

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

ARKETIS 20 mg tablety

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna tableta obsahuje paroxetinum 20 mg (jako paroxetini hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tablety.

Ploché, téměř bílé, kulaté tablety se zkosenými hranami, na jedné straně s vyraženým označením „20“, na druhé straně s půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

- Depresivní epizody
- Obsedantně-kompulzivní porucha
- Panická porucha s agorafobií nebo bez ní
- Sociální úzkostná porucha / sociální fobie
- Generalizovaná úzkostná porucha
- Posttraumatická stresová porucha

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### **Dávkování**

##### Depresivní epizody

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 antidepressivních léků se musí dávkování hodnotit a podle potřeby upravovat v průběhu 3 až 4 týdnů od začátku léčby a potom vždy, pokud se to bude považovat za 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 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 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).

### 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 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 pozorovaná dostatečná odpověď, může být u některých pacientů přínosné postupné zvýšení dávky až na 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).

### 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 vhodné postupné zvyšování dávky po 10 mg až na 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 vhodné postupné zvyšování dávky po 10 mg až na 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 vhodné postupné zvyšování dávky po 10 mg až na 50 mg denně. Dlouhodobé užívání se musí pravidelně vyhodnocovat (viz bod 5.1).

## VŠEOBECNÉ INFORMACE

### Příznaky z vysazení pozorované po přerušení podávání paroxetinu

Náhlému přerušení užívání se musí zabránit (viz body 4.4 a 4.8). Režim postupného snižování dávky uplatněný v klinických studiích spočívá 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 pomaleji.

## ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ

### 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 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 jeho bezpečnost a účinnost.

- 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 nemá se přesáhnout maximální dávka 40 mg denně.

- 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.

Aby nedošlo k nepříjemnému místnímu dráždění (jako je hořká chuť v ústech, pálení v krku, dráždivý kašel nebo pocit dušení), tableta se nesmí cucat, žvýkat nebo podržet v ústech, ale má se okamžitě celá spolknout společně s větším množstvím vody (nejméně 1 sklenice 150 ml).

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

Za výjimečných okolností může být v kombinaci s paroxetinem podán linezolid (antibiotikum, které je reverzibilní neselektivní IMAO). Musí však být zajištěno pečlivé sledování příznaků 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. moklobemid, linezolid, methylthionium chlorid (methylenová modř - předoperační vizualizační činidlo, které je reverzibilním neselektivním IMAO).

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

Paroxetin by neměl být používán v kombinaci s thioridazinem, protože tak jako jiné léky, které inhibují jaterní enzym CYP450 2D6, může paroxetin zvýšit plazmatické hladiny thioridazinu (viz bod 4.5). Podávání samotného thioridazinu může vést k prodloužení QTc intervalu ve spojení se závažnou komorovou arytmií jako je *torsades de pointes* a náhlou smrtí.

Paroxetin by neměl být používán v kombinaci s pimozidem (viz bod 4.5).

### **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 body 4.3 a 4.5).

#### Pediatrická populace

Paroxetin by neměl být použit 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 přeci jen 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/sebevražedné myšlenky nebo zhoršení klinického stavu

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

Také další psychické stavy, u nichž je paroxetin předepisován, mohou být spojeny se 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 antidepresiv 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, 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, výskyt 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 dojde k těmto symptomům, může být zvyšování dávky škodlivé.

#### Serotoninový syndrom/neuroleptický maligní syndrom

Ve vzácných případech může v souvislosti s léčbou paroxetinem dojít k rozvoji serotoninového syndromu nebo příznaků podobných neuroleptickému malignímu 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 se začít podpůrná symptomatická léčba. Paroxetin se nesmí používat s prekuzory serotoninu (jako je L-tryptofan, oxitriptan) z důvodu rizika serotonergního 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 se musí přerušit u každého pacienta, u něhož začne manická fáze.

#### 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.

#### 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

U pacientů s diabetem může léčba SSRI ovlivnit kompenzaci diabetu. Je možné, že bude nutné upravit dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik. Kromě toho některé studie naznačují, že pokud je paroxetin podáván současně s pravastatinem může se vyskytnout zvýšená glykémie (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 léku se musí přerušit, pokud u pacienta dojde k záchvatu.

### Elektrokonvulzivní léčba (ECT)

Se souběžným použitím paroxetinu a ECT je málo klinických zkušeností.

### Glaukom

Tak jako u ostatních léků ze skupiny SSRI může paroxetin způsobovat mydriázu, a proto se musí u pacientů, kteří trpí glaukomem s uzavřeným 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, zvláště 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. 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 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), stejně i u pacientů, kteří mají v anamnéze poruchy krvácení anebo stavy, které je mohou predisponovat ke krvácení (viz bod 4.8).

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

### Interakce s tamoxifenem

Paroxetin, silný inhibitor CYP2D6, může způsobovat snížení koncentrace endoxifenu, jednoho z nejdůležitějších aktivních metabolitů tamoxifenu. Proto by se paroxetin během léčby tamoxifenem pokud možno neměl užívat (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 příznaků z vysazení není stejný jako u léků, které 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, palpitate, emocionální nestabilita, podrážděnost a zrakové poruchy. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně těžké intenzity, u některých pacientů však mohou být těžké. Obvykle se vyskytují během prvních dní po přerušení léčby, ale vzácně byly symptomy hlášeny u pacientů, kteří neúmyslně vynechali dávku. Tyto symptomy jsou obvykle přechodné a 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).

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

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Serotonergní léky

Tak 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). Pokud jsou serotonergní léky jako L-tryptofan, triptany, buprenorfin, tramadol a petidin, linezolid, methylthionium chlorid (methylenová modř), SSRI, lithium a přípravky obsahující třezalku tečkovanou - *Hypericum perforatum* podávány současně s paroxetinem, doporučuje se opatrnost a pečlivé klinické sledování pacienta. Opatrnost se doporučuje také u fentanylu užívaného 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).

##### Pimozid

Při podání jedné nízké dávky pimozidu (2 mg) spolu s 60 mg paroxetinu byly během studie pozorovány v průměru 2,5krát vyšší hladiny pimozidu. To lze vysvětlit známými CYP2D6 inhibičními vlastnostmi paroxetinu. Vzhledem k nízkému terapeutickému indexu pimozidu a jeho známé schopnosti prodlužovat interval QT je současné použití pimozidu a paroxetinu kontraindikováno (viz bod 4.3).

##### Enzymy metabolizující léky

Metabolismus a farmakokinetiku 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 úprava úvodního dávkování. Jakákoliv úprava dávkování paroxetinu (ať už po zahájení léčby nebo po přerušení podávání induktoru enzymů) se má řídit klinickým účinkem (snášenlivost a účinnost).

##### Neuromuskulární blokátory

SSRI mohou snižovat plazmatickou aktivitu cholinesterázy, což vede k prodloužení neuromuskulárně blokačního působení mivakuria a suxamethonia.

##### 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 vůči 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), risperidon, atomoxetin, některá antiarytmika typu 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 nízkého terapeutického indexu metoprololu u této indikace.

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

### Alkohol

Tak jako u ostatních psychotropních léků se pacienti musí upozornit na to, že se během užívání paroxetinu 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/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 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 TCA, 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 naznačující, že současné podávání paroxetinu a pravastatinu může vést ke zvýšení hladiny glukosy v krvi. Pacienti s diabetes mellitus užívající současně paroxetin a pravastatin mohou vyžadovat úpravu dávek perorálních hypoglykemických přípravků a/nebo inzulínu (viz bod 4.4).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Některé epidemiologické studie ukazují na zvýšené riziko vrozených malformací, zvláště 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 je menší než 2/100 v porovnání s výskytem těchto defektů v populaci obecně, který je přibližně 1/100.

Paroxetin se má užívat v průběhu 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).

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

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

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko 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).

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). U těchto kojenců nebyly pozorovány žádné známky účinku léku. Jelikož se nepředpokládá žádný vliv, je možné kojení zvažít.

### 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 ovlivněním kognitivních nebo psychomotorických funkcí. Tak 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 orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány takto:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

### Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Leukopenie, abnormální krvácení převážně do kůže a sliznic (včetně ekchymosy a gynekologického krvácení)



Velmi vzácné: trombocytopenie

#### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: těžké a potenciálně život ohrožující 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 byly hlášeny změny kontroly glykémie (viz bod 4.4)

Vzácné: hyponatrémie

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

#### Psychiatrické poruchy

Časté: spavost, nespavost, motorický neklid (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 myšlenky a sebevražedné chování\*, agrese\*\*, bruxismus

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

\*\* Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány případy agrese.

Tyto symptomy mohou být i důsledkem základního onemocnění.

#### Poruchy nervového systému

Časté: závrať, třes, bolest hlavy, poruchy soustředění

Méně časté: extrapyramidové poruchy

Vzácné: křeče, syndrom neklidných nohou (RLS)

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

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

Neznámá frekvence: 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 pozorováno zvýšení hodnot jaterních enzymů. Při postmarketingovém sledování 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 tkáně

Časté: pocení

Méně časté: kožní vyrážky, pruritus

Velmi vzácné: závažné kožní 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: hyperprolaktinémie/galaktorea, menstruační poruchy (včetně menoragie, metroragie, amenorey, opožděné 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

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: astenie, přírůstek tělesné hmotnosti

Velmi vzácné: periferní edém

## Účinky skupiny léčiv

Epidemiologické studie, provedené především 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 (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

## 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) často vede k příznakům z vysazení. Hlášené byly závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie, 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 středně těžké intenzity a přechodné, ale u některých pacientů mohou být těžké 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 tyto nežádoucí účinky: zvýšená míra sebevražedného chování (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 epizodou. Zvýšená míra nepřátelského chování se vyskytovala hlavně u dětí s obsedantně-kompulzivní poruchou a zvláště u mladších dětí ve věku do 12 let.

Další pozorované nežádoucí účinky jsou: snížená chuť k jídlu, tremor, pocení, hyperkineze, agitovanost, emocionální labilita (včetně pláče a změn nálady), nežádoucí účinky spojené s krvácením, zejména kůže a sliznic.

Účinky pozorované po přerušení podávání nebo snížení dávky 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).

Pro více informací o pediatrických klinických studiích viz též 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

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 byly hlášeny 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.

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 indikace.

## 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 úzkostné poruchy/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 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 alfa<sub>1</sub>-, alfa<sub>2</sub>- a beta-adrenergním receptorům, k dopaminovým (D<sub>2</sub>), různým 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> a histaminovým (H<sub>1</sub>) receptorům. Této nízké interakci 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 etanolu.

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, 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 budou pacienti pozorovat 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 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 s fixní dávkou 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 ve 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 podpořena 36týdenní studií, kde se užívaly udržovací dávky.

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

#### Nežádoucí účinky v pediatrických klinických studiích

V krátkodobých (do 10–12 týdnů) pediatrických klinických studiích prováděných u dětí a dospívajících byly s frekvencí nejméně u 2 % pacientů a s četností výskytu nejméně dvojnásobnou oproti placebo 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 pozorovány hlavně v klinických studiích u dospívajících s depresivní epizodou. Zvýšená hostilita 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 pozorovány u skupiny užívající paroxetin, než u skupiny s placebem, byly snížená chuť k jídlu, tremor, pocení, hyperkineze, agitovanost, emocionální 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 (frekvence nejméně u 2 % pacientů a četnost výskytu nejméně dvojnásobná oproti placebo): emocionální labilita (včetně pláče, změn nálady, sebepoškozování, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu), nervozita, závrať, nauzea a bolest břicha (viz bod 4.4).

U pěti paralelních skupinových studií s dobou léčby od 8 týdnů do 8 měsíců byly u pacientů léčených paroxetinem pozorovány nežádoucí účinky spojené s krvácením (zejména kůže a sliznic) s frekvencí 1,74 % oproti 0,74 % u pacientů, kteří dostávali placebo.

## **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.

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 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 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**

mikrokrytalická celulóza (E 460)

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E 341)

sodná sůl kroskarmelosy (E 468)

koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

magnesium-stearát (E 470b)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr

Velikost balení: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 180 a 500 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

30/494/06-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 12. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 1. 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 12. 2023