim postupného znižovania dávky uplatnený v klinických štúdiách spočíval v znižovaní dennej dávky o 10 mg v týždenných intervaloch. Ak sa po znížení dávky alebo po prerušení liečby objavia neznesiteľné symptómy, môže sa zvážiť pokračovanie v liečbe s predtým predpísanou dávkou. Následne môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale s pozvoľnejšou rýchlosťou.

Deti a dospievajúci (7 – 17 roční)

Paroxetín sa nesmie používať na liečbu detí a dospievajúcich, pretože kontrolované klinické štúdie zistili, že paroxetín sa spája so zvýšeným rizikom samovražedného správania a nepriateľstva. V týchto štúdiách okrem toho nebola dostatočne potvrdená účinnosť (pozri časti 4.4 a 4.8).

Deti mladšie ako 7 rokov

U detí mladších ako 7 rokov nebolo použitie paroxetínu skúmané. Paroxetín sa nemá používať, pretože bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine nebola potvrdená.

Staršia populácia

U starších pacientov sa vyskytujú zvýšené plazmatické koncentrácie paroxetínu, dosiahnuté hodnoty však nevybočujú z rozmedzia hodnôt pozorovaných v mladších vekových skupinách. Dávkovanie sa má začať začiatočnou dávkou pre dospelých. U niektorých pacientov môže byť zvyšovanie dávky užitočné, ale nemá sa presiahnuť maximálna dávka 40 mg denne.

Porucha funkcie obličiek/pečene

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene dochádza k zvýšeným plazmatickým koncentráciám paroxetínu. Dávkovanie sa má preto obmedziť na nižšie dávky.

Spôsob podávania

Paroxetín sa odporúča podávať jedenkrát denne ráno spolu s jedlom.

Tabletu je lepšie prehltnúť ako žuť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Paroxetín je kontraindikovaný v kombinácii s inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO).

Vo výnimočných prípadoch sa môže v kombinácii s paroxetínom podávať linezolid (antibiotikum, ktoré je reverzibilným neselektívnym IMAO) pod podmienkou, že je zabezpečené dôkladné sledovanie symptómov sérotonínového syndrómu a kontrolovanie krvného tlaku (pozri časť 4.5).

Liečba paroxetínom sa môže začať:

- po dvoch týždňoch po prerušení podávania ireverzibilného IMAO, alebo
- najmenej po 24 hodinách po prerušení podávania reverzibilného IMAO [napr. moklobemidu, linezolidu, metyltionium-chloridu (metylénová modrá; látka podávaná predoperačne kvôli zobrazovaniu, ktorá je reverzibilným neselektívnym IMAO)].

Medzi prerušením liečby paroxetínom a začatím liečby akýmkoľvek IMAO musí uplynúť najmenej jeden týždeň.

Paroxetín je kontraindikovaný v kombinácii s tioridazínom alebo s pimozidom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba paroxetínom sa má začať opatrne až po dvoch týždňoch po ukončení liečby ireverzibilným IMAO alebo po 24 hodinách po ukončení liečby reverzibilným inhibítorom MAO. Dávky paroxetínu sa majú postupne zvyšovať až dovtedy, kým sa nedosiahne optimálna odpoveď (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pediatrická populácia

Paretin 20 mg sa nesmie používať na liečbu detí a dospelých mladších ako 18 rokov. Samovražedné správanie (pokusy o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (predovšetkým agresivita, nepriateľské správanie a zlosť) boli v klinických štúdiách častejšie pozorované medzi deťmi a dospievajúcimi liečenými antidepresívami, než u pacientov, ktorí dostávali placebo. Ak sa rozhodnutie o liečbe, založené na objektívnej potrebe predsa len urobí, pacient má byť starostlivo sledovaný kvôli

výskytu samovražedných symptómov. Navyše, chýbajú dlhodobé údaje o bezpečnosti u detí a dospievajúcich týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňoch liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Iné psychiatrické stavy, na liečbu ktorých bol paroxetín predpísaný, môžu byť tiež spojené so zvýšeným rizikom suicidálneho správania. Okrem toho tieto stavy môžu byť spojené s veľkou depresívnou poruchou. Rovnaké opatrenia dodržiavané pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou majú byť dodržiavané aj pri liečbe pacientov s inými psychiatrickými poruchami.

Pacienti so suicidálnymi príhodami alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok v anamnéze pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby.

Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických štúdií antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov (pozri tiež časť 5.1).

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné, hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania, starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) musia byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobvyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Použitie paroxetínu bolo spojené s rozvojom akatízie, ktorá je charakterizovaná vnútorným pocitom nepokoja a psychomotorickou agitovanosťou, ako je neschopnosť sedieť alebo stáť pokojne, zvyčajne spojené so subjektívnou tiesňou. Akatízia sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytuje počas prvých niekoľkých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých dôjde k týmto symptómom, môže byť zvyšovanie dávky škodlivé.

Sérotonínový syndróm/neuroleptický malígny syndróm

V zriedkavých prípadoch sa môže v súvislosti s liečbou paroxetínom vyskytnúť rozvoj sérotonínového syndrómu alebo príznakov podobných malígnemu neuroleptickému syndrómu, najmä ak sa podáva v kombinácii s ďalšími sérotonínergickými a/alebo neuroleptickými liekmi. Vzhľadom na to, že tieto syndrómy môžu viesť k potenciálne život ohrozujúcim stavom, liečba paroxetínom sa musí prerušiť, ak sa takéto príznaky (charakterizované skupinou symptómov ako sú hypertermia, rigidita, myoklónia, autonómna nestabilita s možnými rýchlymi výkyvmi známk života, zmeny v duševnom stave zahŕňajúce zmätenosť, podráždenosť, extrémnu agitovanosť s progresom do delíria a kómy) vyskytnú a musí sa začať podporná symptomatická liečba. Paroxetín sa nesmie používať v kombinácii s prekursorami sérotonínu (ako je L-tryptofán, oxitriptan) z dôvodu rizika sérotonínového syndrómu. (Pozri časti 4.3 a 4.5).

Mánia

Tak ako pri všetkých antidepresívach, paroxetín sa musí používať opatrne u pacientov s mániou v anamnéze. Podávanie paroxetínu sa musí prerušiť u každého pacienta, u ktorého sa začne manická fáza.

Porucha funkcie obličiek/pečene

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Diabetes

U pacientov s diabetom môže liečba SSRI ovplyvniť kompenzáciu diabetu. Môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu a/alebo perorálnych hypoglykemík. Štúdie navyše naznačili, že súbežné užívanie paroxetínu a pravastatínu môže mať za následok zvýšenie hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.5).

Epilepsia

Tak ako pri ostatných antidepresívach, paroxetín sa musí používať opatrne u pacientov s epilepsiou.

Záchvaty kŕčov

Celkový výskyt záchvatov kŕčov je u pacientov liečených paroxetínom menej ako 0,1 %. Podávanie lieku sa musí prerušiť, ak u akéhokoľvek pacienta nastane záchvat.

Elektrokonvulzívna liečba (ECT)

Existuje málo klinických skúseností so súbežným podávaním paroxetínu s ECT.

Glaukóm

Tak ako pri ostatných SSRI, paroxetín môže spôsobiť mydriázu, preto sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s glaukómom so zatvoreným uhlom alebo s glaukómom v anamnéze.

Ochorenia srdca

U pacientov s ochoreniami srdca sa majú dodržiavať zvyčajné opatrenia.

Predĺženie QT

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu.

Paroxetín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s (rodinnou) anamnézou predĺženia QT intervalu, súbežne užívajúcich antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré by mohli potenciálne predlžovať QT interval, s relevantnými ochoreniami srdca, ako zlyhanie srdca, ischemická choroba srdca, srdcová blokáda alebo ventrikulárne arytmie, bradykardia, a s hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou (pozri časti 4.3 a 4.5).

Hyponatriémia

Hyponatriémia bola hlásená zriedkavo, najmä u starších ľudí. Opatrnosť je potrebná aj u pacientov vystavených riziku hyponatriémie, napr. z dôvodu súbežne podávaných liekov a cirhózy. Hyponatriémia zvyčajne vymizne po prerušení liečby paroxetínom.

Krvácanie

U pacientov liečených SSRI boli hlásené prípady krvácania do kože, ako sú ekchymóza a purpura.

Hlásené boli ďalšie prejavy krvácania, napr. gastrointestinálne a gynekologické krvácanie.

Starší pacienti môžu byť vystavení zvýšenému riziku krvácania nesúvisiace s menštruačným krvácaním.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov užívajúcich SSRI súbežne s perorálnymi antikoagulanciami, s liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek alebo s ďalšími liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania (napr. s atypickými antipsychotikami, ako sú klozapín, fenotiazíny, väčšina TCA, kyselina acetylsalicylová, NSAID, inhibítory COX-2), ako aj u pacientov, ktorí majú v anamnéze poruchy krvácania alebo stavy, ktoré ich môžu predisponovať ku krvácaniu (pozri časť 4.8).

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu zvyšovať riziko popôrodného krvácania (pozri časti 4.6, 4.8).

Interakcia s tamoxifénom

Paroxetín, silný inhibítor CYP 2D6, môže viesť k zníženým koncentráciám endoxifénu, jeden z najvýznamnejších aktívnych metabolitov tamoxifénu. Z toho dôvodu je potrebné vždy, keď je to možné, vyhnúť sa podávaniu paroxetínu počas liečby tamoxifénom (pozri časť 4.5).

Abstinenčné symptómy pozorované po prerušení liečby paroxetínom

Abstinenčné symptómy sú po prerušení liečby časté, najmä ak je prerušenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa nežiaduce účinky po prerušení liečby vyskytli u 30 % pacientov liečených paroxetínom oproti 20 % pacientov užívajúcich placebo. Výskyt abstinenčných symptómov nie je rovnaký ako pri lieku, ktorý vyvoláva návyk alebo závislosť.

Riziko abstinenčných symptómov môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky trvania a dávky použitej v liečbe a rýchlosti znižovania dávky.

Hlásené boli závrat, zmyslové poruchy (vrátane parestézie, pocitov elektrických šokov a tinitu), poruchy spánku (vrátane intenzívnych snov), agitovanosť alebo úzkosť, nauzea, tremor, zmätenosť, potenie, bolesť hlavy, hnačka, palpitácie, emocionálna nestabilita, podráždenosť a zrakové poruchy. Tieto symptómy sú zvyčajne miernej až stredne ťažkej, u niektorých pacientov však môžu byť ťažkej intenzity. Zvyčajne sa vyskytnú počas prvých niekoľkých dní po prerušení liečby, ale takéto symptómy boli veľmi zriedkavo hlásené u pacientov, ktorí dávku vynechali nevedomky.

Tieto symptómy sú prechodné a zvyčajne sa vyriešia do 2 týždňov, aj keď u niektorých jedincov môžu trvať dlhšie (2 – 3 mesiace alebo viac). Z tohto dôvodu sa pri prerušení liečby odporúča, aby sa dávka paroxetínu znižovala postupne počas doby niekoľkých týždňov alebo mesiacov podľa potrieb pacienta (pozri časť 4.2).

Sexuálna dysfunkcia

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu vyvolať príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli prijaté hlásenia o dlhodobej sexuálnej dysfunkcii, pričom príznaky pokračovali aj napriek ukončeniu liečby SSRI/SNRI.

Paretin 20 mg obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Sérotonínergické lieky

Tak ako pri ostatných SSRI, súbežné podávanie so sérotonínergickými liekmi môže viesť k výskytu účinkov súvisiacich s 5-HT (sérotonínový syndróm: pozri časť 4.4). Opatrnosť a pozornejšie klinické sledovanie sa odporúča vtedy, ak sú tieto sérotonínergické lieky [ako je L-tryptofán, triptány, buprenorfín, tramadol, linezolid, metyltionínium-chlorid (metylénová modrá), SSRI, lítium, petidín a prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný – *Hypericum perforatum*] kombinované s paroxetínom. Opatrnosť sa odporúča aj pri fentanyle, ktorý sa používa v celkovej anestézii alebo v liečbe chronickej bolesti. Súbežné použitie paroxetínu a IMAO je kontraindikované kvôli riziku sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.3).

Pimozid

V štúdií jednorazovej nízkej dávky pimozidu (2 mg) podávanej súbežne so 60 mg paroxetínu sa preukázalo priemerne 2,5-násobné zvýšenie hladín pimozidu. Je to možné vysvetliť známymi

vlastnosťami paroxetínu inhibovať CYP 2D6. Vzhľadom na úzky terapeutický index pimozidu a jeho známej schopnosti predĺžiť QT interval je súbežné použitie pimozidu a paroxetínu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Lieky predlžujúce QT interval

Riziko predĺženia QTc (corrected QT, korigovaný QT) a/alebo ventrikulárnych arytmií (napr. TdP, *torsade de pointes*) môže byť vyššie pri súbežnom podávaní iných liekov, ktoré predlžujú QTc interval (napr. niektoré antipsychotiká) (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie tioridazínu a paroxetínu je kontraindikované, pretože ako pri iných liekoch, ktoré inhibujú pečeňový enzým CYP450 2D6, paroxetín môže zvyšovať hladiny tioridazínu v plazme, čo môže predĺžiť QT interval (pozri časť 4.3).

Enzýmy metabolizujúce lieky

Metabolizmus a farmakokinetiku paroxetínu môže ovplyvniť indukcia alebo inhibícia enzýmov metabolizujúcich lieky.

Keď sa má paroxetín podávať súbežne so známym inhibítorom enzýmov metabolizujúcich lieky, musí sa zväžiť používanie nižších dávok.

Keď sa má liek podávať súbežne so známymi induktormi enzýmov metabolizujúcich lieky (napr. karbamazepínom, rifampicínom, fenobarbitalom, fenytoínom) alebo s fosamprenavirom/ritonavírom nie je potrebná žiadna úprava úvodného dávkovania. Akákoľvek následná úprava dávkovania paroxetínu (či už po začiatku alebo po ukončení podávania induktora enzýmov) sa má riadiť klinickým účinkom (znášanlivosť a účinnosť).

Neuromuskulárne blokátory

SSRI môžu znižovať aktivitu cholinesterázy v plazme a viesť k predĺženiu neuromuskulárnej blokády vyvolanej mivakúriom a suxametóniom.

Fosamprenavir/ritonavir

Súbežné podávanie fosamprenaviru/ritonaviru 700/100 mg dvakrát denne s paroxetínom 20 mg jedenkrát denne zdravým dobrovoľníkom počas 10 dní významne znížilo plazmatické hladiny paroxetínu približne o 55 %. Plazmatické hladiny fosamprenaviru/ritonaviru boli počas súbežného podávania paroxetínu podobné referenčným hodnotám iných štúdií, čo svedčí o tom, že paroxetín nemal významný vplyv na metabolizmus fosamprenaviru/ritonaviru. Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch dlhodobého súbežného podávania paroxetínu a fosamprenaviru/ritonaviru trvajúceho viac ako 10 dní.

Procyklidín

Každodenné podávanie paroxetínu významne zvyšuje plazmatické hladiny procyklidínu. Pokiaľ sa pozorujú anticholinergické účinky, dávka procyklidínu sa musí znížiť.

Antikonvulzíva

Karbamazepín, fenytoín, valproát sodný. Nezdá sa, že by súbežné podávanie malo nejaký účinok na farmakokinetický/dynamický profil u epileptických pacientov.

Inhibičný účinok paroxetínu voči CYP 2D6

Tak ako iné antidepresíva, vrátane ostatných SSRI, paroxetín inhibuje pečeňový enzým CYP 2D6 cytochrómu P450. Inhibícia CYP 2D6 môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované týmto enzýmom. Patria medzi ne niektoré tricyklické antidepresíva (napr. klomipramín, nortriptylín a dezipramín), fenotiazínové neuroleptiká (napr. perfenazín a tioridazín, pozri časť 4.3 a odsek „Lieky predlžujúce QT interval“ v časti 4.5 vyššie), risperidón, atomoxetín, niektoré antiarytmiká typu Ic (napr. propafenón a flekainid) a metoprolol. Neodporúča sa používať paroxetín v kombinácii s metoprololom, keď sa podáva pri srdcovej nedostatočnosti, a to z dôvodu jeho úzkeho terapeutického indexu pri tejto indikácii.

V literatúre sa zaznamenala farmakokinetická interakcia medzi inhibítormi CYP 2D6 a tamoxifénom, vykazujúca 65 – 75 % zníženie plazmatických hladín jednej z aktívnejších foriem tamoxifénu, t.j. endoxifénu. Pri súbežnom použití niektorých SSRI antidepresív sa v niekoľkých štúdiách zaznamenala znížená účinnosť tamoxifénu. Nakoľko nie je možné vylúčiť znížený účinok tamoxifénu, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými inhibítormi CYP 2D6 (vrátane paroxetínu) vždy, pokiaľ je to možné (pozri časť 4.4).

Alkohol

Tak ako pri ostatných psychotropných liekoch, pacientov je potrebné upozorniť, aby sa počas užívania paroxetínu vyhli konzumácii alkoholu.

Perorálne antikoagulanciá

Môže sa vyskytnúť farmakodynamická interakcia medzi paroxetínom a perorálnymi antikoagulanciami. Súbežné použitie paroxetínu a perorálnych antikoagulancií môže viesť k zvýšenej antikoagulačnej aktivite a riziku krvácania. Paroxetín sa preto musí používať opatrne u pacientov, ktorí sú liečení perorálnymi antikoagulanciami (pozri časť 4.4).

NSAID a kyselina acetylsalicylová a ďalšie antikoagulačné lieky

Môže sa vyskytnúť farmakodynamická interakcia medzi paroxetínom a NSAID/kyselinou acetylsalicylovou.

Súbežné použitie paroxetínu a NSAID/kyseliny acetylsalicylovej môže viesť k zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.4).

Opatrnosť sa odporúča u pacientov užívajúcich SSRI súbežne s perorálnymi antikoagulanciami, s liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek alebo s ďalšími liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania (napr. s atypickými antipsychotikami ako sú klozapín, fenotiazíny, väčšina TCA, kyselina acetylsalicylová, NSAID, inhibitory COX-2), ako aj u pacientov, ktorí majú v anamnéze poruchy krvácania alebo stavy, ktoré ich môžu predisponovať ku krvácaniu.

Pravastatín

Interakcie medzi paroxetínom a pravastatínom boli pozorované v štúdiách, ktoré naznačili, že súbežné užívanie paroxetínu a pravastatínu môže mať za následok zvýšenie hladiny glukózy v krvi. Pacienti s diabetes mellitus, ktorí užívajú paroxetín aj pravastatín, môžu vyžadovať úpravu dávkovania perorálnych antidiabetík a/alebo inzulínu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Niektoré epidemiologické štúdie poukazujú na zvýšené riziko kongenitálnych malformácií, obzvlášť kardiovaskulárnych (napr. defekt komorovej a predsieňovej priehradky) spojené s používaním paroxetínu počas prvého trimestra. Mechanizmus nie je známy. Údaje svedčia o tom, že riziko, že sa dieťa narodí s kardiovaskulárnym defektom po expozícii matky paroxetínu, je menšie ako 2/100 v porovnaní s očakávaným výskytom takýchto defektov približne 1/100 vo všeobecnej populácii.

Paroxetín sa má užívať počas gravidity len v nevyhnutných prípadoch. Ošetrojúci lekár má zvážiť možnosť alternatívnej liečby u tehotných žien alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť. Náhlemu prerušeniu liečby počas gravidity sa má zabrániť (pozri časť 4.2).

Údaje z pozorovaní naznačujú zvýšené riziko (menej ako dvojnásobné) popôrodného krvácania po vystavení SSRI/SNRI v priebehu jedného mesiaca pred pôrodom (pozri časti 4.4, 4.8).

Novorodenci sa musia pozorovať, ak ich matky pokračovali v užívaní paroxetínu v neskorších štádiách gravidity, hlavne v treťom trimestri.

Nasledujúce symptómy sa môžu vyskytnúť u novorodenca, ktorého matka užívala paroxetín v neskorších štádiách gravidity: respiračné ťažkosti, cyanóza, apnoe, záchvaty kŕčov, kolísanie teploty, porucha príjmu potravy, dávenie, hypoglykémia, hypotónia, hypertónia, hyperreflexia, tremor, nervozita, podráždenosť, letargia, nepretržitý plač, somnolencia a ťažkosti so spánkom. Tieto symptómy môžu byť buď dôsledkom sérotonínergických účinkov alebo abstinenčných symptómov. Vo väčšine prípadov komplikácie začnú okamžite alebo krátko (< 24 hodín) po pôrode.

Epidemiologické štúdie naznačujú, že použitie SSRI počas tehotenstva, najmä počas pokročilého tehotenstva, môže zvýšiť riziko vzniku perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Pozorované riziko bolo približne 5 prípadov na 1 000 tehotenstiev. V bežnej populácii sa vyskytuje 1 až 2 prípady PPHN na 1 000 tehotenstiev.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ale nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Malé množstvá paroxetínu sa vylučujú do materského mlieka. V publikovaných štúdiách boli sérové koncentrácie u dojčených detí nedetekovateľné (< 2 ng/ml) alebo veľmi nízke (< 4 ng/ml) a u týchto dojčiat neboli pozorované žiadne známky účinkov lieku. Keďže sa nepredpokladajú žiadne účinky, možno dojčenie zväziť.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že paroxetín môže ovplyvniť kvalitu spermií (pozri časť 5.3). Údaje získané z ľudského materiálu *in vitro* môžu naznačovať určitý vplyv na kvalitu spermií, avšak spontánne hlásenia u niektorých SSRI (vrátane paroxetínu) u ľudí preukázali, že vplyv na kvalitu spermií sa zdá byť reverzibilný. Vplyv na fertilitu ľudí sa zatiaľ nepozoroval.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klinické skúsenosti ukázali, že liečba paroxetínom nie je spojená s poškodením kognitívnej alebo psychomotorickej funkcie. Tak ako pri všetkých liekoch pôsobiacich na psychiku, pacienti musia byť obozretní, pokiaľ ide o ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Aj keď paroxetín nezvyšuje vplyv alkoholu na mentálne a motorické zručnosti, súbežné užívanie paroxetínu a alkoholu sa neodporúča.

4.8 Nežiaduce účinky

S pokračujúcou liečbou sa môže intenzita a frekvencia niektorých z nižšie uvedených nežiaducich reakcií na liek znižovať a zvyčajne nevedú k ukončeniu liečby. Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie sú definované ako : veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: abnormálne krvácanie, predovšetkým do kože a slizníc (vrátane ekchymózy a gynekologického krvácania), leukopénia.

Veľmi zriedkavé: trombocytopénia.

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: závažné a potenciálne smrteľné alergické reakcie (vrátane anafylaktických reakcií a angioedému).

Poruchy endokrinného systému

Veľmi zriedkavé: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: zvýšené hladiny cholesterolu, znížená chuť do jedla.

Menej časté: u diabetických pacientov bola hlásená zmenená kontrola glykémie (pozri časť 4.4)

Zriedkavé: hyponatriémia.

Hyponatriémia bola hlásená predovšetkým u starších pacientov a niekedy je dôsledkom syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

Psychické poruchy

Časté: somnolencia, insomnia, agitovanosť, nezvyčajné sny (vrátane nočných môr).

Menej časté: zmätenosť, halucinácie.

Zriedkavé: manické reakcie, úzkosť, depersonalizácia, záchvaty paniky, akatízia (pozri časť 4.4.).

Neznáme: bruxizmus, agresivita, suicidálne myšlienky a suicidálne správanie.

Prípady agresivity boli pozorované po uvedení lieku na trh. Prípady suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania boli hlásené počas liečby alebo skoro po ukončení liečby paroxetínom (pozri časť 4.4).

Tieto symptómy môžu byť aj dôsledkom základného ochorenia.

Poruchy nervového systému

Časté: závraty, tremor, bolesti hlavy, porucha koncentrácie.

Menej časté: extrapyramídové poruchy.

Zriedkavé: kŕče, syndróm nepokojných nôh (SNN).

Veľmi zriedkavé: sérotonínový syndróm (symptómy môžu zahŕňať agitovanosť, zmätenosť, diaforézu, halucinácie, hyperreflexiu, myoklóniu, tras, tachykardiu a tremor).

Hlásenia o extrapyramídovej poruche zahŕňajúcej orofaciálnu dystóniu boli získané od pacientov niekedy so základnými pohybovými poruchami alebo u tých, ktorí používali neuroleptický liek.

Poruchy oka

Časté: rozmazané videnie.

Menej časté: mydriáza (pozri časť 4.4).

Veľmi zriedkavé: akútny glaukóm.

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: tinitus.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: sínusová tachykardia.

Zriedkavé: bradykardia.

Poruchy ciev

Menej časté: prechodné zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku, posturálna hypotenzia.

Po liečbe paroxetínom bolo hlásené prechodné zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku, zvyčajne u pacientov, u ktorých už existovala hypertenzia alebo úzkosť.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: zívanie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea.

Časté: zápcha, hnačka, vracanie, sucho v ústach.

Veľmi zriedkavé: gastrointestinálne krvácanie.

Neznáme: mikroskopická kolitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: vzostup hladiny pečeňových enzýmov.

Veľmi zriedkavé: poruchy pečene (ako je hepatitída, niekedy spojená so žltackou a/alebo zlyhaním pečene).

Hlásený bol vzostup hladiny pečeňových enzýmov. Veľmi zriedkavo boli získané aj postmarketingové hlásenia o poruchách pečene (ako je hepatitída, niekedy spojená so žltackou a/alebo zlyhaním pečene).

Prerušenie podávania paroxetínu sa musí zvážiť vtedy, ak sú výsledky funkčných testov pečene dlhodobo zvýšené.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: potenie.

Menej časté: kožné vyrážky, pruritus.

Veľmi zriedkavé: závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy), urtikária, fotosenzitívne reakcie.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: artralgia, myalgia

Epidemiologické štúdie vykonané hlavne na pacientoch vo veku 50 rokov a starších poukázali na zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívajú SSRI a tricyklické antidepresíva (TCA). Mechanizmus vedúci k tomuto riziku nie je známy.

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: zadržiavanie moču, inkontinencia moču.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi časté: sexuálna dysfunkcia.

Zriedkavé: hyperprolaktinémia/galaktorea, menštruačné poruchy (vrátane menorágie, metrorágie, amenorey, oneskorenej menštruácie a nepravidelnej menštruácie).

Veľmi zriedkavé: priapizmus.

Neznáme: popôrodne krvácanie – Táto udalosť bola hlásená pre terapeutickú skupinu SSRI/SNRI (pozri časti 4.4, 4.6).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, prírastok telesnej hmotnosti.

Veľmi zriedkavé: periférny edém.

Abstinenčné symptómy pozorované po prerušení liečby paroxetínom

Časté: závrat, zmyslové poruchy, poruchy spánku, úzkosť, bolesť hlavy.

Menej časté: agitovanosť, nauzea, tremor, zmätenosť, potenie, emocionálna nestabilita, zrakové poruchy, palpitácie, hnačka, podráždenosť.

Prerušenie podávania paroxetínu (najmä ak je náhle) často vedie k abstinenčným symptómom. Hlásené boli závrat, zmyslové poruchy (vrátane parestézie, pocitov elektrických šokov a tinitu), poruchy spánku

(vrátane intenzívnych snov), agitovanosť alebo úzkosť, nauzea, tremor, zmätenosť, potenie, bolesť hlavy, hnačka, palpitácie, emocionálna nestabilita, podráždenosť a zrakové poruchy.

Tieto symptómy sú zvyčajne miernej až stredne ťažkej intenzity a prechodné, ale u niektorých pacientov môžu byť ťažké a/alebo dlhodobo trvajúce. Z tohto dôvodu sa odporúča postupné znižovanie dávky, ak liečba paroxetínom už nie je potrebná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Nežiaduce účinky získané z pediatrických klinických skúšaní

Boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky:

Zvýšená miera správania spojeného so samovraždou (zahŕňajúca pokusy o samovraždu a samovražedné myšlienky), sebapoškodzujúce správanie a zvýšená miera nepriateľstva. Samovražedné myšlienky a pokusy o samovraždu boli pozorované hlavne v klinických skúšaniach u dospievajúcich s veľkou depresívnou poruchou. Zvýšená miera nepriateľstva sa vyskytovala hlavne u detí s obsedantno-kompulzívnou poruchou a najmä u mladších detí vo veku do 12 rokov.

Ďalšie nežiaduce udalosti, ktoré boli pozorované: znížená chuť do jedla, tremor, potenie, hyperkinéza, agitovanosť, emocionálna labilita (vrátane plaču a zmien nálady), nežiaduce účinky spojené s krvácaním, predovšetkým kože a slizníc.

Účinky, ktoré sa pozorovali po prerušení/znižovaní dávky paroxetínu sú: emocionálna labilita (vrátane plaču a zmien nálady, sebapoškodzovania, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu), nervozita, závrat, nauzea a bolesť brucha (pozri časť 4.4).

Pre viac informácií o pediatrických klinických skúšaniach pozri časť 5.1.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Z dostupných informácií o predávkovaní paroxetínom je zrejmé jeho široké rozmedzie bezpečnosti.

Skúsenosti s predávkovaním paroxetínom ukázali, že okrem symptómov uvedených v časti 4.8, boli hlásené horúčka a mimovoľné svalové kontrakcie. Pacienti sa zvyčajne uzdravili bez závažných následkov, a to aj v prípadoch, keď užili samostatné dávky až do 2 000 mg. Príležitostne boli hlásené nežiaduce účinky ako kóma alebo zmeny na EKG, veľmi zriedkavo s fatálnym výsledkom, ale zvyčajne vtedy, keď bol paroxetín užitý spolu s ďalšími psychotropnými liekmi, s alkoholom alebo bez neho.

Liečba

Špecifické antidotum nie je známe.

Liečba má pozostávať zo všeobecných opatrení, ktoré sa dodržiavajú v liečbe predávkovania akýmkoľvek antidepresívom. Je možné zvážiť podanie 20 až 30 g aktívneho uhlia, pokiaľ možno v priebehu niekoľkých hodín po predávkovaní, aby sa znížila absorpcia paroxetínu. Indikovaná je podporná starostlivosť s častým monitorovaním známok života a pozorným sledovaním. Starostlivosť o pacienta má byť podľa klinického stavu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresíva, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, ATC kód: N06AB05.

Mechanizmus účinku

Paroxetín je účinný selektívny inhibítor spätného vychytávania 5-hydroxytryptamínu (5-HT, sérotonínu) a predpokladá sa, že jeho antidepresívny účinok a účinnosť v liečbe OCD, sociálnej úzkosti/sociálnej fobie, generalizovanej úzkostnej poruchy, posttraumatickej stresovej poruchy a panickej poruchy súvisí práve so špecifickou inhibíciou spätného vychytávania 5-HT na synaptických membránach mozgových neurónov.

Paroxetín nie je chemicky príbuzný s tricyklickými alebo tetracyklickými antidepresívami, ani s väčšinou dostupných antidepresív.

Paroxetín má nízku afinitu k muskarínovým cholinergickým receptorom a štúdie na zvieratách zistili iba slabé anticholinergické vlastnosti.

V súlade s týmto selektívnym účinkom štúdie *in vitro* ukazujú, že paroxetín má na rozdiel od tricyklických antidepresív nízku afinitu k alfa1-, alfa2- a beta-adrenergickým receptorom a ďalej k dopamínovým (D2), rôznym 5-HT1, 5-HT2 a histamínovým (H1) receptorom. Tomu, že neexistujú interakcie s postsynaptickými receptormi *in vitro* zodpovedajú i výsledky štúdií *in vivo*, pri ktorých nedochádza k útlmu CNS ani k hypotenzívnemu účinku.

Farmakodynamické účinky

Paroxetín neovplyvňuje psychomotorické funkcie a nepotencuje depresívny účinok etanolu.

Tak ako pri ostatných selektívnych inhibítoroch spätného vychytávania 5-HT, paroxetín spôsobuje príznaky nadmernej stimulácie 5-HT receptorov, keď sa podá zvieratám, ktorým boli predtým podané iné inhibítory monoaminoxidázy (MAO) alebo tryptofán.

Behaviorálne a EEG štúdie naznačujú, že paroxetín má v dávke, ktorá zvyčajne prevyšuje dávky potrebné pre inhibíciu spätného vychytávania 5-HT, slabý stimulačný účinok. Stimulácia nie je amfetamínovej povahy.

Na základe štúdií na zvieratách sa preukázalo, že paroxetín je dobre tolerovaný kardiovaskulárnym systémom. Paroxetín nevyvoláva po podaní zdravým dobrovoľníkom žiadne klinicky významné zmeny krvného tlaku, tepovej frekvencie ani EKG.

Štúdie svedčia o tom, že paroxetín má na rozdiel od antidepresív, ktoré inhibujú spätné vychytávanie noradrenalínu, omnoho menšiu tendenciu inhibovať antihypertenzívne účinky guanetidínu.

V liečbe depresívnych porúch je účinnosť paroxetínu porovnateľná so štandardnými antidepresívami.

Existujú určité dôkazy o tom, že paroxetín môže byť terapeuticky úspešný i u pacientov, ktorí na liečbu štandardnými antidepresívami nereagujú.

Ranné užívanie paroxetínu nemá negatívny vplyv na kvalitu ani na dĺžku spánku. Okrem toho je pravdepodobné, že pri reagovaní na liečbu pacienti spozorujú zlepšenie spánku.

Analýza samovražedných sklonov u dospelých

Analýza placebom kontrolovaných skúšok so zameraním na paroxetín u dospelých so psychiatrickými poruchami preukázala vyššiu častotť výskytu samovražedného správania u mladých dospelých (vo veku 18 – 24 rokov), ktorí boli liečení paroxetínom, v porovnaní s placebom (2,19 % verzus 0,92 %). Vo vyšších vekových skupinách nebol pozorovaný takýto nárast. U dospelých s ťažkou depresívnou poruchou (všetky vekové skupiny) došlo k zvýšeniu častosti výskytu samovražedného správania u pacientov liečených paroxetínom, v porovnaní s placebom (0,32 % verzus 0,05 %). Vo všetkých prípadoch išlo o pokusy o samovraždu. Avšak väčšina z týchto pokusov pri paroxetíne (8 z 11) bola u mladších dospelých (pozri aj časť 4.4).

Odpoveď na dávku

V štúdiách fixnej dávky je krivka závislosti odpovede na dávku plochá, čo svedčí o tom, že z hľadiska účinnosti neexistuje výhoda použitia vyšších ako odporúčaných dávok. Existujú však niektoré klinické údaje, ktoré svedčia o tom, že pre niektorých pacientov môže byť prínosná titrácia dávky smerom nahor.

Dlhodobá účinnosť

Dlhodobá účinnosť paroxetínu pri depresii bola preukázaná v 52-týždňovej štúdii udržiavacej dávky s koncepciou prevencie relapsu: relaps malo 12 % pacientov užívajúcich paroxetín (20 – 40 mg denne) oproti 28 % pacientov užívajúcich placebo.

Dlhodobá účinnosť paroxetínu v liečbe obsedantno-kompulzívnej poruchy bola preskúmaná v troch 24-týždňových štúdiách udržiavacej dávky s koncepciou prevencie relapsu. Jedna z troch štúdií dosiahla významný rozdiel v podiele jedincov s relapsom medzi paroxetínom (38 %) a placebom (59 %).

Dlhodobá účinnosť paroxetínu v liečbe panickej poruchy bola preukázaná v 24-týždňovej štúdii udržiavacej dávky s koncepciou prevencie relapsu: relaps malo 5 % pacientov užívajúcich paroxetín (10 – 40 mg denne) oproti 30 % pacientov užívajúcich placebo. Táto bola podporená 36-týždňovou štúdiou udržiavacej dávky.

Dlhodobá účinnosť paroxetínu v liečbe sociálnej úzkosti a generalizovanej úzkostnej poruchy a posttraumatickej stresovej poruchy nebola dostatočne preukázaná.

Nežiaduce účinky získané z pediatrických klinických skúšaní

V krátkodobých (do 10 – 12 týždňov) pediatrických klinických skúšaní u detí a dospievajúcich boli u pacientov liečených paroxetínom pozorované nasledujúce nežiaduce účinky s frekvenciou najmenej u 2 % pacientov a výskytom v pomere najmenej dvojnásobnom voči placebo: zvýšená miera správania spojeného so samovraždou (zahŕňajúca pokusy o samovraždu a samovražedné myšlienky), sebapoškodzujúce správanie a zvýšená miera nepriateľstva. Samovražedné myšlienky a pokusy o samovraždu boli pozorované hlavne v klinických skúšaní u dospievajúcich s depresívnou poruchou. Zvýšená miera nepriateľstva sa vyskytovala hlavne u detí s obsedantno-kompulzívnou poruchou a najmä u mladších detí vo veku do 12 rokov. Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré boli častejšie pozorované v skupine užívajúcej paroxetín ako u skupiny s placebom, boli: znížená chuť do jedla, tremor, potenie, hyperkinéza, agitovanosť, emocionálna labilita (vrátane plaču a zmien nálady).

V štúdiách s režimom postupného znižovania dávky boli počas fázy znižovania dávky alebo po prerušení podávania paroxetínu hlásené nasledujúce symptómy s frekvenciou najmenej u 2 % pacientov a výskytom v pomere najmenej dvojnásobnom voči placebo: emocionálna labilita (vrátane plaču, zmien nálady, sebapoškodzovania, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu), nervozita, závrat, nauzea a bolesť brucha (pozri časť 4.4).

V piatich paralelných skupinových štúdiách, s trvaním liečby 8 týždňov až 8 mesiacov, boli u pacientov liečených paroxetínom pozorované nežiaduce účinky spojené s krvácaním, predovšetkým krvácaním kože a slizníc, s frekvenciou 1,74 % v porovnaní s 0,74 % pozorovanými u pacientov, ktorí dostávali placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Paroxetín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva a podlieha metabolizmu po prvom prechode pečeňou („first-pass“). V dôsledku first-pass metabolizmu je množstvo paroxetínu v systémovej cirkulácii menšie ako množstvo, ktoré sa vstrebe z gastrointestinálneho traktu. Ak sa pri podaní vyšších jednorazových dávok alebo po opakovanom podaní zvýši telesná záťaž, dochádza k čiastočnej saturácii first-pass účinku a k zníženiu plazmatického klírensu. To má za následok disproporčné zvýšenia plazmatických koncentrácií paroxetínu, a z tohto dôvodu nie sú farmakokinetické parametre konštantné, čo vedie k nelineárnej kinetike. Nelinearita je však zvyčajne malá a obmedzuje sa na tých jedincov, ktorí dosiahnu nízke plazmatické hladiny pri nízkych dávkach.

Ustálené systémové hladiny sa dosiahnu po 7 až 14 dňoch od začatia liečby liekmi s okamžitým alebo riadeným uvoľňovaním a nezdá sa, že by sa farmakokinetické parametre počas dlhodobej liečby menili.

Distribúcia

Paroxetín je v rozsiahlej miere distribuovaný do tkanív a farmakokinetické výpočty svedčia o tom, že v plazme zostáva len 1 % z celkového množstva paroxetínu.

Pri terapeutických koncentráciách sa asi 95 % prítomného paroxetínu viaže na proteíny.

Plazmatické koncentrácie paroxetínu nekorelujú s klinickým účinkom (nežiaduce účinky a účinnosť). Malé množstvo paroxetínu prechádza do ľudského materského mlieka a do plodov laboratórnych zvierat.

Biotransformácia

Hlavnými metabolitmi paroxetínu sú polárne a konjugované produkty oxidácie a metylácie, ktoré sú ľahko vylučované. Vzhľadom na ich relatívnu farmakologickú neúčinnosť, nie je veľmi pravdepodobné, že by prispievali k terapeutickému účinku paroxetínu.

Metabolizmus neovplyvňuje selektívny účinok paroxetínu na spätné vychytávanie 5-HT v neurónoch.

Eliminácia

Asi 64 % podanej dávky paroxetínu sa vylučuje močom vo forme metabolitov, v nezmenenej forme sa zvyčajne vylúči menej ako 2 %. Približne 36 % podanej dávky sa vylučuje stolicou, pravdepodobne prostredníctvom žlče, z toho menej ako 1 % pripadá na nezmenený paroxetín. Paroxetín sa teda vylučuje prevažne vo forme metabolitov.

Vylučovanie metabolitov je dvojfázové; primárne je výsledkom first-pass metabolizmu a sekundárne je ovplyvnené systémovou elimináciou paroxetínu.

Polčas vylučovania je premenlivý, zvyčajne býva asi 1 deň.

Osobitné skupiny pacientov

Staršia populácia a porucha funkcie obličiek/pečene

U starších ľudí a u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo u jedincov s poruchou funkcie pečene dochádza k zvýšeniu plazmatických koncentrácií paroxetínu, ale dosiahnuté hodnoty nevybočujú z rozmedzia hodnôt pozorovaných u zdravých dospelých jedincov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Uskutočnili sa toxikologické štúdie na opiciach rodu makak – druh rýzus a bielych potkanoch. U oboch sú metabolické procesy podobné ako u ľudí. Podľa očakávaní bola po podávaní paroxetínu potkanom,

podobne ako po podávaní ostatných lipofilných amínov vrátane tricyklických antidepresív, zistená fosfolipidóza. Fosfolipidóza sa nezistila v štúdiách na primátoch ani pri podávaní paroxetínu po dobu až jedného roka v dávkach 6-násobne prevyšujúcich odporúčané klinicky účinné dávkovanie.

Karcinogenéza: Paroxetín nepreukazoval v dvojročných štúdiách na myšiach a potkanoch žiadny karcinogénny účinok.

Genotoxicita: V celom rade testov *in vitro* ani *in vivo* sa nezistila genotoxicita.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch preukázali, že paroxetín ovplyvňuje fertilitu u samíc aj samcov tým, že znižuje index fertility a mieru pôrodnosti. U potkanov bola pozorovaná zvýšená mortalita mláďat a oneskorená osifikácia. Tieto posledné menované účinky pravdepodobne súviseli s materskou toxicitou a nepovažujú sa za priamy účinok na plod/novorodenca.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

hydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý
koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý
sodná soľ karboxymetylškrobu

Obal tablety:

mastenec
oxid titaničitý (E 171)
metakrylátový kopolymér

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela fľaška z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) s bielym polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom (PP).

Veľkosť balenia: 28, 58, 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

30/0099/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. apríla 2004
Dátum posledného predĺženia: 30. novembra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024