

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Remood 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje paroxetinum 20 mg (jako paroxetini hydrochloridum hemihydricum 22,76 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé nebo téměř bílé kulaté bikonvexní potahované tablety, na jedné straně půlicí rýha, na druhé označení $\frac{x}{20}$.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba

- Velké depresivní poruchy
- Obsedantně-kompulzivní poruchy
- 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

Velká depresivní porucha

Doporučené dávkování je 20 mg denně. Obvykle se zlepšení stavu u pacientů projeví už po prvním týdnu léčby, ale bývá evidentní až od druhého týdne léčby.

Tak jako u všech antidepresiv se musí dávkování podle potřeby hodnotit a upravovat v průběhu 3 až 4 týdnů od začátku léčby a potom vždy, pokud je to považováno za klinicky vhodné. U některých pacientů s nedostatečnou odpovědí na 20 mg se tato dávka může podle odpovědi pacienta postupně zvyšovat o 10 mg až na maximální dávku 50 mg/den.

Pacienti s depresí se mají léčit dostatečně dlouho - nejméně 6 měsíců, aby se zajistilo, že u nich již nepřetrvávají žádné symptomy.

Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD)

Doporučená denní dávka je 40 mg. Pacienti mají začít dávkou 20 mg denně a tato dávka se může postupně zvyšovat o 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 maximální dávku 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).

Panická porucha

Doporučené dávkování je 40 mg denně. Pacienti mají začít s dávkou 10 mg denně a tato dávka se může podle odpovědi pacienta postupně zvyšovat o 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 pozorovaná dostatečná odpověď, může být u některých pacientů přínosné postupné zvýšení dávky až na maximální dávku 60 mg denně.

Pacienti s panickou poruchou 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).

Sociální úzkostná porucha/sociální fobie

Doporučené dávkování je 20 mg denně. V případě, že po několika týdnech léčby doporučenou dávkou nebude pozorovaná dostatečná odpověď, může být u některých pacientů přínosné postupné zvyšování dávky o 10 mg až na maximální dávku 50 mg denně. Dlouhodobé užívání se musí pravidelně vyhodnocovat (viz bod 5.1).

Generalizovaná úzkostná porucha

Doporučené dávkování je 20 mg denně. V případě, že po několika týdnech léčby doporučenou dávkou nebude pozorovaná dostatečná odpověď, může být u některých pacientů přínosné postupné zvyšování dávky o 10 mg až na maximální dávku 50 mg denně. Dlouhodobé užívání se musí pravidelně vyhodnocovat (viz bod 5.1).

Posttraumatická stresová porucha

Doporučené dávkování je 20 mg denně. V případě, že po několika týdnech léčby doporučenou dávkou nebude pozorovaná dostatečná odpověď, může být u některých pacientů přínosné postupné zvyšování dávky o 10 mg až na maximální dávku 50 mg denně. Dlouhodobé užívání se musí pravidelně vyhodnocovat (viz bod 5.1).

Obecné informace

Příznaky z vysazení pozorované po přerušení podávání paroxetinu

Náhlému přerušení užívání by se mělo zabránit (viz body 4.4 a 4.8). Režim postupného snižování dávky uplatněný v klinických studiích spočívá ve snižování denní dávky o 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 pomaleji.

Zvláštní skupiny pacientů:

Starší pacienti

U starších osob se vyskytují zvýšené plasmatické koncentrace paroxetinu, dosažené hodnoty však nevybočují z rozmezí hodnot pozorovaných v mladších věkových skupinách. Dávkování se má začít počáteční dávkou pro dospělé. U některých pacientů může být zvyšování dávky užitečné, ale nemá se přesáhnout maximální dávka 40 mg denně.

Pediatrická populace

- Děti a dospívající (7-17 let)

Paroxetin se nemá používat k léčbě dětí a dospívajících, protože v kontrolovaných klinických studiích se zjistilo, že paroxetin je spojován se zvýšeným rizikem sebevražedného a nepřátelského chování (hostility). V těchto studiích kromě toho nebyla dostatečně potvrzena účinnost (viz body 4.4 a 4.8).

- Děti do 7 let

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

Porucha funkce ledvin/jater

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

Způsob podání

Perorální podání.

Paroxetin se doporučuje užívat jednou denně, ráno společně s jídlem.

Tableta se polyká, nemá se žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Paroxetin je kontraindikován v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO). Ve výjimečných případech může být za předpokladu, že je k dispozici zařízení pro pečlivé monitorování symptomů serotoninového syndromu a krevního tlaku (viz bod 4.5), v kombinaci s paroxetinem podán linezolid (antibiotikum, reverzibilní neselektivní IMAO).

Léčba paroxetinem se může začít:

- po dvou týdnech po přerušení podávání ireverzibilního IMAO, nebo
- nejméně po 24 hodinách po přerušení podávání reverzibilního IMAO (např. moklobemid, linezolid, methylthioninium-chlorid (methylenová modř; předoperační vizualizační činidlo, které je reverzibilním neselektivním IMAO).

Mezi přerušením léčby paroxetinem a začátkem léčby jakýmkoli IMAO musí uplynout nejméně jeden týden.

Paroxetin je kontraindikován v kombinaci s thioridazinem nebo s pimozidem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba paroxetinem se má začít opatrně 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 body 4.3 a 4.5).

Pediatrická populace

Paroxetin nemá být použit k terapii dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, protichůdné 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 rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, pak má být pacient 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/sebevražedné myšlenky nebo zhoršení klinického stavu

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do té doby, dokud nedojde k významné remisi. Protože se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo dalších týdnů léčby, musí být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k takovému 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 doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Tato onemocnění mohou kromě toho být komorbidní s velkou depresivní poruchou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, která jsou u léčby pacientů s velkou depresivní poruchou.

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.

Metaanalýza 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 antidepresivy (viz také bod 5.1).

Pacienti, a zvláště ti se zvýšeným rizikem, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoli 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 se s největší pravděpodobností vyskytuje během několika prvních týdnů léčby. U pacientů, u nichž dojde k těmto symptomům, může být zvyšování dávky škodlivé.

Serotoninový syndrom/maligní neuroleptický syndrom

Ve vzácných případech se může v souvislosti s léčbou paroxetinem vyskytnout rozvoj serotoninového syndromu nebo příznaků podobných malignímu neuroleptickému syndromu, zvláště pokud se podává v kombinaci s dalšími serotonergními a/nebo neuroleptickými léčivými látkami. 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, gastrointestinální symptomy, 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 se začít podpůrná symptomatická léčba. Paroxetin by se neměl používat s prekuzory serotoninu (jako je L-tryptofan, oxitriptan) z důvodu rizika serotoninového syndromu. (Viz body 4.3 a 4.5).

Mánie

Tak jako u všech antidepresiv se paroxetin musí používat opatrně u pacientů s mánií v anamnéze. Podávání paroxetinu má být přerušeno 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).

Diabetes mellitus

U pacientů s diabetem může léčba SSRI ovlivnit kompenzaci diabetu. Je možné, že bude nutné upravit dávkování insulinu a/nebo perorálních antidiabetik. Navíc byly provedeny studie, které svědčí o tom, že při současném podávání paroxetinu a pravastatinu může dojít ke zvýšení hladin glukosy v krvi (viz bod 4.5).

Epilepsie

Tak 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 přípravku má být přerušeno, pokud u pacienta dojde k záchvatu.

Elektrokonvulzivní léčba (ECT)

O současném podávání paroxetinu s ECT existuje málo klinických zkušeností.

Glaukom

Tak jako u ostatních léků ze skupiny SSRI může paroxetin způsobit mydriázu, a proto se musí u pacientů, kteří trpí glaukomem s uzavřeným úhlem anebo glaukomem v anamnéze, používat s opatrností.

Onemocnění srdce

U pacientů s onemocněním srdce je nutné dodržovat obvyklá opatření.

Prodloužení QT intervalu

V období po uvedení na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu.

Paroxetin má být používán s opatrností u pacientů s (rodinnou) anamnézou prodloužení QT intervalu, současného užívání antiarytmik nebo jiných léků, které mohou potenciálně prodloužovat QT interval, preexistujícího srdečního onemocnění, jako je srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, poruchy převodního systému nebo komorové arytmie, bradykardie a hypokalemie nebo hypomagnezemie (viz body 4.3 a 4.5).

Hyponatremie

Hyponatremie byla hlášena vzácně, a když, tak především u starších osob. Opatrnosti je potřeba i u pacientů vystavených riziku vzniku hyponatremie, např. z důvodu současně používaných léků a cirhózy. Hyponatremie 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. SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8). Starší lidé mohou být vystaveni zvýšenému riziku krvácení nesouvisejícího s menstruací.

Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících léky ze skupiny SSRI současně s perorálními antikoagulancii, s léčivými přípravky, o kterých je známo, že ovlivňují funkci trombocytů anebo s dalšími léčivými přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení (např. s atypickými antipsychotiky, jako je klozapin, fenothiaziny, většina TCA, kyselina acetylsalicylová, NSAID, inhibitory COX-2), stejně i u pacientů, kteří mají v anamnéze poruchy krvácení anebo stavy, které je mohou predisponovat ke krvácení (viz bod 4.8).

Interakce s tamoxifinem

Paroxetin jako silný inhibitor CYP2D6 může způsobovat snížení koncentrací endoxifenu, jednoho z nejdůležitějších aktivních metabolitů tamoxifenu. Proto je nutné se podávání paroxetinu během léčby tamoxifinem vyvarovat vždy, když je to možné (viz bod 4.5).

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). V klinických studiích se nežádoucí účinky po přerušení léčby vyskytly u 30 % pacientů léčených paroxetinem oproti 20 % pacientů léčených placebem. Výskyt abstinčních příznaků není stejný jako u léčivých látek, který vytvářejí návyk nebo závislost.

Riziko výskytu příznaků z vysazení může záviset na několika faktorech, včetně délky trvání a dávky použité v léčbě a rychlosti snižování dávky.

Byly hlášeny závratě, smyslové poruchy (včetně parestzie, pocitů elektrických šoků a tinitu), 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 intenzivní. Obvykle se vyskytují během několika prvních dní po přerušení léčby, ale tyto symptomy byly velmi zřídka hlášeny u pacientů, kteří dávku vynechali nevědomě. Tyto symptomy jsou obvykle přechodné a obvykle 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 bod 4.2).

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (noradrenalinu) (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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Serotonergní léčivé látky

Tak jako u ostatních přípravků ze skupiny SSRI, může současné podávání se serotonergními léčivými látkami vést k výskytu účinků souvisejících s 5-HT (serotoninový syndrom: viz bod 4.4). Doporučuje se opatrnost a pozornější klinické sledování pacienta, pokud jsou s paroxetinem kombinovány serotonergní léčivé látky (jako např. L-tryptofan, triptany, tramadol, linezolid, methylnthionium-chlorid (methylenová modř), SSRI, lithium, pethidin, buprenorfin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou - *Hypericum perforatum*). Pozornost je třeba rovněž věnovat použití fentanylu v průběhu celkové anestezie nebo k léčbě chronické bolesti.

Současné užívání paroxetinu a IMAO je kontraindikováno z důvodu rizika serotoninového syndromu (viz bod 4.3).

Pimozid

Ve studii, kde se používala jednotlivá nízká dávka pimozidu (2 mg) současně s 60 mg paroxetinu, byly prokázány průměrně 2,5krát zvýšené hladiny pimozidu.

To může být vysvětleno CYP2D6 inhibujícími vlastnostmi paroxetinu. Díky úzkému terapeutickému indexu pimozidu a jeho známé schopnosti prodlužovat QT interval je současné užívání pimozidu a paroxetinu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léky prodlužující QT interval

Riziko prodloužení QTc intervalu a/nebo komorových arytmií (např. *torsades de pointes*) může být zvýšeno při současném užívání jiných léků, které prodlužují QTc interval (např. některá antipsychotika) (viz bod 4.4). Současné užívání thioridazinu a paroxetinu je kontraindikováno, protože stejně jako u jiných léků, které inhibují jaterní enzym CYP450 2D6, může paroxetin zvýšit plazmatické hladiny thioridazinu, což může prodloužit QT interval (viz bod 4.3).

Enzymy metabolizující léky

Metabolismus a farmakokinetiku paroxetinu může ovlivnit indukce nebo inhibice metabolizujících enzymů.

Pokud se má paroxetin podávat současně se známým inhibitorem metabolizujících enzymů, musí se zvážit podání dávek odpovídajících spodní hranici doporučeného dávkování.

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

Neuromuskulární blokátory

SSRI mohou snižovat plasmatickou aktivitu cholinesterázy, což vede k prodloužení neuromuskulární blokády navozené 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 významnému snížení plasmatických hladin paroxetinu přibližně o 55 %. Plasmatické hladiny fosamprenaviru/ritonaviru byly během současného podávání s paroxetinem blízké referenčním hodnotám získaným v jiných studiích, což naznačuje, že paroxetin neměl na metabolismus fosamprenaviru/ritonaviru významný vliv. Údaje o vlivu dlouhodobého současného podávání paroxetinu a fosamprenaviru/ritonaviru (přesahujícího 10 dní) nejsou k dispozici.

Procyklidin

Každodenní podávání paroxetinu významně zvyšuje plasmatické hladiny procyklidinu. Pokud se projeví anticholinergní účinky, měla by se dávka procyklidinu snížit.

Antikonvulziva

Karbamazepin, fenytoin, natrium-valproát. Nezdá se, že by současné podávání mělo nějaký účinek na farmakokinetický/farmakodynamický profil u pacientů s epilepsií.

Inhibiční potenciál paroxetinu vůči CYP2D6

Tak jako ostatní antidepresiva, včetně ostatních SSRI, inhibuje paroxetin jaterní enzym CYP2D6 cytochromu P450. Inhibice CYP2D6 může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím současně podávaných léčivých látek, 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 a odstavec „Léky prodlužující QT interval“ v bodě 4.5 výše), risperidon, atomoxetin, některá antiarytmika třídy Ic (např. propafenon a flekainid) a metoprolol. Nedoporučuje se používat paroxetin v kombinaci s metoprololem, který se podává při srdeční nedostatečnosti, a to z důvodu jeho úzkého terapeutického indexu u této indikace.

V literatuře byly zaznamenány farmakokinetické interakce mezi inhibitory CYP2D6 a tamoxifenem, které se projevily 65-75% snížením plasmatických hladin jedné z aktivnějších forem tamoxifenu, tj. endoxifenu. V některých studiích byla při společném užití s některými antidepresivy ze skupiny SSRI hlášena snížená účinnost tamoxifenu. Vzhledem k tomu, že snížení účinnosti tamoxifenu nelze vyloučit, je nutné se společnému podávání se silnými inhibitory CYP2D6 (včetně paroxetinu) vyvarovat vždy, když je to možné (viz bod 4.4).

Alkohol

Tak jako u ostatních psychotropních léčivých látek se pacienti musí upozornit na to, že během užívání paroxetinu se mají 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).

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).

Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících SSRI současně s perorálními antikoagulancii, s léčivými látkami, o kterých víme, že ovlivňují funkci trombocytů 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), i u pacientů, kteří mají v anamnéze poruchy krvácení nebo stavy, které mohou predisponovat ke krvácení.

Pravastatin

Ve studiích byla pozorována interakce mezi paroxetinem a pravastatinem, kdy současné podávání paroxetinu a pravastatinu může vést ke zvýšení hladiny glukosy v krvi. U pacientů s diabetem mellitem, kteří jsou léčeni paroxetinem a pravastatinem, může být třeba přizpůsobení dávky perorálních antidiabetik a/nebo insulínu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Některé epidemiologické studie naznačily možnost zvýšení rizika výskytu vrozených malformací především kardiovaskulárních (jako jsou například defekty ventrikulárního a atriálního septa) v souvislosti s užíváním paroxetinu v prvním trimestru těhotenství. Mechanismus není znám. Podle těchto údajů je riziko, že se po užívání paroxetinu v těhotenství narodí dítě s kardiovaskulárním defektem,

menší než 2/100 ve srovnání s očekávaným poměrem těchto defektů v celkové populaci, který je přibližně 1/100.

Paroxetin se má užívat v průběhu těhotenství jen v případě nutnosti. Předepisující lékař bude muset u žen, které jsou těhotné nebo plánují těhotenství, zvážit možnost alternativní léčby. Náhlému přerušení léčby v průběhu těhotenství se má zabránit (viz Příznaky z vysazení pozorované po přerušení léčby paroxetinem, bod 4.2).

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).

Pokud matky pokračovaly v užívání paroxetinu v pozdějších stádiích těhotenství, zvláště ve třetím trimestru, mají být jejich novorozenci sledováni.

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

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 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).

Kojení

Malé množství paroxetinu se vylučuje do mateřského mléka. V publikovaných studiích byly sérové koncentrace u kojených dětí nedetekovatelné (méně než 2 nanogramy/ml) anebo velmi nízké (méně než 4 nanogramy/ml) a nebyly pozorovány žádné známky účinku léčivé látky u těchto kojenců. Jelikož nejsou žádné účinky předpokládány, může být kojení zváženo.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že paroxetin může ovlivnit kvalitu spermií (viz bod 5.3). Údaje získané 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 ovlivněním kognitivních anebo psychomotorických funkcí. Tak jako u všech léčivých látek 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 jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: abnormální krvácení převážně do kůže a sliznic (včetně ekchymózy a gynekologického krvácení), leukopenie.

Velmi vzácné: trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: závažné a potenciálně fatální alergické reakce (včetně **anafylaktoidní reakce** a angioedému).

Endokrinní poruchy

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

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: zvýšení hladin cholesterolu, snížená chuť k jídlu.

Méně časté: u diabetických pacientů byly hlášeny změny glykemické kontroly (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: sebevražedné představy, sebevražedné chování, agresivita*, bruxismus.

Během užívání paroxetinu nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných představ a sebevražedného chování (viz bod 4.4).

Tyto symptomy mohou být i důsledkem základního onemocnění.

* případy agresivity byly pozorovány po uvedení přípravku na trh

Poruchy nervového systému

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

Méně časté: extrapyramidové poruchy.

Vzácné: křeče, syndrom neklidných nohou (RLS, restless legs syndrome).

Velmi vzácné: serotoninový syndrom (mezi symptomy patří agitovanost, zmatenost, pocení, halucinace, hyperreflexie, myoklonie, svalový třes, tachykardie a tremor)(viz bod 4.4).

U pacientů užívajících neuroleptika nebo trpících poruchami motoriky byly ojediněle pozorovány poruchy extrapyramidových funkcí včetně orofaciální dystonie.

Poruchy oka

Časté: rozmazané vidění.

Méně časté: mydriáza (viz bod 4.4).

Velmi vzácné: akutní glaukom.

Poruchy ucha a labyrintu

Není známo: tinitus.

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 jater (jako je například hepatitida, někdy spojená se žloutenkou, a/nebo selhání jater).

Bylo hlášeno zvýšení hodnot jaterních enzymů. Při postmarketingovém sledování byly u pacientů užívajících paroxetin velmi vzácně hlášeny jaterní poruchy, jako je například hepatitida (někdy spojená se žloutenkou) a/nebo selhání jater. Dojde-li k dlouhodobému zvýšení hodnot jaterních testů, mělo by se zvážít případné vysazení paroxetinu.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: pocení.

Méně časté: vyrážka, pruritus.

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné: artralgie, myalgie.

Epidemiologické studie - především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická antidepresiva (TCA). Mechanismus vedoucí ke zvýšení rizika zlomenin není znám.

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: retence moči, inkontinence moči.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: sexuální dysfunkce.

Vzácné: hyperprolaktinémie, galaktorea, poruchy menstruace (včetně menoragie, metroragie, amenorey, opožděné 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).

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: závrať, smyslové poruchy, poruchy spánku, úzkost, bolest hlavy.

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

Vysazení paroxetinu (zvláště pokud je náhlé) vede často k příznakům z vysazení.

Hlášené byly závratě, smyslové poruchy (včetně parestzie, pocitů elektrických šoků a tinitu), poruchy spánku (včetně intenzivních snů), agitovanost anebo úzkost, nauzea, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emocionální nestabilita, podrážděnost a zrakové poruchy.

Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně těžké intenzity a odezní samy, 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 body 4.2 a 4.4).

Nežádoucí účinky získané z pediatrických klinických studií

Byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Zvýšení výskytu suicidálního (sebevražedného) jednání (včetně suicidálních pokusů a suicidálních myšlenek), sebepoškozující jednání a projevy nepřátelství. Suicidální myšlenky a suicidální pokusy byly pozorovány převážně v klinických studiích u dospívajících s diagnózou velké depresivní poruchy. Projevy nepřátelství se objevovaly převážně u dětí s obsedantně-kompulzivní poruchou, zvláště u dětí mladších 12 let.

Další pozorované nežádoucí účinky jsou: snížení chuti k jídlu, tremor, pocení, hyperkineze, agitovanost, emoční labilita (včetně pláče a kolísání nálady), krvácivé nežádoucí účinky, převážně na kůži a sliznicích.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány při přerušení/postupném vysazování paroxetinu jsou: emoční labilita (včetně pláče a kolísání nálady, sebepoškozování, suicidálních myšlenek a suicidálních pokusů), nervozita, závrať, nauzea a bolest břicha (viz bod 4.4).

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Z dostupných informací o předávkování paroxetinem je zřejmé jeho široké rozmezí bezpečnosti. Zkušenosti s předávkováním paroxetinem ukázaly, že kromě příznaků uvedených v bodu 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 do 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 léčivými látkami, ať už s alkoholem nebo bez něj.

Léčba

Není známo specifické antidotum.

Léčba se skládá ze všeobecných opatření, která jsou platná pro léčbu předávkování jakýmkoli antidepresivem. Je-li to možné, lze v období několika hodin po předávkování podat ke snížení absorpce paroxetinu 20-30 g živočišného uhlí. Doporučují se podpůrná opatření s častým monitorováním vitálních funkcí a důkladné sledování. Léčba pacientů se má řídit klinickými příznaky.

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 zpětného vychytávání 5-hydroxytryptaminu (5-HT, serotoninu) a předpokládá se, že jeho antidepresivní účinek a účinnost v léčbě OCD, sociální úzkostné poruchy/sociální fobie, generalizované úzkostné poruchy, posttraumatické stresové poruchy a panické poruchy souvisí právě se specifickou inhibicí zpětného vychytávání 5-HT na synaptických membránách mozkových neuronů.

Paroxetin není chemicky příbuzný s tricyklickými nebo tetracyklickými antidepresivy, ani s většinou ostatních antidepresiv.

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 α_1 -, α_2 - a beta-adrenergním receptorům a dále k dopaminovým (D_2), různým 5-HT₁, 5-HT₂ a histaminovým (H_1) 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 ostatní selektivní inhibitory zpětného vychytávání 5-HT, způsobuje paroxetin příznaky nadměrné stimulace 5-HT receptorů, podá-li se zvířatům, kterým byly předtím podány jiné inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) 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, tepové frekvence ani EKG.

Klinické studie svědčí o tom, že paroxetin má na rozdíl od antidepresiv, které 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 pacienti zpozorují zlepšení spánku.

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 velkou depresivní poruchou (ve všech věkových skupinách) bylo 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 ale pozorována 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 %) a placebem (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 úzkostné poruchy a generalizované úzkostné poruchy a posttraumatické stresové poruchy nebyla dostatečně prokázána.

Nežádoucí účinky získané z pediatrických klinických studií

V krátkodobých (až do 10-12 týdnů) pediatrických klinických studiích prováděných u dětí a dospívajících byly u pacientů léčených paroxetinem pozorované následující nežádoucí účinky s frekvencí nejméně u 2 % pacientů a s výskytem v poměru nejméně dvojnásobném oproti placebo: zvýšená míra chování spojeného se sebevraždou (zahrnující pokusy o sebevraždu a sebevražedné myšlenky), sebepoškozující chování a zvýšená míra nepřátelství. Sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu byly pozorované hlavně v klinických studiích u dospívajících s depresivní poruchou. Zvýšená míra nepřátelského chování se vyskytovala hlavně u dětí s obsedantně-kompulzivní poruchou a zvláště u mladších dětí ve věku do 12 let. Další nežádoucí účinky, které byly častěji pozorované u skupiny užívající paroxetin než u skupiny s placebem, byla snížená chuť k jídlu, tremor, pocení, hyperkineze, agitovanost, emoční labilita (včetně pláče a změn nálady).

Ve studiích s režimem postupného snižování dávky byly v průběhu snižování dávky nebo po přerušení podávání paroxetinu hlášeny následující symptomy s frekvencí nejméně u 2 % pacientů a s výskytem v poměru nejméně dvojnásobném oproti placebo: emoční labilita (včetně pláče, změn nálady, sebepoškozování, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu), nervozita, závrať, nauzea a bolest břicha (viz bod 4.4).

V pěti studiích s paralelními skupinami, kde léčba trvala 8 týdnů až 8 měsíců, byly pozorovány krvácivé nežádoucí účinky, zvláště do kůže a sliznic, u pacientů léčených paroxetinem v 1,74 % ve srovnání s pacienty léčenými placebem, kde byl pozorován výskyt v 0,74 %.

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 obsažené v systémové cirkulaci menší než množství, které se vstřebá z gastrointestinálního traktu. Dochází k částečné saturaci first-pass účinku a ke snížení plasmatické clearance, protože se při vyšších jednorázových dávkách nebo po podání opakované dávky zvýší tělesná zátěž. To má za následek disproporční zvýšení plasmatických 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 plasmatické hladiny.

Systémové hladiny v rovnovážném stavu se dosahují po 7 až 14 dnech po zahájení léčby u přípravků s okamžitým anebo kontrolovaným uvolňováním a nezdá se, že by se farmakokinetické parametry během dlouhodobé léčby změnily.

Distribuce

Paroxetin je intenzivně distribuován do tkání a farmakokinetické výpočty svědčí o tom, že v plasmě zůstává jen 1 % celkového množství paroxetinu.

Při terapeutických koncentracích se asi 95 % paroxetinu v plasmě váže na proteiny.

Plasmatické koncentrace paroxetinu nekorelují s klinickým účinkem (nežádoucí účinky a účinnost).

Biotransformace

Hlavními metabolity paroxetinu jsou polární a konjugované produkty oxidace a methylace, které se snadno vylučují. Vzhledem k jejich relativní farmakologické neúčinnosti není příliš pravděpodobné, 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 osob a u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u jedinců s poruchou funkce jater dochází ke zvýšení plasmatických koncentrací paroxetinu, ale dosažené hodnoty nevybočují z rozmezí hodnot pozorovaných v mladších věkových skupinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Prováděly se toxikologické studie na opicích (rhesus) a bílých potkanech. U obou živočichů jsou metabolické procesy podobné jako u lidí. Podle očekávání byla po podávání paroxetinu u potkanů, podobně jako po podávání ostatních lipofilních aminů včetně tricyklických antidepresiv, zjištěna fosfolipidóza. Fosfolipidóza nebyla zjištěna u primátů ani při podávání paroxetinu po dobu až jednoho roku v dávkách 6x převyšujících doporučené klinicky účinné dávkování.

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: dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), hypromelosa, magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety: makrogol 400, makrogol 6000, polysorbát 80, oxid titaničitý (E171), hypromelosa.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý, neprůhledný PVC/Al blistr, krabička.

V balení je 30 potahovaných tablet (3 blistry, v jednom 10 tablet).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
H-1103 Budapest,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/315/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 12. 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 2. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 1. 2024