

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ARKETIS 20 mg

ARKETIS 30 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ARKETIS 20 mg: Jedna tableta obsahuje 20 mg paroxetínu (vo forme paroxetínium-chloridu).

ARKETIS 30 mg: Jedna tableta obsahuje 30 mg paroxetínu (vo forme paroxetínium-chloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

ARKETIS 20 mg: plochá sivobiela okrúhla tableta so skosenými hranami s označením „20“, na jednej strane s deliacou ryhou. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

ARKETIS 30 mg: plochá sivobiela okrúhla tableta so skosenými hranami s deliacou ryhou. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba

- Veľkej depresívnej epizódy
- Obsedantno-kompulzívnej poruchy
- Panickej poruchy s agorafóbiou alebo bez nej
- Sociálnej úzkostnej poruchy/sociálnej fobie
- Generalizovanej úzkostnej poruchy
- Posttraumatickej stresovej poruchy

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Veľká depresívna epizóda

Odporúčaná dávka je 20 mg denne. Zlepšenie stavu sa u pacientov začne zvyčajne už po prvom týždni liečby, ale môže sa stať zjavnejšie až od druhého týždňa liečby. Tak ako u všetkých antidepresívnych liekov sa dávkovanie 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 o 10 mg prírastky až na maximálnych 50 mg denne.

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

Obsedantno-kompulzívna porucha

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

Pacienti s obsedantno-kompulzívnou poruchou (*obsessive compulsive disorder*, OCD) sa majú liečiť počas dostatočne dlhej doby, aby sa zaistilo, že u nich nepretrvávajú žiadne symptómy. Táto doba môže byť niekoľkomesačná alebo aj dlhšia (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 o 10 mg prírastky 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 bude pozorovaná nedostatočná odpoveď na odporúčanú dávku, 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 byť niekoľkomesačná alebo aj dlhšia (pozri časť 5.1).

Sociálna úzkostná porucha/sociálna fóbia

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

Generalizovaná úzkostná porucha

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

Posttraumatická stresová porucha

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

Symptómy z vysadenia pozorované po prerušení podávania paroxetínu

Náhlemu prerušeniu užívania sa musí 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 nezniesiteľné symptómy, môže sa zvážiť pokračovanie v liečbe s predtým predpísanou dávkou. Následne môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale s pozvoľnejšou rýchlosťou.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci (7 – 17 rokov)

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 v tejto vekovej skupine nebola bezpečnosť a účinnosť potvrdená.

Starší ľudia

U starších ľudí sa vyskytujú zvýšené plazmatické koncentrácie paroxetínu, dosiahnuté hodnoty však nevybočujú z rozmedzia hodnôt pozorovaných v mladších vekových skupinách. Dávkovanie sa má začať počiatočnou 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 so závažnou 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 preto musí znížiť až na dolnú hranicu dávkovacieho rozsahu.

Spôsob podávania

Odporúča sa podávať paroxetín jedenkrát denne ráno spolu s jedlom. Aby sa predišlo nepríjemným lokálnym reakciám pri užití tablety (ako je horkosť v ústach, pálenie v krku, dráždivý kašeľ alebo pocit na dávenie), tableta sa nemá cmúľať, žuť alebo ponechávať v ústach, ale má sa celá ihneď prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom vody (najmenej 150 ml).

Na perorálne podanie.

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 situáciách je možné paroxetín podávať súbežne s linezolidom (antibiotikum, reverzibilný neselektívny IMAO) za predpokladu, že sú k dispozícii zariadenia na monitorovanie prejavov sérotonínového syndrómu a krvného tlaku (pozri časť 4.5).

Liečba paroxetínom sa môže začať:

- po dvoch týždňoch po prerušení podávania ireverzibilného IMAO, alebo
- najmenej 24 hodín po prerušení podávania reverzibilného IMAO (napr. moklobemid, linezolid, metyltiónium-chlorid (metylénová modrá – predoperačné vizualizačné činidlo, ktoré 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 od ukončenia liečby ireverzibilným IMAO alebo 24 hodín 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

Paroxetín sa nesmie používať na liečbu detí a dospievajúcich do 18 rokov. Správanie spojené so samovraždou (pokús o samovraždu a samovražedné myšlienky) a nepriateľstvo (hlavne agresia, nepriateľské správanie a hnev) boli v klinických štúdiách pozorované častejšie u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami v porovnaní s deťmi a dospievajúcimi, ktorým bolo podávané placebo. Ak sa na základe klinickej potreby predsa len rozhodne o liečbe, pacient musí byť starostlivo sledovaný

kvôli výskytu samovražedných symptómov. Navyše chýbajú údaje o dlhodobej bezpečnosti požívania 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, sebaopoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí prejavíť počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov 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 psychické ochorenia, 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 psychickými poruchami.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby.

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

Pacientov, obzvlášť tých s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú 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 v spojení so subjektívnou tiesňou. Akatízia sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytuje počas prvých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých dôjde k týmto symptómom, môže byť zvyšovanie dávky škodlivé.

Sérotonínový syndróm/malígny neuroleptický 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 k tomu, 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 užívať v kombinácii s prekurzormi sérotonínu (ako je L-tryptofán, oxitriptán) z dôvodu rizika sérotonínového syndrómu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Mánia

Tak ako pri všetkých antidepresívach sa paroxetín 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 so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Diabetes

U pacientov s diabetom môže liečba SSRI ovplyvniť glykemickú kontrolu. Je možné, že bude potrebné upraviť dávkovanie inzulínu a/alebo perorálnych hypoglykemík. Okrem toho niektoré štúdie naznačujú, že pokiaľ je paroxetín podávaný súbežne s pravastatínom môže sa vyskytnúť zvýšená glykémia (pozri bod 4.5).

Epilepsia

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

Záchvaty

Celkový výskyt záchvatov 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 použitím paroxetínu a ECT.

Glaukóm

Tak ako pri ostatných SSRI, paroxetín môže spôsobiť mydriázu, preto sa musí používať s opatnosťou 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

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu.

Paroxetín sa má používať s opatnosťou 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

Pri SSRI boli hlásené prípady krvácania do kože, ako sú ekchymóza a purpura. Hlásené boli ďalšie prejavy krvácania napr. gastrointestinálne a gynekologické krvácanie. Starší ľudia môžu byť vystavení zvýšenému riziku prípadov krvácania, ktoré nesúvisia s menštruáciou.

SSRI/SNRI môžu zvyšovať riziko popôrodného krvácania (pozri časti 4.6 a 4.8).

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).

Interakcie s tamoxifénom

Paroxetín, silný inhibítor CYP2D6, môže viesť k zníženým koncentráciám endoxifénu, jedného z najdôležitejších aktívnych metabolitov tamoxifénu. Preto sa má vždy, keď je to možné, vyhnúť podávaniu paroxetínu počas liečby tamoxifénom (pozri časť 4.5).

Symptómy z vysadenia pozorované po prerušení liečby paroxetínom

Symptómy z vysadenia sú po prerušení liečby časté, najmä ak je prerušenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa nežiaduce udalosti po prerušení liečby vyskytli u 30 % pacientov liečených paroxetínom oproti 20 % pacientov s placebom. Výskyt abstinenčných symptómov nie je rovnaký ako u lieku, ktorý vytvára 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 mierne až stredne závažné, u niektorých pacientov však môžu byť závažnej 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 niekoľkých týždňov alebo mesiacov podľa potrieb pacienta (pozri Symptómy z vysadenia pozorované po prerušení podávania paroxetínu, časť 4.2).

Sexuálna dysfunkcia

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 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 starostlivé klinické sledovanie pacienta sa odporúča vtedy, ak sú sérotonínergické lieky, ako L-tryptofán, triptány, tramadol, linezolid, metyltionínium-chlorid (metylénová modrá), SSRI, lítium, petidín, buprenorfín a prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný – *Hypericum perforatum*) podávané súbežne s paroxetínom. Opatrnosť sa odporúča tiež s fentanylom používaným pri celkovej anestézii alebo pri liečbe chronickej bolesti. Súbežné užívanie paroxetínu a IMAO je kontraindikované z dôvodu rizika vzniku sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.3).

Pimozid

V štúdií s jednorazovou nízkou dávkou pimozidu (2 mg) podanou súbežne so 60 mg paroxetínu sa pozorovali v priemere 2,5 krát vyššie hladiny pimozidu. To je možné vysvetliť známymi CYP2D6 inhibičnými vlastnosťami paroxetínu. Z dôvodu úzkeho terapeutického indexu pimozidu a jeho známej schopnosti predlžovať QT interval je účastné použitie pimozidu a paroxetínu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Lieky predlžujúce QT interval

Riziko predĺženia QTc a/alebo ventrikulárnych arytmií (napr. *torsade de pointes*, TdP) 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 pečenný 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.

Ak sa má paroxetín podávať súbežne so známym inhibítorom enzýmov metabolizujúcich lieky, musí sa zvážiť podávanie dávok paroxetínu z dolnej hranice dávkovacieho rozsahu.

Ak 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 úprava dávkovania paroxetínu (či už po začatí liečby alebo po vysadení induktora enzýmu) 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 v dávke 700/100 mg dvakrát denne a paroxetínu v dávke 20 mg jedenkrát denne zdravým dobrovoľníkom po dobu 10 dní viedlo k významnému zníženiu plazmatických hladín paroxetínu približne o 55 %. Plazmatické hladiny fosamprenaviru/ritonaviru boli počas súbežného podávania s paroxetínom blízke referenčným hodnotám iných štúdií, čo naznačuje, že paroxetín nemal významný vplyv na metabolizmus fosamprenaviru/ritonaviru. Údaje o účinkoch dlhodobého súbežného podávania paroxetínu a fosamprenaviru/ritonaviru (presahujúceho 10 dní) nie sú k dispozícii.

Procyklidín

Každodenné podávanie paroxetínu významne zvyšuje plazmatické hladiny procyklidínu. Pokiaľ sa spozorujú 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 potenciál paroxetínu voči CYP2D6

Tak ako ostatné antidepresíva, vrátane ostatných SSRI, paroxetín inhibuje pečeňový enzým CYP2D6 cytochrómu P450. Inhibícia CYP2D6 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), rizperidón, atomoxetín, niektoré antiarytmiká typu Ic (napr. propafenón a flekainid) a metoprolol. Neodporúča sa podávať 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 udáva farmakokinetická interakcia medzi inhibítormi CYP2D6 a tamoxifénom, pri ktorej sa preukázalo 65 – 75 % zníženie plazmatických hladín jednej z účinnejších foriem tamoxifénu, t.j. endoxifenu. V niektorých štúdiách bola pri súbežnom použití niektorých antidepresív typu SSRI hlásená znížená účinnosť tamoxifénu. Keďže nie je možné vylúčiť znížený účinok tamoxifénu, súbežnému podávaniu so silnými inhibítormi CYP2D6 (vrátane paroxetínu) sa má vždy, keď je to možné, vyhnúť (pozri časť 4.4).

Alkohol

Tak ako pri ostatných psychotropných liekoch musia byť pacienti upozornení, 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/kyselina acetylsalicylová a ďalšie antiagregačné 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 zvyšujú 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.

Pravastatín

V štúdiách boli pozorované interakcie medzi paroxetínom a pravastatínom naznačujúce, že súbežné podávanie paroxetínu a pravastatínu môže viesť ku zvýšenej hladine glukózy v krvi. Pacienti s ochorením diabetes mellitus užívajúci súbežne paroxetín a pravastatín môžu vyžadovať úpravu dávok perorálnych hypoglykemických prípravkov a/alebo inzulínu (pozri časť 4.4.)

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Niektoré epidemiologické štúdie uvádzajú zvýšené riziko vzniku vrodených malformácií, najmä kardiovaskulárnych malformácií (napr. defekty ventrikulárneho a atriálneho septa) spojených s užívaním paroxetínu počas prvého trimestra. Mechanizmus nie je známy. Údaje uvádzajú, že riziko narodenia dieťaťa s kardiovaskulárnym defektom po podávaní paroxetínu v tehotenstve je menšie ako 2/100 v porovnaní s predpokladaným výskytom takýchto defektov v celkovej populácii, ktorý je približne 1/100.

Paroxetín sa má užívať v priebehu tehotenstva len v prípade nutnosti. U žien, ktoré plánujú otehotnieť alebo ktoré otehotnejú v priebehu liečby, musí lekár zvážiť alternatívnu liečbu. Náhlemu ukončeniu liečby počas tehotenstva sa treba vyhnúť (pozri 4.2).

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

Novorodencov, ktorých matky pokračovali v užívaní paroxetínu vo vyšších štádiách tehotenstva, najmä v treťom trimestri, je potrebné sledovať.

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

Epidemiologické údaje naznačujú, že použitie SSRI počas tehotenstva, najmä počas pokročilého tehotenstva, môže zvýšiť riziko vzniku perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Pozorované riziko bolo približne päť 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 množstvo paroxetínu sa vylučuje 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 účinku lieku. Keďže sa neočakávajú žiadne účinky, dojčenie je možné zvoliť.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že paroxetín môže ovplyvniť kvalitu spermií (pozri časť 5.3). Údaje získané z ľudského materiálu *in vitro* môžu naznačovať účinky na kvalitu spermií, avšak spontánne hlásenia u niektorých SSRI (vrátane paroxetínu) u ľudí preukázali, že vplyv na kvalitu spermií je pravdepodobne reverzibilný. Vplyv na ľudskú fertilitu zatiaľ nebol preukázaný.

4.7 Ovpłyvnenie 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 účinky 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. 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 ($< 1/10\,000$), neznáme (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 život ohrozujúce alergické reakcie (vrátane anafylaktoidnej reakcie 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 bolo hlásené ovplyvnenie hladín glykémie (pozri bod 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, agitácia, abnormálne sny (vrátane nočných múr)

Menej časté: zmätenosť, halucinácie

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

Neznáme: samovražedné myšlienky, samovražedné správanie*, agresivita**, bruxizmus

* Prípady suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania boli hlásené počas liečby alebo skoro po prerušení liečby paroxetínom (pozri časť 4.4).

** Po uvedení lieku na trh sa pozorovali prípady agresivity.

Tieto symptómy môžu byť aj dôsledkom základného ochorenia.

Poruchy nervového systému

Časté: závraty, tremor, bolesť hlavy, poruchy sústredenia

Menej časté: extrapyramídové poruchy

Zriedkavé: kŕče, syndróm nepokojných nôh (*restless legs syndrome*, RLS)

Veľmi zriedkavé: sérotonínový syndróm (symptómy môžu zahŕňať agitáciu, zmätenosť, diaforézu, halucinácie, hyperreflexiu, myoklóniu, chvenie, tachykardiu a tremor)
Hlásenia o extrapyramidálnej poruche zahŕňajúcej orofaciálnu dystóniu boli získané od pacientov niekedy so základnými pohybovými poruchami alebo od tých, ktorí užívali neuroleptické lieky.

Poruchy oka

Časté: rozmazané videnie

Menej časté: mydriáza (pozri časť 4.4)

Veľmi zriedkavé: akútny glaukóm

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: tinnitus

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: potenie

Menej časté: ekzantém, pruritus

Veľmi zriedkavé: závažné kožné reakcie (vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy), žihľavka, fotosenzitívne reakcie

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: zadržiavanie moču, inkontinencia moču

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi časté: sexuálna dysfunkcia

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

Veľmi zriedkavé: priapizmus

Neznáme: popôrodné krvácanie*

*Táto udalosť bola hlásená pre terapeutickú skupinu SSRI/SNRI (pozri časti 4.4 a 4.6).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: artralgia, myalgia

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, prírastok telesnej hmotnosti

Veľmi zriedkavé: periférny edém

Symptómy z vysadenia 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

Ukončenie podávania paroxetínu (najmä ak je náhle) často vedie k symptómom z vysadenia. Hlásené boli závrat, zmyslové poruchy (vrátane parestézie, pocitov elektrických šokov a tinnitu), 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 mierne až stredne závažné a prechodné, ale u niektorých pacientov môžu byť závažné 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), sebaškodujúce správanie a zvýšená miera nepriateľstva.

Samovražedné myšlienky a pokusy o samovraždy boli pozorované hlavne v klinických skúšaníach 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 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 ukončení/znižovaní dávky paroxetínu sú: emocionálna labilita (vrátane plaču a zmien nálady, sebaškodzovania, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu), nervozita, závrat, nauzea a bolesť brucha (pozri časť 4.4).

Pozri časť 5.1 pre viac informácií o pediatrických klinických skúšaníach.

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 a prejavy

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 2000 mg. Zriedkavo boli hlásené nežiaduce účinky ako kóma alebo zmeny v EKG, veľmi zriedkavo s fatálnym výsledkom, a to 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. V priebehu niekoľkých hodín po predávkovaní je možné zvážiť podanie 20 – 30 g aktívneho uhlia, aby sa znížila absorpcia paroxetínu. Odporúča sa podporná starostlivosť s častým monitorovaním vitálnych funkcií a starostlivé sledovanie. Starostlivosť o pacienta má byť podľa klinického stavu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresíva – selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu. ATC kód: N06AB05.

Mechanizmus účinku

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

Paroxetín nie je chemicky príbuzný s tricyklickými, tetracyklickými alebo inými dostupnými antidepresívami.

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 α_1 , α_2 a beta-adrenergickým receptorom, k dopamínovým (D2), rôznym 5-HT₁, 5-HT₂ a histamínovým (H₁) receptorom. Tomu, že neexistujú interakcie s postsynaptickými receptormi *in vitro* zodpovedajú aj výsledky štúdií *in vivo*, pri ktorých nedochádza k útlmu CNS ani k hypotenzívnemu účinku.

Farmakodynamické účinky

Paroxetín neovplyvňuje psychomotorické funkcie a nepotenciuje depresívny účinok etanolu.

Tak ako pri ostatných selektívnych inhibitoroch spätného vychytávania 5-HT, paroxetín spôsobuje príznaky nadmernej stimulácie 5-HT receptorov, keď sa podá zvieratám, ktorým boli predtým podané inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) 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 noradrenalinu, 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 aj u pacientov, ktorí na liečbu štandardnými antidepresívami nereagujú.

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

Analýza samovražedného správania u dospelých

Analýza placebom kontrolovaných skúšaní u dospelých s psychickými poruchami špecificky zameraná na paroxetín ukázala zvýšenie výskytu samovražedného správania u mladých dospelých (vo veku 18–24 rokov) liečených paroxetínom oproti placebo (2,19 % oproti 0,92 %). V starších vekových skupinách nebolo takéto zvýšenie pozorované. U dospelých s depresívnou poruchou

(všetkých vekových skupín) došlo k zvýšeniu výskytu samovraždneho správania u pacientov liečených paroxetínom oproti placebo (0,32 % oproti 0,05 %); vo všetkých prípadoch sa jednalo o pokusy o samovraždu. U pacientov liečených paroxetínom sa však väčšina týchto pokusov o samovraždu (8 z 11) vyskytla u mladších dospelých (pozri časť 4.4).

Odpoveď na dávku

V štúdiách fixnej dávky je krivka odpovede na dávku plochá, čo svedčí o tom, že neexistuje výhoda týkajúca sa účinnosti pre užívanie 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 liečbe depresie 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 štúdia bola podporená 36-týždňovou štúdiou udržiavacej dávky.

Dlhodobá účinnosť paroxetínu v liečbe sociálnej úzkostnej poruchy, 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 štúdiách uskutočňovaných u detí a dospievajúcich boli s frekvenciou najmenej u 2 % pacientov a s frekvenciou výskytu najmenej dvojnásobnou oproti placebo pozorované nasledujúce nežiaduce účinky: zvýšená miera samovraždneho správania (zahŕňajúca pokusy o samovraždu a samovraždne myšlienky), samovraždne myšlienky a pokusy o samovraždu boli pozorované hlavne v klinických štúdiách u mladistvých s depresívnou epizódou. Zvýšená miera nepriateľského správania 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 než v skupine s placebom boli znížená chuť do jedla, tremor, potenie, hyperkinéza, agitovanosť a 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, sebaopoškodzovania, samovraždnych myšlienok a pokusov o samovraždu), nervozita, závrat, nauzea a bolesť brucha (pozri časť 4.4).

Pri piatich paralelných skupinových štúdiách s dobou liečby od 8 týždňov do 8 mesiacov, boli u pacientov liečených paroxetínom pozorované nežiaduce účinky spojené s krvácaním, predovšetkým na koži a slizniciach u pacientov liečených paroxetínom s frekvenciou 1,74 % v porovnaní s 0,74 % u pacientov, ktorí dostávali placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Paroxetín sa po perorálnom podaní dobre vstreba a podlieha first-pass metabolizmu. V dôsledku first-pass efektu je množstvo paroxetínu v systémovej cirkulácii menšie ako množstvo, ktoré sa vstrebe z gastrointestinálneho traktu. Dochádza k čiastočnej saturácii first-pass účinku a k zníženiu plazmatickému klírensu, pretože telesná záťaž sa zvýši pri vyšších jednorazových dávkach alebo po podaní opakovanej dávky. 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 s liekmi s okamžitým alebo kontrolovaným 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 % 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).

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

Menej ako 2 % dávky paroxetínu sa zvyčajne vylúči močom v nezmenenej forme, zatiaľ čo vo forme metabolitov asi 64 % dávky. 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 jeden deň.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti a porucha funkcie obličiek/pečene

U starších ľudí a u jedincov so závažnou 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 makak rézus a bielych potkanoch; u oboch sú metabolické procesy podobné ako u ľudí. Podľa očakávaní bola po podávaní paroxetínu u potkanov, podobne ako po podávaní ostatných lipofilných aminorov vrátane tricyklických antidepresív, zistená fosfolipidóza. Fosfolipidóza sa nezistila v štúdiách na primátoch ani pri podávaní paroxetínu po dobu až jedného roka v dávkach šesťnásobne 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 u potkanov preukázali, že paroxetín ovplyvňuje fertilitu samcov a samíc znížením indexu fertility a početnosti tehotenstiev. U potkanov bola pozorovaná zvýšená mortalita mláďat a oneskorená osifikácia. Posledné uvedené účinky pravdepodobne súvisia s maternálnou toxicitou a nie sú považované za priamy účinok na plod/novorodenca.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza (E 460)
fosforečnan vápenatý, dihydrát (E 341)
sodná soľ kroskarmelózy (E 468)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E 551)
stearát horečnatý (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister: balenia obsahujú 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 180 alebo 500 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

ARKETIS 20 mg: 30/0482/06-S
ARKETIS 30 mg: 30/0483/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. novembra 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025