

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paroxetin +pharma 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje paroxetinum 20 mg (ve formě paroxetini hydrochloridum anhydricum 22,2 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Paroxetin +pharma jsou kulaté, bikonvexní, bílé až téměř bílé, potahované tablety, o průměru 10 mm, s půlicí rýhou na obou stranách, s označením "P" na jedné straně a "20" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Paroxetin +pharma je indikován k léčbě:

- depresivní epizody
- obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD)
- panické poruchy s agorafobií nebo bez ní
- sociální úzkostné poruchy/sociální fobie
- generalizované úzkostné poruchy
- posttraumatické stresové poruchy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Depresivní epizoda

Doporučená dávka je 20 mg denně. Obvykle se zlepšení stavu u pacientů projeví už po prvním týdnu léčby, ale může být zřetelné až od druhého týdne léčby. Tak jako u všech antidepresivních léků se musí dávkování podle potřeby hodnotit a upravovat v průběhu 3-4 týdnů od začátku léčby a potom vždy, pokud to bude klinicky vhodné. U některých pacientů s nedostatečnou odpovědí na 20 mg se tato dávka může podle odpovědi pacienta postupně zvyšovat po 10 mg až na maximální dávku 50 mg/den.

Pacienti s depresí mají být léčeni po dobu alespoň 6 měsíců, aby se zajistilo, že u nich již nepřetrvávají žádné symptomy.

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD)

Doporučená dávka je 40 mg denně. Pacienti mají začít dávkou 20 mg denně a tato dávka se může postupně zvyšovat po 10 mg až do výše doporučené dávky. V případě, že po několika týdnech podávání doporučené dávky nebude pozorována dostatečná odpověď, může být u některých pacientů přínosné postupné zvýšení dávky až na 60 mg denně. Pacienti s OCD se mají léčit dostatečně dlouho, aby se zajistilo, že u nich již nepřetrvávají žádné symptomy. Tato doba může trvat několik měsíců i déle (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Panická porucha

Doporučená dávka je 40 mg denně. Pacienti mají začít s dávkou 10 mg denně a tato dávka se může podle odpovědi pacienta postupně zvyšovat po 10 mg až na doporučenou dávku.

Nízká úvodní dávka se doporučuje proto, aby se minimalizovalo potenciální zhoršení symptomů panického syndromu, k čemuž obvykle dochází v časných stádiích léčby této poruchy. V případě, že po několika týdnech léčby doporučenou dávkou nebude pozorována dostatečná odpověď, může být u některých pacientů přínosné postupné zvýšení dávky až na maximálně 60 mg denně.

Pacienti s panickou poruchou se mají léčit dostatečně dlouho, aby se zajistilo, že u nich již nepřetrvávají žádné symptomy. To může trvat několik měsíců i déle (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Sociální úzkostná porucha/Sociální fobie

Doporučená dávka je 20 mg denně. V případě, že po několika týdnech léčby doporučenou dávkou nebude pozorována dostatečná odpověď, může být u některých pacientů vhodné postupné zvyšování dávky po 10 mg až na maximálně 50 mg denně. Dlouhodobé užívání se musí pravidelně vyhodnocovat (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Generalizovaná úzkostná porucha

Doporučená dávka je 20 mg denně. V případě, že po několika týdnech léčby doporučenou dávkou nebude pozorována dostatečná odpověď, může být u některých pacientů vhodné postupné zvyšování dávky po 10 mg až na maximálně 50 mg denně. Dlouhodobé užívání se musí pravidelně vyhodnocovat (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Posttraumatická stresová porucha

Doporučená dávka je 20 mg denně. V případě, že po několika týdnech léčby doporučenou dávkou nebude pozorována dostatečná odpověď, může být u některých pacientů vhodné postupné zvyšování dávky po 10 mg až na maximálně 50 mg denně. Dlouhodobé užívání se musí pravidelně vyhodnocovat (viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

Všeobecné informace

Príznaky z vysazení pozorované po přerušení podávání paroxetinu

Náhlému přerušení užívání je třeba se vyhnout (viz body 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 4.8 Nežádoucí účinky). Režim postupného snižování dávky uplatněný v klinických studiích spočíval ve snižování denní dávky po 10 mg v týdenních intervalech. Pokud se po snížení dávky nebo po přerušení léčby objeví nesnesitelné symptomy, může se zvážit pokračování v léčbě předtím předepsanou dávkou. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale mnohem pomaleji.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší lidé

U starších lidí se vyskytují zvýšené plazmatické koncentrace paroxetinu, dosažené hodnoty se však překrývají s rozmezím hodnot pozorovaných u mladších pacientů. Dávkování se má začít počáteční dávkou pro dospělé. U některých pacientů může být zvyšování dávky užitečné, ale neměla by být překročena maximální dávka 40 mg denně.

Pediatrická populace

Děti a dospívající (7 – 17 let)

Paroxetin se nesmí používat k léčbě dětí a dospívajících, protože v kontrolovaných klinických studiích se zjistilo, že užívání paroxetinu je spojeno se zvýšeným rizikem sebevražedného a nepřátelského chování (hostility). Kromě toho nebyla v těchto studiích dostatečně potvrzena účinnost (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Děti do 7 let věku

U dětí do 7 let nebylo použití paroxetinu zkoumáno. Paroxetin se nemá používat, protože v této skupině nebyla potvrzena jeho bezpečnost a účinnost.

Porucha funkce ledvin/jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu je menší než 30 ml/min) nebo u pacientů s poruchou funkce jater dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací paroxetinu. Dávkování se proto musí omezit na spodní hranici doporučeného dávkování.

Způsob podání

Paroxetin se doporučuje užívat jednou denně ráno společně s jídlem.

Tableta se má polykat vcelku, nemá se žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, burské oříšky nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Sójový lecitin (E322) může obsahovat sójovou bílkovinu a tím vést k alergickým reakcím u lidí, kteří jsou citliví na burské oříšky nebo sóju.

Paroxetin je kontraindikován v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO).

Za výjimečných okolností může být podán v kombinaci s paroxetinem linezolid (antibiotikum, které je reverzibilní neselektivní IMAO), za předpokladu že při jeho podání je zajištěno podrobnější sledování symptomů serotoninového syndromu a měření krevního tlaku (viz bod 4.5).

Léčba paroxetinem se může začít:

- po dvou týdnech po přerušení podávání ireverzibilního IMAO, nebo
- nejméně po 24 hodinách po přerušení podávání reverzibilního IMAO (např. moklobemidu, linezolidu, methylthionium-chloridu [methylenová modř; preoperativní vizualizační činidlo, které je reverzibilním neselektivním IMAO]).

Mezi vysazením paroxetinu a zahájením léčby jakýmkoli IMAO musí uplynout nejméně jeden týden.

Paroxetin se nemá používat v kombinaci s thioridazinem, protože tak jako jiné léčivé látky, které inhibují jaterní enzym CYP450 2D6, může paroxetin zvýšit plazmatické hladiny thioridazinu (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce). Podávání samotného thioridazinu může vést k prodloužení QTc intervalu ve spojení se závažnou komorovou arytmií, jako je torsades de pointes, a náhlou smrtí.

Paroxetin nesmí být používán v kombinaci s pimozidem (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčbu paroxetinem lze opatrně začít až po dvou týdnech po ukončení léčby ireverzibilním IMAO anebo po 24 hodinách po ukončení léčby reverzibilním IMAO. Dávky paroxetinu se mají postupně zvyšovat do té doby, než se dosáhne optimální odpovědi (viz bod 4.3 Kontraindikace a bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Pediatrická populace

Paroxetin se nemá používat k terapii dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivou v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pak by pacient měl být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici dostačující údaje o dlouhodobé bezpečnosti použití u dětí a dospívajících týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Sebevražda/myšlenky na sebevraždu nebo zhoršení klinického stavu

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem myšlenek na sebevraždu, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je paroxetin předepisován, mohou být doprovázeny zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní epizodou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní epizodou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivou (viz bod 5.1).

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Akatizie/psychomotorický neklid

Použití paroxetinu bylo spojeno s rozvojem akatizie, která je charakterizována vnitřním pocitem neklidu a psychomotorickou agitovaností jako je neschopnost sedět nebo stát v klidu, obvykle spojené se subjektivní tísní. Akatizie je nejčastější během prvních týdnů léčby. U pacientů u nichž se rozvinou takové symptomy, může být zvyšování dávky škodlivé.

Serotoninový syndrom/Maligní neuroleptický syndrom

Ve vzácných případech může v souvislosti s léčbou paroxetinem dojít k rozvoji serotoninového syndromu nebo příznaků podobných malignímu neuroleptickému syndromu, zvláště pokud se podává v kombinaci s dalšími serotonergními a/nebo neuroleptickými léky. Vzhledem k tomu, že tyto syndromy mohou vést k potenciálně život ohrožujícím stavům, musí se léčba paroxetinem přerušit, pokud se takové příznaky (charakterizované skupinou symptomů jako jsou hypertermie, rigidita, myoklonie, autonomní nestabilita s možnými rychlými výkyvy vitálních funkcí, změny v duševním stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost, extrémní agitovanost s progresí do deliria a komatu) vyskytnou a musí být zahájena podpůrná symptomatická léčba.

Paroxetin se nesmí používat s prekurzory serotoninu (jako je L-tryptofan, oxitriptan) z důvodu rizika serotoninového syndromu (viz bod 4.3 Kontraindikace a bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Mánie

Stejně jako u všech antidepresiv se paroxetin musí používat opatrně u pacientů s mánii v anamnéze. Podávání paroxetinu se musí přerušit u každého pacienta, u něhož začne manická fáze.

Porucha funkce ledvin/jater

Opatrnost se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba selektivními inhibitory vychytávání serotoninu (SSRI) změnit kontrolu glykémie. Může být nutné upravit dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik. Navíc existují studie, které naznačují, že ke zvýšení hladiny glukózy v krvi může dojít v případě současného podávání paroxetinu a pravastatinu (viz bod 4.5).

Epilepsie

Stejně jako u ostatních antidepresiv se paroxetin musí používat opatrně u pacientů s epilepsií.

Záchvaty

Celkový výskyt záchvatů je u pacientů léčených paroxetinem menší než 0,1 %. Podávání léku se musí přerušit u každého pacienta, u kterého dojde k záchvatu.

Elektrokonvulzivní léčba (ECT)

Se souběžným použitím paroxetinu a ECT je málo klinických zkušeností.

Glaukom

Stejně jako u ostatních léků ze skupiny SSRI může paroxetin způsobovat mydriázu, a proto se musí u pacientů, kteří trpí glaukomem s úzkým úhlem nebo s glaukomem v anamnéze, používat s opatrností.

Onemocnění srdce

U pacientů s onemocněním srdce je nutné dodržovat obvyklá opatření.

Hyponatrémie

Hyponatrémie byla hlášena vzácně, a to především u starších lidí. Opatrnosti je potřeba i u pacientů vystavených riziku vzniku hyponatrémie, např. z důvodu současně používaných léků a cirhózy. Hyponatrémie po přerušení léčby paroxetinem obvykle odezní.

Krvácení

U léků ze skupiny SSRI byly hlášeny případy krvácení do kůže jako je ekchymóza a purpura. Hlášeny byly i další projevy krvácení, např. gastrointestinální a gynekologické krvácení. U starších pacientů může být zvýšené riziko krvácení, které nesouvisí s menstruací.

Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících léky ze skupiny SSRI současně s perorálními antikoagulancii, s léky, o kterých je známo, že ovlivňují funkci krevních destiček anebo s dalšími léky, které mohou zvýšit riziko krvácení (např. s atypickými antipsychotiky jako je klozapin, fenothiaziny, většina TCA, kyselina acetylsalicylová, NSAID, inhibitory COX-2) a u pacientů, kteří mají v anamnéze poruchy krvácení anebo stavy, které je mohou predisponovat ke krvácení.

Interakce s tamoxifemem

Paroxetin, silný inhibitor CYP2D6, může způsobovat snížení koncentrace endoxifenu, jednoho z nejdůležitějších aktivních metabolitů tamoxifenu. Proto by se paroxetin během léčby tamoxifemem pokud možno neměl užívat (viz bod 4.5).

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

Pomocné látky:

Sójový lecitin (E322) může obsahovat sójovou bílkovinu a tím vést k alergickým reakcím u lidí, kteří jsou citliví na burské oříšky nebo sóju.

Příznaky z vysazení pozorované po přerušení léčby paroxetinem

Příznaky z vysazení se po přerušení léčby vyskytují často, zvláště pokud je přerušení náhlé (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). V klinických studiích se nežádoucí účinky po přerušení léčby vyskytly u 30 % pacientů léčených paroxetinem oproti 20 % pacientů léčených placebem. Výskyt příznaků z vysazení není to samé, jako by šlo o přípravek, který vytváří návyk nebo závislost. Riziko výskytu příznaků z vysazení může záviset na několika faktorech, včetně délky trvání léčby, použité dávky a rychlosti snižování dávky.

Byly hlášeny závratě, smyslové poruchy (včetně parestézie, pocitů elektrických šoků a tinnitu), poruchy spánku (včetně intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emocionální nestabilita, podrážděnost a zrakové poruchy.

Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity, u některých pacientů však mohou být velmi intenzivní. Obvykle se vyskytují během prvních dní po přerušení léčby, ale vzácně byly symptomy hlášeny u pacientů, kteří neúmyslně vynechali dávku. Tyto symptomy obvykle samovolně odeznívají a většinou odezní do dvou týdnů, i když u některých jedinců mohou přetrvávat déle (2-3 měsíce i déle).

Z tohoto důvodu se při přerušení léčby doporučuje, aby se dávka paroxetinu snižovala postupně po dobu několika týdnů anebo měsíců podle potřeb pacienta (viz Příznaky z vysazení pozorované po přerušení léčby paroxetinem, bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Serotonergní léky

Stejně jako u ostatních léků ze skupiny SSRI, může současné podávání se serotonergními léky vést k výskytu účinků souvisejících s 5-HT (serotoninový syndrom: viz bod 4. 4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Pokud jsou serotonergní léky (jako je L-tryptofan, triptany, tramadol, buprenorfin, linezolid, methylothionium-chlorid (methylenová modř), SSRI, lithium, petidin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou – *Hypericum perforatum*) kombinované s paroxetinem, doporučuje se opatrnost a pečlivé klinické sledování pacienta. Opatrnost se doporučuje také s fentanylem užívaným při celkové anestezii nebo při léčbě chronické bolesti. Současné užívání paroxetinu a IMAO je kontraindikováno z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Pimozid

Ve studii, kde se používala jednotlivá nízká dávka pimozidu (2 mg) současně s paroxetinem (60 mg), byly prokázány zvýšené hladiny pimozidu – průměrně 2,5 krát. Může to být způsobeno známými CYP2D6 inhibičními vlastnostmi paroxetinu. Kvůli úzkému terapeutickému indexu pimozidu a jeho známé schopnosti prodlužovat QT interval je současné užívání pimozidu a paroxetinu kontraindikováno (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Enzymy metabolizující léky

Metabolismus a farmokinetiku paroxetinu může ovlivnit indukce nebo inhibice enzymů metabolizujících léky. Pokud se paroxetin má podávat současně se známým inhibitorem enzymů metabolizujících léky, musí se zvážit podání dávek na spodní hranici doporučeného dávkování.

Pokud se má lék podávat současně se známými induktory enzymů metabolizujících léky (např. s karbamazepinem, rifampicinem, fenobarbitalem, fenytoinem) nebo s fosamprenavirem/ritonavirem, není potřebná žádná úprava úvodního dávkování. Jakákoliv úprava dávkování paroxetinu (ať už po iniciaci dávkování nebo po přerušení podávání induktoru enzymů) se má řídit klinickým účinkem (snášenlivost a účinnost).

Neuromuskulární blokátory

Léky ze skupiny SSRI mohou redukovat aktivitu plazmatické cholinesterázy, což může vést k prodloužení neuromuskulární blokady způsobené mivakuriem a suxamethoniem.

Fosamprenavir/ritonavir

Současné podávání fosamprenaviru/ritonaviru v dávce 700/100 mg podávané dvakrát denně a paroxetinu v dávce 20 mg podávané jedenkrát denně zdravým dobrovolníkům po dobu 10 dní vede k signifikantnímu snížení plazmatických hladin paroxetinu přibližně o 55 %. Plazmatické hladiny fosamprenaviru/ritonaviru byly během současného podávání s paroxetinem blízké referenčním hodnotám jiných studií, což naznačuje, že paroxetin neměl signifikantní vliv na metabolismus fosamprenaviru/ritonaviru. Údaje o efektu dlouhodobého současného podávání paroxetinu a fosamprenaviru/ritonaviru (přesahujícího 10 dní) nejsou k dispozici.

Procyklidin

Každodenní podávání paroxetinu významně zvyšuje plazmatické hladiny procyklidinu. Pokud se projeví anticholinergní účinky, musí se dávka procyklidinu snížit.

Antikonvulziva

Karbamazepin, fenytoin, valproát sodný: nezdá se, že by současné podávání mělo účinek na farmakokinetický nebo farmakodynamický profil u pacientů s epilepsií.

Inhibiční potenciál paroxetinu na CYP2D6

Tak jako ostatní antidepresiva, včetně ostatních SSRI, inhibuje paroxetin jaterní enzym CYP2D6 cytochromu P450. Inhibice CYP2D6 může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím současně podávaných léků, které jsou metabolizovány tímto enzymem. Patří mezi ně některá tricyklická antidepresiva (např. klomipramin, nortriptylin a desipramin), fenothiazinová neuroleptika (např. perfenazin a thioridazin, viz bod 4.3 Kontraindikace), risperidon, atomoxetin, některá antiarytmika typu 1c (např. propafenon a flekainid) a metoprolol. Při léčbě srdeční insuficience se nedoporučuje používat paroxetin v kombinaci s metoprololem, a to z důvodu úzkého terapeutického indexu metoprololu u této indikace.

V literatuře byla popsána farmakokinetická interakce mezi inhibitory CYP2D6 a tamoxifenem projevující se 65-75% snížením plazmatických hladin jedné z aktivních forem tamoxifenu, t.j. endoxifenu. V některých studiích bylo hlášeno snížení účinnosti tamoxifenu při současném použití s některými SSRI antidepresivy. Protože nelze vyloučit snížení účinku tamoxifenu, jeho současnému podávání se silnými inhibitory CYP2D6 (včetně paroxetinu) je třeba se pokud možno vyhnout (viz bod 4.4).

Alkohol

Stejně jako u ostatních psychotropních léků se pacienti mají upozornit na to, že během užívání paroxetinu se musí vyvarovat konzumace alkoholu.

Perorální antikoagulancia

Mezi paroxetinem a perorálními antikoagulancii se může vyskytnout farmakodynamická interakce. Současné použití paroxetinu a perorálních antikoagulancií může vést ke zvýšené antikoagulační aktivitě a riziku krvácení. Paroxetin se proto musí používat opatrně u pacientů, kteří jsou léčeni perorálními antikoagulancii (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

NSAID a kyselina acetylsalicylová a další antikoagulační léky

Mezi paroxetinem a NSAID/kyselinou acetylsalicylovou může dojít k farmakodynamické interakci. Současné použití paroxetinu a NSAID/kyseliny acetylsalicylové může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících SSRI současně s perorálními antikoagulancii, s léky, o kterých víme, že ovlivňují funkci krevních destiček anebo s dalšími léky, které mohou zvýšit riziko krvácení (např. s atypickými antipsychotiky jako je klozapin, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, kyselina

acetylsalicylová, NSAID, inhibitory COX-2), stejně jako u pacientů, kteří mají v anamnéze poruchy krvácení nebo stavy, které je mohou predisponovat ke krvácení.

Pravastatin

V klinických studiích byly pozorovány interakce mezi paroxetinem a pravastatinem, které naznačují, že současné podávání paroxetinu a pravastatinu může vést ke zvýšení hladiny glukosy v krvi. U pacientů s diabetes mellitus, kteří užívají současně paroxetin i pravastatin, může být potřeba úprava dávkování perorálních antidiabetik a/nebo inzulinu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Některé epidemiologické studie ukazují na zvýšené riziko kongenitálních malformací, zejména kardiovaskulárních (např. defekty komorového a síňového septa) spojených s užíváním paroxetinu během prvního trimestru. Mechanismus není znám. Data ukazují, že riziko narození dítěte s kardiovaskulárním defektem matkám léčeným paroxetinem je menší než 2/100. Výskyt těchto defektů v populaci obecně je přibližně 1/100.

Paroxetin se může užívat v těhotenství jen v případě nutnosti. U žen, které plánují otěhotnění nebo které otěhotní v průběhu léčby, musí lékař zvážit alternativní léčbu. Je třeba se vyhnout náhlému přerušení léčby v průběhu těhotenství (viz Příznaky z vysazení pozorované po přerušení podávání paroxetinu, bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Pokud matky pokračovaly v užívání paroxetinu v pozdějších stádiích těhotenství, zvláště ve třetím trimestru, je třeba jejich narozené děti sledovat.

U novorozenců, jejichž matka užívala paroxetin v pozdějších stádiích těhotenství, se mohou vyskytnout následující symptomy: dechová tíseň, cyanóza, apnoe, záchvaty, nestabilita teploty, porucha příjmu potravy, zvracení, hypoglykémie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervozita, podrážděnost, letargie, nepřetržitý pláč, somnolence a poruchy spánku. Tyto symptomy mohou být buď důsledkem serotonergních účinků anebo příznaků z vysazení. Ve většině případů začnou komplikace okamžitě nebo krátce po porodu (do 24 hodin).

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI v těhotenství, zejména v pozdní fázi těhotenství, může zvýšit riziko perzistentní plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Pozorované riziko bylo asi 5 případů na 1000 těhotenství. V obecné populaci se vyskytuje 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, ale neprokázaly přímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem (viz body 4.4 a 4.8).

Kojení

Malé množství paroxetinu se vylučuje do mateřského mléka. V publikovaných studiích byly sérové koncentrace u kojených dětí nedetekovatelné (méně než 2 ng/ml) anebo velmi nízké (méně než 4 ng/ml) a nebyly pozorovány žádné známky účinku léku u těchto kojenců. Protože se tedy tyto účinky léků u kojených dětí neočekávají, může být kojení zváženo.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že paroxetin může ovlivnit kvalitu spermií (viz bod 5.3). Data získaná z lidského materiálu *in vitro* mohou naznačovat účinky na kvalitu spermií, avšak spontánní hlášení u

některých SSRI (včetně paroxetinu) prokázala, že vliv na kvalitu spermií je pravděpodobně reverzibilní. Vliv na lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klinické zkušenosti ukázaly, že léčba paroxetinem není spojena s narušením kognitivních nebo psychomotorických funkcí. Stejně jako u všech léků působících na psychiku však musí pacienti být opatrní, pokud jde o jejich schopnost řídit vozidlo a obsluhovat stroje.

I když paroxetin nezvyšuje účinky alkoholu na mentální a motorické funkce, současné užívání paroxetinu a alkoholu se nedoporučuje.

4.8 Nežádoucí účinky

S pokračující léčbou se může intenzita a frekvence některých níže uvedených nežádoucích účinků snižovat a obvykle není nutno léčbu ukončit. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit), včetně jednotlivě hlášených případů.

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: abnormální krvácení převážně do kůže a sliznic (většinou se jednalo o ekchymózy a gynekologické krvácení).

Velmi vzácné: trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: závažné a potenciálně fatální alergické reakce (včetně anafylaktoidních reakcí a angioedému).

Endokrinní poruchy

Velmi vzácné: syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: zvýšené hladiny cholesterolu, snížená chuť k jídlu.

Méně časté: u diabetických pacientů byla zaznamenána změna kontroly glykémie (viz bod 4.4).

Vzácné: hyponatremie.

Hyponatremie se vyskytovala většinou u starších pacientů, což může být někdy způsobeno syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Psychiatrické poruchy

Časté: somnolence, nespavost, agitovanost, abnormální sny (včetně nočních můr).

Méně časté: zmatenost, halucinace.

Vzácné: manické reakce, úzkost, depersonalizace, záchvaty paniky, akatizie (viz bod 4.4).

Není známo: agresivita, sebevražedné představy a sebevražedné chování, bruxismus.

Případy agresivity byly pozorovány po uvedení přípravku na trh.

Případy sebevražedných představ a sebevražedného chování byly hlášeny během terapie paroxetinem či brzy po přerušení léčby (viz bod 4.4).

Tyto symptomy mohou být i důsledkem základního onemocnění.

Poruchy nervového systému

Časté: závrať, třes, bolest hlavy, poruchy koncentrace.

Méně časté: extrapyramidové poruchy.

Vzácné: křeče, syndrom neklidných nohou.

Velmi vzácné: serotoninový syndrom (mezi symptomy patří agitovanost, zmatenost, pocení, halucinace, hyperreflexie, myoklonie, třes, tachykardie a tremor).
U pacientů užívajících neuroleptika nebo trpících poruchami motoriky byly hlášeny extrapyramidové poruchy včetně orofaciální dystonie.

Poruchy oka

Časté: rozmazané vidění.

Méně časté: mydriáza (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Velmi vzácné: akutní glaukom.

Poruchy ucha a labyrintu

Není známo: tinnitus.

Srdeční poruchy

Méně časté: sinusová tachykardie.

Vzácné: bradykardie.

Cévní poruchy

Méně časté: přechodné zvýšení nebo snížení krevního tlaku, posturální hypotenze.

Při užívání paroxetinu může dojít k přechodnému zvýšení nebo snížení krevního tlaku, a to obvykle u pacientů, kteří již dříve trpěli hypertenzí či úzkostí.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: zívání.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea.

Časté: zácpa, průjem, zvracení, sucho v ústech.

Velmi vzácné: gastrointestinální krvácení.

Není známo: mikroskopická kolitida

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Velmi vzácné: poruchy funkce jater (např. hepatitida, někdy spojená se žloutenkou a/nebo selháním jater).

Bylo hlášeno zvýšení hodnot jaterních enzymů. Po uvedení na trh byly u pacientů užívajících paroxetin velmi vzácně hlášeny jaterní poruchy (např. hepatitida, někdy spojená se žloutenkou a/nebo selháním jater). Dojde-li k dlouhodobému zvýšení hodnot jaterních testů, mělo by se zvážit vysazení paroxetinu.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: pocení.

Méně časté: kožní vyrážky, pruritus.

Velmi vzácné: závažné kožní nežádoucí reakce (včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy), kopřivka, fotosenzitivní reakce.

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: retence moči, močová inkontinence.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: poruchy sexuálních funkcí.

Vzácné: hyperprolaktinemie/galaktorea, menstruační poruchy (včetně menoragie, metroragie, amenorey, zpožděné menstruace a nepravidelné menstruace).

Velmi vzácné: priapismus.

Není známo: poporodní krvácení*

*Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné: artralgie, myalgie.

Epidemiologické studie, které byly provedeny převážně u pacientů ve věku 50 let a starších, prokázaly zvýšení rizika kostních zlomenin u pacientů léčených SSRI a TCA. Mechanismus vedoucí ke zvýšení rizika zlomenin není znám.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: astenie, přírůstek tělesné hmotnosti.

Velmi vzácné: periferní edém.

Příznaky z vysazení pozorované po přerušení léčby paroxetinem

Časté: závratě, smyslové poruchy, poruchy spánku, úzkost, bolest hlavy.

Méně časté: agitovanost, nauzea, tremor, zmatenost, pocení, emocionální nestabilita, zrakové poruchy, palpitate, průjem, podrážděnost.

Vysazení paroxetinu (zvláště pokud je náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Hlášené byly závratě, smyslové poruchy (včetně parestázie, pocitů elektrických šoků a tinnitu), poruchy spánku (včetně intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitate, emocionální nestabilita, podrážděnost a zrakové poruchy. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity a samy odezní, ale u některých pacientů mohou být intenzivní a/nebo dlouhodobé. Z tohoto důvodu se doporučuje postupné snižování dávky v případě, že už léčba paroxetinem není nutná (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Nežádoucí účinky získané z pediatrických klinických studií

Byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Zvýšená míra sebevražedného chování (zahrnující pokusy o sebevraždu a sebevražedné myšlenky), sebepoškozující chování a zvýšená hostilita. Sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu byly pozorované hlavně v klinických studiích u dospívajících s depresivní poruchou. Zvýšená hostilita se vyskytovala hlavně u dětí s obsedantně-kompulzivní poruchou a zvláště u mladších dětí ve věku do 12 let.

Další nežádoucí účinky byly: snížená chuť k jídlu, tremor, pocení, hyperkineze, agitovanost, emocionální labilita (včetně pláče a změn nálady) a krvácivé nežádoucí účinky, převážně na kůži a sliznicích.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány při přerušení/postupném vysazování paroxetinu jsou: emocionální labilita (včetně pláče, změn nálady, sebepoškozování, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu), nervozita, závrať, nauzea a bolest břicha (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Pro další informace týkající se pediatrických klinických studií viz bod 5.1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a projevy

Z dostupných informací o předávkování paroxetinem je zřejmé jeho široké bezpečnostní rozmezí.

Zkušenosti s předávkováním paroxetinem ukázaly, že kromě příznaků uvedených v bodě 4.8 Nežádoucí účinky, byla hlášena horečka a mimovolné svalové kontrakce. Pacienti se obvykle uzdravili bez závažných následků, a to i v případech kdy užili jednotlivé dávky až 2000 mg. Vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky jako bezvědomí nebo změny EKG, velmi vzácně s fatálním výsledkem, a to zvláště v případech, kdy byl paroxetin kombinován s dalšími psychotropními látkami, ať už s alkoholem nebo bez něj.

Léčba

Není známo specifické antidotum.

Léčba by měla spočívat v aplikaci všeobecných opatření, která jsou platná pro léčbu předávkování jakýmkoliv antidepresivem. Pokud je to možné během několika hodin po předávkování, může být zváženo podání 20-30 g aktivního uhlí, aby se snížila absorpce paroxetinu. Doporučuje se podpůrná péče s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivé sledování. Péče o pacienta by měla být podle klinické potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresiva - selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.
ATC kód: N06AB05.

Mechanismus účinku

Paroxetin je účinný a selektivní inhibitor vychytávání 5-hydroxytryptaminu (5-HT, serotoninu) a předpokládá se, že jeho antidepresivní účinek a účinnost v léčbě OCD, sociální úzkosti/sociální fobie, generalizované úzkostné poruchy, posttraumatické stresové poruchy a panické poruchy souvisí právě se specifickou inhibicí vychytávání 5-HT v mozkových neuronech. Paroxetin není chemicky příbuzný s tricyklickými nebo tetracyklickými antidepresivy, ani s dalšími používanými antidepresivy.

Paroxetin má nízkou afinitu k muskarinovým cholinergním receptorům. Při studiích prováděných na zvířatech byly zjištěny jen slabé anticholinergní vlastnosti.

Ve shodě s uvedenou selektivitou ukazují studie prováděné *in vitro*, že paroxetin má na rozdíl od tricyklických antidepresiv nízkou afinitu k alfa₁-, alfa₂- a beta-adrenergickým receptorům a dále k dopaminovým (D₂), různým 5-HT₁, 5-HT₂ a histaminovým (H₁) receptorům. Tomu, že neexistují interakce s postsynaptickými receptory *in vitro*, odpovídají i výsledky studií *in vivo*, při nichž nedochází k útlumu CNS ani k hypotenznímu účinku.

Farmakodynamické účinky

Paroxetin neovlivňuje psychomotorické funkce a nepotencuje depresivní účinek ethanolu.

Tak jako u ostatních selektivních inhibitorů zpětného vychytávání 5-HT, paroxetin způsobuje příznaky nadměrné stimulace 5-HT receptorů, podá-li se zvířatům, kterým byly předtím podány jiné inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo tryptofan.

Behaviorální a EEG studie naznačují, že paroxetin má v dávce, která obvykle převyšuje dávky potřebné pro inhibici resorpce 5-HT, slabý stimulační účinek. Stimulace není amfetaminové povahy.

Na základě studií na zvířatech se prokázalo, že kardiovaskulární systém snáší paroxetin bez obtíží.

Paroxetin nevyvolává po podání zdravým dobrovolníkům klinicky významné změny krevního tlaku, srdeční frekvence ani EKG.

Klinické studie svědčí o tom, že paroxetin má na rozdíl od antidepresiv, která inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu, mnohem menší tendenci inhibovat antihypertenzivní účinky guanetidinu.

V léčbě depresivních poruch je účinnost paroxetinu srovnatelná se standardními antidepresivy. Existují určité důkazy o tom, že paroxetin může být terapeuticky úspěšný i u pacientů, kteří na léčbu standardními antidepresivy nereagují. Ranní užívání paroxetinu nemá negativní vliv na kvalitu ani na délku spánku. Kromě toho je pravděpodobné, že jako reakci na léčbu budou pacienti pozorovat zlepšení spánku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Analýza sebevražednosti u dospělých

Na paroxetin zaměřená analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala vyšší frekvenci výskytu sebevražedného chování u mladých dospělých (ve věku 18 až 24 let) léčených paroxetinem ve srovnání s placebem (2,19 % oproti 0,92 %). Ve starších věkových skupinách nebylo takové zvýšení pozorováno. U dospělých trpících depresivní poruchou (ve všech věkových skupinách) došlo ke zvýšení frekvence výskytu sebevražedného chování u pacientů léčených paroxetinem ve srovnání s placebem (0,32 % oproti 0,05 %); ve všech těchto případech se jednalo o pokusy o sebevraždu. Většina těchto pokusů u paroxetinu (8 z 11) byla však pozorovaná u mladších dospělých (viz také bod 4.4).

Odpověď na dávku

Ve studiích fixní dávky je křivka odpovědi na dávku plochá, což svědčí o tom, že neexistuje výhoda týkající se účinnosti při používání vyšších než doporučených dávek. Existují však některé klinické údaje svědčící o tom, že pro některé pacienty může být titrace dávky směrem nahoru přínosná.

Dlouhodobá účinnost

Dlouhodobá účinnost paroxetinu u deprese byla prokázána v 52týdenní studii za použití udržovací dávky s koncepcí prevence relapsu: relaps mělo 12 % pacientů užívajících paroxetin (20-40 mg denně) oproti 28% pacientů užívajících placebo.

Dlouhodobá účinnost paroxetinu v léčbě OCD byla studována ve třech 24týdenních studiích za použití udržovací dávky s koncepcí prevence relapsu. V jedné ze tří studií bylo dosaženo významného rozdílu v podílu jedinců s relapsem mezi paroxetinem (38 %) oproti placebo (59 %).

Dlouhodobá účinnost paroxetinu v léčbě panické poruchy byla prokázána v 24týdenní studii za použití udržovací dávky s koncepcí prevence relapsu: relaps mělo 5 % pacientů užívajících paroxetin (10-40 mg denně) oproti 30 % pacientů užívajících placebo. Tato studie byla podpořená 36týdenní studií, kde se užívaly udržovací dávky.

Dlouhodobá účinnost paroxetinu v léčbě sociální úzkosti, generalizované úzkostné poruchy a posttraumatické stresové poruchy nebyla dostatečně prokázána.

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky získané z pediatrických klinických studií

V krátkodobých (až do 10-12 týdnů) klinických studiích prováděných u dětí a dospívajících byly u pacientů léčených paroxetinem pozorovány následující nežádoucí účinky (s frekvencí nejméně 2 % pacientů a s výskytem v poměru nejméně dvojnásobném ve srovnání s placebem): zvýšení výskytu sebevražedného jednání (včetně sebevražedných pokusů a sebevražedných myšlenek), sebepoškozující jednání a zvýšené projevy nepřátelství. Sebevražedné myšlenky a sebevražedné pokusy byly pozorovány převážně v klinických studiích u dospívajících s diagnózou velké deprese. Zvýšené projevy nepřátelství se objevovaly převážně u dětí s obsedantně-kompulzivní poruchou, zvláště u dětí mladších 12 let. Další nežádoucí účinky, které byly častěji pozorovány u skupiny užívající paroxetin než u skupiny s placebem, byly: snížení chuti k jídlu, tremor, pocení, hyperkineze, agitovanost, emoční labilita (včetně pláče a kolísání nálady).

Ve studiích s režimem postupného snižování dávky byly během snižování dávky nebo po přerušení podávání paroxetinu pozorovány následující příznaky (s frekvencí nejméně 2 % pacientů a s výskytem v poměru nejméně dvojnásobném ve srovnání s placebem): emoční labilita (včetně pláče a kolísání nálady, sebepoškozování, sebevražedných myšlenek a sebevražedných pokusů), nervozita, závrať, nauzea a bolest břicha (viz bod 4.4).

V pěti studiích paralelních skupin s dobou léčby od osmi týdnů do osmi měsíců byly u pacientů léčených paroxetinem pozorovány krvácivé nežádoucí účinky (zvláště na kůži a sliznicích) s frekvencí 1,74 % ve srovnání s 0,74 % pozorovanými u pacientů léčených placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Paroxetin se po perorálním podání dobře vstřebává a podléhá first-pass metabolismu. V důsledku first-pass metabolismu je množství paroxetinu dostupné pro systémovou cirkulaci menší než množství, které se vstřebá z gastrointestinálního traktu. Dochází k částečné saturaci first-pass účinku a ke snížení plazmatické clearance, protože se při vyšších jednorázových dávkách nebo po podání opakované dávky zvýší tělesná zátěž. To má za následek disproporční zvýšení plazmatických koncentrací paroxetinu a z tohoto důvodu nejsou konstantní farmakokinetické parametry, což vede k nelineární kinetice. Nelinearita je však obvykle malá a omezuje se na jedince, kteří dosáhnou při nízkých dávkách nízké plazmatické hladiny. Ustálené systémové hladiny se dosahují po 7-14 dnech po zahájení léčby u přípravků s okamžitým anebo kontrolovaným uvolňováním a nezdá se, že by se farmakokinetické parametry během dlouhodobé léčby měnily.

Distribuce

Paroxetin je intenzivně distribuován do tkání a farmakokinetické výpočty svědčí o tom, že v plazmě zůstává jen 1 % celkového množství paroxetinu. Při terapeutických koncentracích se asi 95 % paroxetinu v plazmě váže na proteiny. Plazmatické koncentrace paroxetinu nekorelují s klinickým účinkem (nežádoucí účinky a účinnost).

Biotransformace

Hlavními metabolity paroxetinu jsou polární a konjugované produkty oxidace a metylace, které se snadno vylučují. Vzhledem k jejich relativní farmakologické neúčinnosti je nepravděpodobné, že by přispívaly k terapeutickému účinku paroxetinu. Metabolismus neovlivňuje selektivní účinek paroxetinu na zpětné vychytávání 5-HT v neuronech.

Eliminace

Močí se v nezměněné formě obvykle vyloučí méně než 2 % podaného paroxetinu, zatímco 64 % podané dávky se vyloučí ve formě metabolitů. Přibližně 36 % podané dávky se vylučuje stolicí, pravděpodobně prostřednictvím žluče, z toho méně než 1 % připadá na nemetabolizovaný paroxetin. Paroxetin se tedy vylučuje převážně ve formě metabolitů.

Vylučování metabolitů je dvoufázové. Primárně je výsledkem first-pass metabolismu a sekundárně je ovlivněné systémovou eliminací paroxetinu. Poločas vylučování je proměnlivý, obvykle bývá asi 1 den.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin/jater

U starších lidí a u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u jedinců s poruchou funkce jater dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací paroxetinu. Rozsah plazmatických koncentrací se však překrývá s rozmezím hodnot pozorovaných u zdravých dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie se prováděly na opicích (rhesus) a bílých potkanech. U obou živočišných druhů jsou metabolické procesy podobné jako u lidí. Podobně jako po podávání ostatních lipofilních aminů včetně tricyklických antidepresiv, byla po podávání paroxetinu u potkanů podle očekávání zjištěna fosfolipidóza. Fosfolipidóza nebyla zjištěna u primátů ani při podávání paroxetinu po dobu až jednoho roku v dávkách 6x převyšujících doporučený rozsah klinických dávek.

Kancerogeneze: Paroxetin nevykazoval ve dvouletých studiích na myších a potkanech kancerogenní účinek.

Genotoxicita: Při celé řadě testů *in vitro* ani *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita.

Studie reprodukční toxicity u potkanů prokázaly, že paroxetin ovlivňuje fertilitu samců a samic snížením indexu fertility a četnosti březosti. U potkanů byla pozorována zvýšená mortalita mláďat a opožděná osifikace. Poslední uvedené účinky pravděpodobně souvisí s maternální toxicitou a nejsou považovány za přímý účinek na plod/novorozence.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Magnesium-stearát, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), mannitol, mikrokrystalická celulóza.

Potah tablety

Methakrylátový kopolymer (typ E), částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), mastek, sójový lecithin (E 322), xanthanová klovatina (E 415).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní upozornění pro uchování

Blistr: uchovávejte blistr v krabičce.

PP lahvička: uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr je vyroben z protlačitelné hliníkové folie o tloušťce 20 mikronů, s jednou stranou lesklou, tvrdou, plochou a s matnou stranou lakovanou, lesklá strana potažená tepelně pečetící vrstvou schopnou k zatavení s PVC.

Blistrová balení obsahující 20, 30, 60, 100 potahovaných tablet. Jeden blistr obsahuje 10 tablet.

PP lahvička (bílá, válcovitá) s bílým, kulatým LDPE uzávěrem s vysoušedlem (silikagelem).

Velikosti balení: 20, 30, 60 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod na použití přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

+pharma arzneimittel gmbh, Hafnerstrasse 211, 8054 Graz, Rakousko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

Paroxetin +pharma: 30/543/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.12.2005/9.1.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 12. 2020