

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paroxetin Aurovitas 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná látka: monohydrát laktózy 10 mg v 1 potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé, bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky, s vyraženým „56“ na jedné straně a hlubokou půlicí rýhou a vyraženým „C“ na straně druhé.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba

- Epizody deprese
- Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD)
- 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

Epizody deprese

Doporučená dávka 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 to bude 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 maximálních 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

Doporučená dávka 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 paniky, k čemuž obvykle dochází v časných stadiích 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 maximálních 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

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

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 přínosné postupné zvyšování dávky o 10 mg až na maximálních 50 mg denně. Dlouhodobé užívání se musí pravidelně vyhodnocovat (viz bod 5.1).

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 přínosné postupné zvyšování dávky o 10 mg až na maximálních 50 mg denně. Dlouhodobé užívání se musí pravidelně vyhodnocovat (viz bod 5.1).

ABSTINENČNÍ SYMPTOMY POZOROVANÉ PO PŘERUŠENÍ PODÁVÁNÍ PAROXETINU

Mělo by se zabránit náhlému přerušení užívání (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 netolerovatelné symptomy, může se zvážit pokračování v léčbě předtím předepsanou dávkou. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale pomaleji.

Pediatrická populace

Děti a dospívající (7 – 17 let)

Paroxetin se nemá použít k léčbě dětí a dospívajících, protože v kontrolovaných klinických studiích se zjistilo, že paroxetin je spojován se zvýšeným rizikem sebevražedného chování a 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 studováno. Paroxetin se nemá používat, dokud nebude v této skupině potvrzena bezpečnost a účinnost.

Starší pacienti

U starších pacientů se vyskytují zvýšené plazmatické 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.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a 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 plazmatických koncentrací paroxetinu. Dávkování je proto potřeba omezit na spodní hranici doporučeného dávkování.

Způsob podání

Paroxetin se doporučuje užívat jednou denně, ráno společně s jídlem. Tableta se má spolknout, nemá se žvýkat.

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na paroxetin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Paroxetin je kontraindikovaný 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 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 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 má být opatrně zahájena 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 se nemá použít 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. 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/sebevražedné myšlenky nebo zhoršení klinického stavu

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, 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 doprovázena 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.

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 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 dávky. 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 se s největší pravděpodobností vyskytne 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 serotoninový syndrom nebo příznaky podobné malignímu neuroleptickému syndromu, zvláště pokud se podává v kombinaci s dalšími serotonergními, jako je buprenorfin, a/nebo neuroleptickými léky. Vzhledem k tomu, že tyto syndromy mohou vést k potenciálně život ohrožujícím stavům, má být léčba paroxetinem přerušena, pokud se takové příznaky (charakterizované skupinou symptomů, jako jsou agitovanost, hypertermie, rigidita, tremor, myoklonie, autonomní nestabilita s možnými rychlými výkyvy vitálních funkcí, změny v duševním stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost, extrémní agitovanost s progresí do deliria a kómatu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy) vyskytnou a musí se začít podpůrná symptomatická léčba. Paroxetin se nemá užívat společně s prekurzory 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 má paroxetin užívat opatrně u pacientů s mánií v anamnéze. Podávání paroxetinu je potřeba 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).

Diabetes

U pacientů s diabetem může léčba SSRI ovlivnit kontrolu glykemie. Je možné, že bude nutné upravit dávkování inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik. Navíc studie naznačují, že při současném podávání paroxetinu a pravastatinu může dojít ke zvýšení hladiny glukosy v krvi (viz bod 4.5).

Epilepsie

Tak jako u ostatních antidepresiv by se měl paroxetin používat opatrně u pacientů s epilepsií.

Záchvaty

Celkový výskyt záchvatů je u pacientů léčených paroxetinem menší než 0,1 %. Podávání přípravku se má přerušit, pokud u pacienta dojde k záchvatu.

Elektrokonvulzivní léčba (ECT)

O současném podávání paroxetinu s ECT existuje málo klinických zkušeností.

Glaukom

Tak jako u ostatních přípravků ze skupiny SSRI může paroxetin způsobit mydriázu, a proto se má používat s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem a/nebo s anamnézou glaukomu.

Onemocnění srdce

U pacientů s onemocněním srdce je nutné dodržovat obvyklá opatření.

Prodloužení QT intervalu

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

Paroxetin by měl být užíván s opatrností u pacientů s (rodinnou) anamnézou prodloužení QT intervalu, současným užíváním antiarytmik nebo jiných léků, které mohou potenciálně prodlužovat QT interval, relevantním již existujícím srdečním onemocněním, jako je srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, srdeční blokáda nebo komorová arytmie, bradykardie a hypokalémie nebo hypomagnezémie (viz body 4.3 a 4.5).

Hyponatremie

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

Hemoragie

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 pacienti mohou být vystaveni zvýšenému riziku krvácení.

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

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

Interakce s tamoxifenem

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

Abstinenční symptomy pozorované po přerušení léčby paroxetinem

Abstinenční symptomy 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 abstenčních příznaků není to samé jako to, že je přípravek návykový nebo vyvolává závislost.

Riziko výskytu abstenčních příznaků může záviset na několika faktorech, včetně délky léčby a dávky použité v léčbě a rychlosti snižování dávky.

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

symptomy jsou obvykle lehké až středně těžké, u některých pacientů však mohou být závažné. Obvykle se vyskytují během několika prvních dní po přerušení léčby, ale velmi vzácně byly hlášeny i u pacientů, kteří nevědomě vynechali dávku. Tyto symptomy jsou obvykle přechodné a většinou odezní do dvou týdnů, i když u některých jedinců mohou přetrvávat déle (dva - tři měsíce i déle). Z tohoto důvodu se při přerušení léčby doporučuje, aby byl paroxetin vysazován 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 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.

Paroxetin Aurovitas obsahuje malé množství laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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 přípravky

Tak jako u ostatních přípravků ze skupiny SSRI, může současné podávání se serotonergními léky 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 přípravky (jako např. L-tryptofan, triptany, tramadol, linezolid, methylothionium-chlorid (methylenová modř)), SSRI, lithium, pethidine, 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 kvůli riziku 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. Vzhledem k úzkému terapeutickému indexu pimozidu a jeho známé schopnosti prodlužovat QT interval je současné užívání pimozidu a paroxetinu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léky, které prodlužují QT interval

Riziko prodloužení QTc intervalu a/nebo komorových arytmií (např. TdP) 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 enzymů metabolizujících léky.

Pokud se paroxetin má podávat současně se známým inhibitorem enzymů metabolizujících léky, musí se zvážit podání dávek odpovídajících 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 enzymatického induktoru) se má řídit klinickým účinkem (snášenlivost a účinnost).

Neuromuskulární blokátory

SSRI mohou snižovat plazmatickou aktivitu cholinesterázy, což vede k prodloužení neuromuskulární blokády mivakuria a suxamethonia.

Fosamprenavir/ritonavir

Současné podávání kombinace fosamprenavir/ritonavir 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 hodnotám získaným v jiných studiích, což naznačuje, že paroxetin neměl signifikantní vliv na metabolismus kombinace fosamprenavir/ritonavir. 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, dávka procyklidinu má být snížena.

Antikonvulziva

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

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 a odstavec "Léky, které prodlužují QT interval" v bodě 4.5 výše), risperidon, atomoxetin, některá antiarytmika třídy 1c (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 rozmezí u této indikace.

V literatuře byly zaznamenány farmakokinetické interakce mezi inhibitory CYP2D6 a tamoxifenem, které se projevily 65 - 75% snížením plazmatických hladin jedné z aktivnějších forem tamoxifenu, tj. endoxifenu. V některých studiích byla při společném užití s některými antidepresivy ze skupiny SSRI hlášená 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 léků pacienti musí být upozorněni na to, že během užívání paroxetinu se mají vyvarovat konzumace alkoholu.

Perorální antikoagulancia

Mezi paroxetinem a perorálními antikoagulancii se může vyskytnout farmakodynamická interakce. Současné užití 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).

NSAID a kyselina acetylsalicylová a další protidestičkové léky

Mezi paroxetinem a NSAID/kyselinou acetylsalicylovou může dojít k farmakodynamické interakci. Současné užití 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 trombocytů nebo 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

V klinických studiích byla pozorována 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 i pravastatin mohou vyžadovat úpravu dávkování perorálního antidiabetika a/nebo inzulínu (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 bod 4.2).

Pokud matky pokračovaly v užívání paroxetinu v pozdějších stadiích těhotenství, zvláště ve třetím trimestru, měli by být jejich novorozenci pozorováni.

U novorozence, jehož matka užívala paroxetin v pozdějších stadiích těhotenství, se mohou vyskytnout následující symptomy: respirační 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 abstinence příznaků. Ve většině případů začnou komplikace okamžitě, anebo krátce (do 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užití SSRI během těhotenství, zvláště v pozdním stadiu, může zvýšit riziko perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1 000 těhotenství. V běžné populaci se objevují jeden až dva případy PPHN na 1 000 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 nanogramy/ml) anebo velmi nízké (méně než 4 nanogramy/ml) a žádné známky účinku léku nebyly u těchto kojenců pozorovány. 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 spojená s ovlivněním kognitivních nebo psychomotorických funkcí. Tak jako u všech léků působících na psychiku však musí pacienti být upozorněni, aby byli 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 jako:

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).

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 anafylaktoidních reakcí 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 pacientů s diabetem bylo hlášeno ovlivnění kontroly hladin glykémie (viz bod 4.4).

Vzácné: hyponatrémie.

Hyponatrémie byla hlášena 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* a agresivita*, bruxismus.

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

*Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány případy agresivity.

Tyto symptomy mohou být i důsledkem základního onemocnění.

Poruchy nervového systému

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

Méně časté: extrapyramidové poruchy.

Vzácné: konvulze, 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).

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: 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 s preexistující 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, má se zvážit případné vysazení paroxetinu.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: pocení.

Méně časté: kožní vyrážka, pruritus.

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné: artralgie, myalgie.

Epidemiologické studie - především ty, které byly provedeny u pacientů ve věku 50 let a výše - ukázaly zvýšení rizika fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika 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, menstruační poruchy (včetně menoragie, metroragie, amenorey, opožděné a nepravidelná 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.

Abstinenční symptomy pozorované po přerušení léčby paroxetinem

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

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

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

Hlášené byly závrať, 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, emoční nestabilita, podrážděnost a zrakové poruchy.

Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle lehké až středně těžké a odezní samy, u některých pacientů však mohou být i 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 hlášené z pediatrických klinických studií

Byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Zvýšení výskytu suicidálního jednání (včetně suicidálních pokusů a suicidálních myšlenek), sebepoškozující jednání a zvýšená hostilita. Suicidální myšlenky a suicidální pokusy byly pozorovány převážně v klinických studiích u dospívajících s diagnózou velké deprese. Projevy hostility se objevovaly převážně u dětí s obsedantně-kompulzivní poruchou, zvláště u dětí do 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.). 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

Symptomy a známky

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 byla hlášena horečka a mimovolní svalové kontrakce. Pacienti se obvykle uzdravili bez závažných

následků, a to i v případech, kdy užili jednotlivé dávky až do 2 000 mg. Vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky jako kóma nebo změny EKG, velmi vzácně s fatálními následky, 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 se skládá ze všeobecných opatření, která jsou platná pro léčbu předávkování jakýmkoliv 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 v neuronech mozku.

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 alfa1, alfa2 a beta-adrenergním 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 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 resorbce 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

Analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých s 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 s 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 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 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 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 pozorovány následující nežádoucí účinky (s frekvencí nejméně 2 % pacientů a s výskytem v poměru nejméně dvojnásobném ve srovnání s placebem): zvýšení výskytu suicidálního jednání (včetně suicidálních pokusů a suicidálních myšlenek), sebepoškozující jednání a projevy hostility. Suicidální myšlenky a suicidální pokusy byly pozorovány převážně v klinických studiích u dospívajících s diagnózou velké deprese. Projevy hostility 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, suicidálních myšlenek a suicidálních pokusů, nervozita, závrať, nauzea a bolest břicha (viz bod 4.4).

V pěti studiích paralelních skupin s dobou léčby od 8 týdnů do 8 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 obsažené v systémové 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 změnily.

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 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 jeden den.

Zvláštní populace

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, ale dosažené hodnoty nevybočují z rozmezí hodnot pozorovaných u zdravých dospělých subjektů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Prováděly se toxikologické studie na opicích (rhesus) a albinotických potkanech. U obou živočichů jsou metabolické procesy podobné jako u člověka. 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 šestkrát převyšujících doporučený rozsah klinického 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 i 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

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Monohydrát laktózy

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Magnesium-stearát

Potah tablety:

Oxid titaničitý (E171)

Hypromelóza (E464)

Makrogol 400

Polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a velikost balení

Potahované tablety Paroxetin Aurovitas jsou k dispozici v PVC/ /PVDC/Al blistrech.

Velikosti balení:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 a 250 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aurovitas, spol. s r.o.
Karlovarská 77/12
161 00 Praha 6
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/738/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 1. 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 8. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 3. 2024