

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Seroxat 20 mg
Seroxat 30 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg alebo 30 mg paroxetínu (vo forme hemihydrátu paroxetíniu-chloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Seroxat 20 mg: biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety na jednej strane s nápisom „SEROXAT 20“ alebo „20“ a na druhej strane s deliacou ryhou.
20 mg filmom obalená tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Seroxat 30 mg: modré oválne bikonvexné filmom obalené tablety na jednej strane s nápisom „SEROXAT 30“ alebo „30“ a na druhej strane s deliacou ryhou. Deliacá ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba

- Veľkej depresívnej epizódy a recidivujúcej depresívnej poruchy
- Obsedantno-kompulzívnej poruchy
- Panickej poruchy s agorafóbiou a bez nej
- Sociálnej úzkosti/Sociálnej fóbie
- Generalizovanej úzkostnej poruchy
- Posttraumatickej stresovej poruchy

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Veľká depresívna epizóda a recidivujúca depresívna porucha

Odporúčaná dávka je 20 mg denne. Zlepšenie stavu sa u pacientov začne zvyčajne už po prvom týždni liečby, ale môže sa stať zjavnejšie až od druhého týždňa liečby.

Tak ako pri všetkých antidepresívnych liekoch sa má dávkovanie prehodnotiť a podľa potreby upraviť počas 3 až 4 týždňov od začiatku liečby a potom, keď to bude považované za klinicky vhodné.

U niektorých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na 20 mg sa táto dávka môže podľa odpovede pacienta postupne zvyšovať o 10 mg prírastky až na maximálnych 50 mg denne.

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

Obsedantno-kompulzívna porucha (OCD)

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

Pacienti s OCD sa majú liečiť počas dostatočne dlhej doby, aby sa zaistilo, že u nich nepretrvávajú žiadne symptómy. Táto doba môže byť niekoľkomesačná alebo aj dlhšia (pozri časť 5.1).

Panická porucha

Odporúčaná dávka je 40 mg denne. Pacienti majú začať 10 mg/deň a táto dávka sa môže podľa odpovede pacienta postupne zvyšovať o 10 mg prírastky až na odporúčanú dávku. Nízka úvodná počiatková dávka sa odporúča preto, aby sa minimalizovalo potenciálne zhoršenie symptomatológie panického syndrómu, k čomu zvyčajne dochádza v skorých štádiách liečby tejto poruchy. V prípade, že po niekoľkých týždňoch na odporúčanej dávke bude pozorovaná nedostatočná odpoveď, pre niektorých pacientov môže byť prínosné postupné zvýšenie ich dávky až na maximálnych 60 mg/deň.

Pacienti s panickou poruchou sa majú liečiť počas dostatočne dlhej doby, aby sa zaistilo, že u nich nepretrvávajú žiadne symptómy. Táto doba môže byť niekoľkomesačná alebo aj dlhšia (pozri časť 5.1).

Sociálna úzkosť/sociálna fóbia

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

Generalizovaná úzkostná porucha

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

Posttraumatická stresová porucha

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

Symptómy z vysadenia pozorované po prerušení podávania paroxetínu

Náhlemu prerušeniu užívania sa musí zabrániť (pozri časti 4.4 a 4.8). Režim postupného znižovania dávky uplatnený v klinických štúdiách spočíval v znižovaní dennej dávky o 10 mg v týždenných intervaloch. Ak sa po znížení dávky alebo po prerušení liečby objavia neznesiteľné symptómy, môže sa zväziť pokračovanie v liečbe s predtým predpísanou dávkou. Následne môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale s pozvoľnejšou rýchlosťou.

Deti a dospelávajúci (7- až 17-roční)

Paroxetín sa nesmie používať na liečbu detí a dospelávajúcich, pretože kontrolované klinické štúdie zistili, že paroxetín sa spája so zvýšeným rizikom samovražedného správania a nepriateľstva. V týchto štúdiách okrem toho nebola dostatočne potvrdená účinnosť (pozri časti 4.4 a 4.8).

Deti mladšie ako 7 rokov

U detí mladších ako 7 rokov nebolo použitie paroxetínu skúmané. Paroxetín sa nemá používať, pretože v tejto vekovej skupine nebola bezpečnosť a účinnosť potvrdená.

Staršia populácia

U starších ľudí sa vyskytujú zvýšené plazmatické koncentrácie paroxetínu, dosiahnuté hodnoty však nepresahujú rozmedzie hodnôt pozorovaných v mladších vekových skupinách. Dávkovanie sa má začať počiatočnou dávkou pre dospelých. U niektorých pacientov môže byť zvyšovanie dávky užitočné, ale nemá sa presiahnuť maximálna dávka 40 mg denne.

Porucha funkcie obličiek/pečene

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene sa vyskytujú zvýšené plazmatické koncentrácie paroxetínu. Dávkovanie sa preto musí obmedziť na nižšie dávky.

Spôsob podávania

Odporúča sa podávať paroxetín jedenkrát denne ráno spolu s jedlom.

Tableta sa má radšej prehltnúť, ako žuvať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Paroxetín je kontraindikovaný v kombinácii s inhibítormi monoaminoxidázy (MAO).

Vo výnimočných prípadoch, za predpokladu, že sú prostriedky na dôkladné pozorovanie príznakov sérotonínového syndrómu a monitorovanie krvného tlaku (pozri časť 4.5), môže byť v kombinácii s paroxetínom podaný linezolid (antibiotikum, ktoré je reverzibilným neselektívnym MAO).

Liečba paroxetínom sa môže začať:

- po dvoch týždňoch po ukončení podávania ireverzibilného MAO, alebo
- najmenej 24 hodín po prerušení podávania reverzibilného MAO (napr. moklobemidu, linezolidu, metyltiónium-chloridu (metylénová modrá; predoperačné vizualizačné činidlo, ktoré je reverzibilným neselektívnym MAO)).

Medzi prerušením liečby paroxetínom a začatím liečby akýmkoľvek MAO musí uplynúť najmenej jeden týždeň.

Paroxetín je kontraindikovaný v kombinácii s tioridazínom alebo s pimozidom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba paroxetínom sa má začať opatrne až po dvoch týždňoch po ukončení liečby ireverzibilným MAO alebo po 24 hodinách po ukončení liečby reverzibilným inhibítorom MAO. Dávky paroxetínu sa majú postupne zvyšovať až dovtedy, kým sa nedosiahne optimálna odpoveď (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pediatrická populácia

Paroxetín sa nesmie používať na liečbu detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Správanie spojené so samovraždou (pokús o samovraždu a samovražedné myšlienky) a nepriateľstvo (hlavne agresia, nepriateľské správanie a hnev) boli v klinických štúdiách pozorované častejšie u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami v porovnaní s deťmi a dospievajúcimi liečenými placebom. Ak sa na základe klinickej potreby napriek tomu prijme rozhodnutie pre liečbu, pacient má byť pozorne sledovaný kvôli vzniku samovražedných symptómov. Okrem toho chýbajú údaje o dlhodobej bezpečnosti u detí a dospievajúcich týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo zhoršenie klinického stavu

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti súvisiace so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí prejaviť počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo sledovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Iné psychiatrické stavy, na liečbu ktorých bol paroxetín predpísaný, môžu byť tiež spojené so zvýšeným rizikom suicidálneho správania. Okrem toho, tieto stavy môžu byť spojené s veľkou depresívnou poruchou. Rovnaké opatrenia dodržiavané pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou majú byť dodržiavané aj pri liečbe pacientov s inými psychiatrickými poruchami.

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

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

Pacientov, obzvlášť tých s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo samovražedných myšlienok a neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Použitie paroxetínu bolo spojené s rozvojom akatízie, ktorá je charakterizovaná vnútorným pocitom nepokoja a psychomotorickou agitovanosťou ako je neschopnosť sedieť alebo stáť pokojne zvyčajne spojené so subjektívnou tiesňou. Akatízia sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytuje počas prvých niekoľkých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých dôjde k týmto symptómom, môže byť zvyšovanie dávky škodlivé.

Sérotonínový syndróm/malígny neuroleptický syndróm

V zriedkavých prípadoch sa môže v súvislosti s liečbou paroxetínom vyskytnúť rozvoj sérotonínového syndrómu alebo príznakov podobných malígnemu neuroleptickému syndrómu, najmä ak sa podáva v kombinácii s ďalšími sérotonínergickými a/alebo neuroleptickými liekmi. Vzhľadom na to, že tieto syndrómy môžu viesť k potenciálne život ohrozujúcim stavom, liečba paroxetínom sa musí prerušiť, ak sa takéto príznaky (charakterizované skupinou symptómov ako sú hypertermia, rigidita, myoklónia, autonómna nestabilita s možnými rýchlymi výkyvmi známok života, zmeny v duševnom stave zahŕňajúce zmätenosť, podráždenosť, extrémnu agitovanosť s progresom do delíria a kómy) vyskytnú a musí sa začať podporná symptomatická liečba. Paroxetín sa nesmie používať v kombinácii s prekurzormi sérotonínu (ako je L-tryptofán, oxitriptan) z dôvodu rizika sérotonínového syndrómu. (Pozri časti 4.3 a 4.5).

Mánia

Tak ako pri všetkých antidepresívach sa paroxetín musí používať opatrne u pacientov s mániou v anamnéze. Podávanie paroxetínu sa musí prerušiť u akéhokoľvek pacienta, u ktorého sa začne manická fáza.

Porucha funkcie obličiek/pečene

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Diabetes

U pacientov s diabetom môže liečba SSRI ovplyvniť kompenzáciu diabetu. Je možné, že bude potrebné upraviť dávkovanie inzulínu a/alebo perorálnych hypoglykemík. Okrem toho, štúdie

poukazujú na zvýšené hladiny glukózy v krvi, ktoré sa môžu vyskytnúť pri súbežnom podávaní paroxetínu a pravastatínu (pozri časť 4.5).

Epilepsia

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

Záchvaty

Celkový výskyt záchvatov je u pacientov liečených paroxetínom menej ako 0,1 %. Podávanie lieku sa musí prerušiť, ak u akéhokoľvek pacienta nastane záchvat.

Elektrokonvulzívna liečba (ECT)

Existuje málo klinických skúseností so súčasným podávaním paroxetínu s ECT.

Glaukóm

Tak ako pri ostatných SSRI, paroxetín môže zriedkavo spôsobiť mydriázu, preto sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s glaukómom so zatvoreným uhlom alebo s glaukómom v anamnéze.

Ochorenia srdca

U pacientov s ochoreniami srdca sa majú dodržiavať zvyčajné opatrenia.

Predĺženie QT

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predĺženia QT intervalu.

Paroxetín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s (rodinnou) anamnézou predĺženia QT intervalu, súbežne užívajúcich antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré by mohli potenciálne predlžovať QT interval, s relevantnými ochoreniami srdca, ako zlyhanie srdca, ischemická choroba srdca, srdcová blokáda alebo ventrikulárne arytmie, bradykardia, a s hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou (pozri časti 4.3 a 4.5).

Hyponatrémia

Hyponatrémia bola hlásená zriedkavo, najmä u starších ľudí. Opatrnosť je potrebná aj u pacientov vystavených riziku hyponatrémie, napr. z dôvodu súčasne podávaných liekov a cirhózy. Hyponatrémia zvyčajne vymizne po prerušení liečby paroxetínom.

Krvácanie

Pri SSRI boli hlásené prípady krvácania do kože ako je ekchymóza a purpura. Hlásené boli ďalšie prejavy krvácania napr. gastrointestinálne a gynekologické krvácanie. Staršie osoby môžu byť vystavené zvýšenému riziku prípadov krvácania, ktoré nesúvisia s menštruáciou.

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

Opatrnosť sa odporúča u pacientov užívajúcich SSRI súbežne s perorálnymi antikoagulanciami, s liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek, alebo s ďalšími liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania (napr. s atypickými antipsychotikami ako je klozapín, fenotiazíny, väčšina TCA, kyselina acetylsalicylová, NSAID, inhibítory COX-2), ako aj u pacientov, ktorí majú v anamnéze poruchy krvácania alebo stavy, ktoré ich môžu predisponovať ku krvácaniu (pozri časť 4.8).

Interakcia s tamoxifénom

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

Symptómy z vysadenia pozorované po prerušení liečby paroxetínom

Symptómy z vysadenia sú po prerušení liečby časté, najmä ak je prerušenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa nežiaduce účinky po ukončení liečby vyskytli u 30 % pacientov liečených paroxetínom oproti 20 % pacientov liečených placebom. Výskyt abstinenčných symptómov nie je rovnaký ako u lieku, ktorý vytvára návyk alebo závislosť.

Riziko symptómov z vysadenia môže závisieť od niekoľkých faktorov vrátane dĺžky trvania a dávky použitej v liečbe a rýchlosti znižovania dávky.

Hlásené boli závrat, zmyslové poruchy (vrátane parestézie, pocitov elektrických šokov a tinitu), poruchy spánku (vrátane intenzívnych snov), agitovanosť alebo úzkosť, nauzea, tremor, zmätenosť, potenie, bolesť hlavy, hnačka, palpácie, emocionálna nestabilita, podráždenosť a zrakové poruchy. Tieto symptómy sú zvyčajne miernej až stredne ťažkej intenzity; u niektorých pacientov však môžu byť ťažké. Zvyčajne sa vyskytnú počas prvých niekoľkých dní po prerušení liečby, ale takéto symptómy boli veľmi zriedkavo hlásené u pacientov, ktorí dávku vynechali nevedomky. Tieto symptómy sú zvyčajne prechodné a zvyčajne sa vyriešia do dvoch týždňov, aj keď u niektorých jedincov môžu trvať dlhšie (dva – tri mesiace a viac). Z tohto dôvodu sa pri ukončovaní liečby odporúča, aby sa dávka paroxetínu znižovala postupne počas doby niekoľkých týždňov alebo mesiacov podľa potrieb pacienta (pozri časť 4.2).

Sexuálna dysfunkcia

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

Sodík

Každá tableta paroxetínu obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Sérotonínergické lieky

Tak ako pri ostatných SSRI, súbežné podávanie so sérotonínergickými liekmi môže viesť k výskytu účinkov súvisiacich s 5-HT (sérotonínový syndróm: pozri časť 4.4). Opatrnosť a pozornejšie klinické sledovanie sa odporúča vtedy, ak sú sérotonínergické lieky (ako je L-tryptofán, triptány, tramadol, linezolid, metyltiónium-chlorid (metylénová modrá), SSRI, lítium, petidín, buprenorfin a prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný – *Hypericum perforatum*) kombinované s paroxetínom. Opatrnosť sa tiež odporúča s fentanylom používaným v celkovej anestézii alebo v liečbe chronickej bolesti. Súbežné použitie paroxetínu a IMAO je kontraindikované kvôli riziku sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.3).

Pimozid

V štúdií, v ktorej sa súbežne podávala jednotlivá nízka dávka pimozidu (2 mg) so 60 mg paroxetínu, sa preukázali v priemere 2,5-krát zvýšené hladiny pimozidu. Aj keď mechanizmus tejto interakcie nie je v súčasnosti známy, kvôli úzkemu terapeutickému indexu pimozidu a jeho známej schopnosti predĺžiť QT interval, je súbežné podávanie pimozidu a paroxetínu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Lieky predlžujúce QT interval

Riziko predĺženia QTc (corrected QT, korigovaný QT) a/alebo ventrikulárnych arytmií (napr. TdP, *torsade de pointes*) môže byť vyššie pri súbežnom podávaní iných liekov, ktoré predlžujú QTc interval (napr. niektoré antipsychotiká) (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie tioridazínu a paroxetínu je kontraindikované, pretože ako pri iných liekoch, ktoré inhibujú pečeneňový enzým CYP450 2D6, paroxetín môže zvyšovať hladiny tioridazínu v plazme, čo môže predĺžiť QT interval (pozri časť 4.3).

Enzýmy metabolizujúce lieky

Metabolizmus a farmakokinetiku paroxetínu môže ovplyvniť indukcia alebo inhibícia enzýmov metabolizujúcich lieky.

Keď sa paroxetín má podávať súbežne so známym inhibítorom enzýmov metabolizujúcich lieky, musí sa zväziť používanie nižších dávok.

Keď sa má liek podávať súbežne so známymi induktormi enzýmov metabolizujúcich lieky (napr. karbamazepínom, rifampicínom, fenobarbitalom, fenytoínom) alebo s fosamprenavirom/ritonavírom nie je potrebná žiadna úprava úvodného dávkovania. Akákoľvek úprava dávkovania paroxetínu (buď po nasadení, alebo po vysadení induktora enzýmov) sa má riadiť klinickým účinkom (znášateľnosť a účinnosť).

Neuromuskulárne blokátory

SSRI môžu znižovať aktivitu cholinesterázy v plazme a viesť k predĺženiu neuromuskulárnej blokády vyvolanej mivakúriom a suxametoníom.

Fosamprenavir/ritonavir

Súbežné podávanie fosamprenaviru/ritonaviru 700/100 mg dvakrát denne a paroxetínu 20 mg jedenkrát denne zdravým dobrovoľníkom počas 10 dní významne znížilo plazmatické hladiny paroxetínu približne o 55 %. Plazmatické hladiny fosamprenaviru/ritonaviru boli počas súbežného podávania paroxetínu podobné referenčným hodnotám iných štúdií, čo svedčí o tom, že paroxetín nemal významný vplyv na metabolizmus fosamprenaviru/ritonaviru. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch dlhodobého súbežného podávania paroxetínu a fosamprenaviru/ritonaviru presahujúceho 10 dní.

Procyklidín

Každodenné podávanie paroxetínu významne zvyšuje plazmatické hladiny procyklidínu. Pokiaľ sa spozorujú anticholinergické účinky, dávka procyklidínu sa musí znížiť.

Antikonvulzíva: karbamazepín, fenytoín, valproát sodný

Nezdá sa, že by súbežné podávanie malo nejaký účinok na farmakokinetický/dynamický profil u epileptických pacientov.

Inhibičný potenciál paroxetínu voči CYP2D6

Tak ako ostatné antidepresíva, vrátane ostatných SSRI, paroxetín inhibuje pečeňový enzým CYP2D6 cytochrómu P450. Inhibícia CYP2D6 môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované týmto enzýmom. Patria medzi ne niektoré tricyklické antidepresíva (napr. klomipramín, nortriptylín a dezipramín), fenotiazínové neuroleptiká (napr. perfenazín a tioridazín, pozri časť 4.3 a odsek „Lieky predlžujúce QT interval“ v časti 4.5 vyššie), risperidón, atomoxetín, niektoré antiarytmiká typu 1c (napr. propafenón a flekainid) a metoprolol. Neodporúča sa používať paroxetín v kombinácii s metoprololom, keď sa podáva pri srdcovej nedostatočnosti, a to z dôvodu jeho úzkeho terapeutického indexu pri tejto indikácii.

V literatúre sa udáva farmakokinetická interakcia medzi inhibítormi CYP2D6 a tamoxifénom, pri ktorej sa preukázalo 65 – 75 % zníženie plazmatických hladín jednej z účinnejších foriem tamoxifénu, t.j. endoxifénu. V niektorých štúdiách bola pri súbežnom použití niektorých antidepresív typu SSRI hlásená znížená účinnosť tamoxifénu. Keďže nie je možné vylúčiť znížený účinok tamoxifénu, súbežnému podávaniu so silnými inhibítormi CYP2D6 (vrátane paroxetínu) sa má vždy, pokiaľ je to možné, vyhnúť (pozri časť 4.4).

Alkohol

Tak ako pri ostatných psychotropných liekoch sa pacienti musia upozorniť na to, aby sa počas užívania paroxetínu vyhli konzumácii alkoholu.

Perorálne antikoagulanciá

Môže sa vyskytnúť farmakodynamická interakcia medzi paroxetínom a perorálnymi antikoagulanciami. Súbežné použitie paroxetínu a perorálnych antikoagulancií môže viesť k zvýšenej antikoagulačnej aktivite a riziku krvácania. Paroxetín sa preto musí používať opatrne u pacientov, ktorí sú liečení perorálnymi antikoagulanciami (pozri časť 4.4).

NSAID a kyselina acetylsalicylová a ďalšie antikoagulačné lieky

Medzi paroxetínom a NSAIDs/kyselinou acetylsalicylovou sa môže vyskytnúť farmakodynamická interakcia. Súbežné použitie paroxetínu a NSAIDs/kyseliny acetylsalicylovej môže viesť k zvýšenému riziku krvácania (pozri časť 4.4).

Opatrnosť sa odporúča u pacientov užívajúcich SSRI súbežne s perorálnymi antikoagulanciami, s liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek, alebo s ďalšími liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania (napr. s atypickými antipsychotikami ako je klozapín, fenotiazíny, väčšina TCA, kyselina acetylsalicylová, NSAID, inhibítory COX-2), ako aj u pacientov, ktorí majú v anamnéze poruchy krvácania alebo stavy, ktoré ich môžu predisponovať ku krvácaniu.

Pravastatín

V štúdiách bola pozorovaná interakcia medzi paroxetínom a pravastatínom, čo poukazuje, že súčasné podávanie paroxetínu a pravastatínu môže viesť k zvýšeným hladinám glukózy v krvi. U pacientov s ochorením diabetes mellitus, ktorí užívajú obidva, paroxetín aj pravastatín, sa môže vyžadovať úprava dávkovania perorálnych hypoglykemík a/alebo inzulínu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Niektoré epidemiologické štúdie poukazujú v súvislosti s používaním paroxetínu počas prvého trimestra na zvýšené riziko vrodených defektov, najmä kardiovaskulárnych (napr. defekt komorovej a predsieňovej priehradky). Mechanizmus nie je známy. Tieto údaje naznačujú, že riziko kardiovaskulárneho defektu u dieťaťa po expozícii matky paroxetínom je menšie ako 2/100 – pre porovnanie, v celkovej populácii je výskyt takýchto defektov približne 1/100.

Paroxetín má byť užívaný počas gravidity len v nevyhnutných prípadoch. Ošetrojúci lekár má zvážiť možnosť alternatívnej liečby u tehotných žien alebo u žien, ktoré plánujú otehotnieť. Náhlemu ukončeniu liečby počas gravidity sa má zabrániť (pozri časť 4.2).

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

Novorodenci sa musia pozorovať, ak ich matky pokračovali v užívaní paroxetínu v neskorších štádiách gravidity, hlavne v treťom trimestri.

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

Epidemiologické údaje naznačovali, že použitie SSRI počas tehotenstva, najmä počas pokročilého tehotenstva, môže zvýšiť riziko vzniku perzistujúcej pľúcnej hypertenzie novorodencov (PPHN). Pozorované riziko bolo približne päť prípadov na 1 000 tehotenstiev. V bežnej populácii sa vyskytuje jeden až dva prípady PPHN na 1 000 tehotenstiev.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ale nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Malé množstvá paroxetínu sa vylučujú do materského mlieka. V publikovaných štúdiách boli sérové koncentrácie u dojčených detí nezistiteľné (< 2 nanogramy/ml) alebo veľmi nízke (< 4 nanogramy/ml) a u týchto dojčiat neboli pozorované žiadne známky účinkov lieku. Vzhľadom na to, že sa nepredpokladá výskyt účinkov, dojčenie sa môže zväziť.

Fertilita

Údaje získané v štúdiách na zvieratách preukázali, že paroxetín môže ovplyvniť kvalitu spermií (pozri časť 5.3). Údaje získané z ľudského materiálu *in vitro* môžu naznačovať určitý vplyv na kvalitu spermií, ale hlásenia prípadov u ľudí užívajúcich niektoré SSRI (vrátane paroxetínu) preukázali, že vplyv na kvalitu spermií je zrejme reverzibilný. Vplyv na ľudskú fertilitu nebol doteraz pozorovaný.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Klinické skúsenosti ukázali, že liečba paroxetínom nie je spojená s ovplyvnením kognitívnej alebo psychomotorickej funkcie. Tak ako pri všetkých liekoch pôsobiacich na psychiku však pacienti musia byť obozretní, pokiaľ ide o ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Aj keď paroxetín nezvyšuje účinky alkoholu na mentálne a motorické zručnosti, súbežné užívanie paroxetínu a alkoholu sa neodporúča.

4.8 Nežiaduce účinky

S pokračujúcou liečbou sa môže intenzita a frekvencia niektorých z nižšie uvedených nežiaducich reakcií na liek znižovať a zvyčajne nevedú k ukončeniu liečby. Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: abnormálne krvácanie, predovšetkým do kože a slizníc (vrátane ekchymózy a gynekologického krvácania), leukopénia.

Veľmi zriedkavé: trombocytopénia.

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: závažné a potenciálne fatálne alergické reakcie (vrátane anafylaktoidných reakcií a angioedému).

Poruchy endokrinného systému

Veľmi zriedkavé: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: zvýšené hladiny cholesterolu, znížená chuť do jedla.

Menej časté: zmena kontroly glykémie hlásená u pacientov s diabetom (pozri časť 4.4).

Zriedkavé: hyponatrémia.

Hyponatrémia bola hlásená predovšetkým u starších pacientov a niekedy je dôsledkom syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

Psychické poruchy

Časté: somnolencia, insomnia, agitovanosť, abnormálne sny (vrátane nočných môt).

Menej časté: zmätenosť, halucinácie.

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

Neznáme: myšlienky na samovraždu, samovraždné správanie, agresivita, bruxizmus.

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

Po uvedení lieku na trh sa pozorovali prípady agresivity.

Tieto symptómy môžu byť aj dôsledkom základného ochorenia.

Poruchy nervového systému

Časté: závraty, tremor, bolesť hlavy, zhoršená koncentrácia.

Menej časté: extrapyramídové poruchy.

Zriedkavé: kŕče, syndróm nepokojných nôh (SNN).

Veľmi zriedkavé: sérotonínový syndróm (symptómy môžu zahŕňať agitovanosť, zmätenosť, diaforézu, halucinácie, hyperreflexiu, myoklóniu, chvenie, tachykardiu a tremor).

Hlásenia o extrapyramídovej poruche zahŕňajúcej orofaciálnu dystóniu boli získané od pacientov niekedy so základnými pohybovými poruchami alebo u tých, ktorí používali neuroleptický liek.

Poruchy oka

Časté: rozmazané videnie.

Menej časté: mydriáza (pozri časť 4.4).

Veľmi zriedkavé: akútne glaukóm.

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: tinitus.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: sínusová tachykardia.

Zriedkavé: bradykardia.

Poruchy ciev

Menej časté: prechodné zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku, posturálna hypotenzia.

Po liečbe paroxetínom bolo hlásené prechodné zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku, zvyčajne u pacientov, u ktorých už existovala hypertenzia alebo úzkosť.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: zívanie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea.

Časté: zápcha, hnačka, vracanie, sucho v ústach.

Veľmi zriedkavé: gastrointestinálne krvácanie.

Neznáme: mikroskopická kolitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: vzostup hladiny pečeňových enzýmov.

Veľmi zriedkavé: poruchy pečene (ako je hepatitída, niekedy spojená so žltackou a/alebo zlyhaním pečene).

Hlásený bol vzostup hladiny pečeňových enzýmov. Veľmi zriedkavo boli získané aj postmarketingové hlásenia o poruchách pečene (ako je hepatitída, niekedy spojená so žltackou a/alebo zlyhaním pečene).

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: potenie.

Menej časté: ekzantém, pruritus.

Veľmi zriedkavé: závažné nežiaduce reakcie na koži (zahŕňajúce multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu), urtikária, fotosenzitívne reakcie.

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: zadržiavanie moču, inkontinencia moču.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Veľmi časté: sexuálna dysfunkcia.

Zriedkavé: hyperprolaktinémia/galaktorea, poruchy menštruácie (vrátane menorágie, metrorágie, amenorey, oneskorená menštruácia a nepravidelná menštruácia).

Veľmi zriedkavé: priapizmus.

Neznáme: popôrodné krvácanie*

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: artralgia, myalgia.

Epidemiologické štúdie, vykonané hlavne u pacientov vo veku 50 rokov a starších, potvrdzujú zvýšené riziko fraktúr kostí u pacientov liečených SSRI a TCA. Mechanizmus vedúci k tomuto riziku nie je známy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, prírastok telesnej hmotnosti.

Veľmi zriedkavé: periférny edém.

Symptómy z vysadenia pozorované po ukončení liečby paroxetínom

Časté: závrat, zmyslové poruchy, poruchy spánku, úzkosť, bolesť hlavy.

Menej časté: agitovanosť, nauzea, tremor, zmätenosť, potenie, emocionálna nestabilita, zrakové poruchy, palpitácie, hnačka, podráždenosť.

Ukončenie podávania paroxetínu (najmä ak je náhle) často vedie k symptómom z vysadenia. Hlásené boli závrat, zmyslové poruchy (vrátane parestézie, pocitov elektrických šokov a tinitu), poruchy spánku (vrátane intenzívnych snov), agitovanosť alebo úzkosť, nauzea, tremor, zmätenosť, potenie, bolesť hlavy, hnačka, palpitácie, emocionálna nestabilita, podráždenosť a zrakové poruchy.

Tieto symptómy sú zvyčajne miernej až stredne ťažkej intenzity a prechodné, ale u niektorých pacientov môžu byť ťažké a/alebo dlhodobo trvajúce. Z tohto dôvodu sa odporúča postupné znižovanie dávky, ak liečba paroxetínom už nie je potrebná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Nežiaduce účinky získané z pediatrických klinických skúšaní

Boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky:

Zvýšená miera správania spojeného so samovraždou (zahŕňajúceho pokusy o samovraždu a samovražedné myšlienky), sebapoškodzujúce správanie a zvýšená miera nepriateľstva.

Samovražedné myšlienky a pokusy o samovraždy boli pozorované hlavne v klinických skúšaníach u dospievajúcich s veľkou depresívnou poruchou. Zvýšená miera nepriateľstva sa vyskytovala hlavne u detí s obsedantno-kompulzívnou poruchou a najmä u mladších detí vo veku do 12 rokov.

Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované: znížená chuť do jedla, tremor, potenie, hyperkinéza, agitovanosť, emocionálna labilita (vrátane plaču a zmien nálady), nežiaduce účinky spojené s krvácaním, predovšetkým kože a slizníc.

Účinky, ktoré sa pozorovali po ukončení/znižovaní dávky paroxetínu sú: emocionálna labilita (vrátane plaču a zmien nálady, sebapoškodzovania, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu), nervozita, závrat, nauzea a bolesť brucha (pozri časť 4.4).

Pozri časť 5.1 pre viac informácií o pediatrických klinických skúšaníach.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy a príznaky

Z dostupných informácií o predávkovaní paroxetínom je zrejme jeho široké rozmedzie bezpečnosti.

Skúsenosti s predávkovaním paroxetínom ukázali, že okrem symptómov uvedených v časti 4.8, boli hlásené horúčka a mimovoľné svalové kontrakcie. Pacienti sa zvyčajne uzdravili bez závažných následkov, a to aj v prípadoch, keď užili samostatné dávky až do 2 000 mg. Zriedkavo boli hlásené nežiaduce udalosti ako kóma alebo zmeny v EKG a veľmi zriedkavo skončili fatálne, zvyčajne vtedy, keď bol paroxetín užitý spolu s ďalšími psychotropnými liekmi, s alkoholom alebo bez neho.

Liečba

Špecifické antidotum nie je známe.

Liečba má pozostávať zo všeobecných opatrení, ktoré sa dodržiavajú v liečbe predávkovania akýmkoľvek antidepresívom. Možno zvážiť podanie 20 – 30 g aktívneho uhlia, ak je možné, v priebehu niekoľkých hodín po predávkovaní, aby sa znížila absorpcia paroxetínu. Indikovaná je podporná starostlivosť s častým monitorovaním známkov života a pozorným sledovaním. Starostlivosť o pacienta má byť podľa klinického stavu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresíva – selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, ATC kód: N06AB05

Mechanizmus účinku

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

Paroxetín nie je chemicky príbuzný s tricyklickými alebo tetracyklickými antidepresívami, ani s inými dostupnými antidepresívami. Paroxetín má nízku afinitu k muskarínovým cholinérgickým receptorom a štúdie na zvieratách zistili iba slabé anticholinérgické vlastnosti.

V zhode s týmto selektívnym účinkom štúdie uskutočňované *in vitro* ukazujú, že paroxetín má na rozdiel od tricyklických antidepresív nízku afinitu k alfa1-, alfa 2- a beta-adrenergickým receptorom a ďalej k dopamínovým (D2), rôznym 5-HT1, 5-HT2 a histamínovým (H1) receptorom. Tomu, že neexistujú interakcie s postsynaptickými receptormi *in vitro*, zodpovedajú i výsledky štúdií *in vivo*, pri ktorých nedochádza k útlmu CNS ani k hypotenzívnemu účinku.

Farmakodynamické účinky

Paroxetín neovplyvňuje psychomotorické funkcie a nepotenciuje depresívny účinok alkoholu.

Tak ako pri ostatných selektívnych inhibítoroch spätného vychytávania 5-HT, paroxetín spôsobuje príznaky nadmernej stimulácie 5-HT receptorov, keď sa podá zvieratám, ktorým boli predtým podané inhibítory monoaminoxidázy (MAO) alebo tryptofán.

Behaviorálne a EEG štúdie naznačujú, že paroxetín má v dávke, ktorá zvyčajne prevyšuje dávky potrebné pre inhibíciu spätného vychytávania 5-HT, slabý stimulačný účinok. Stimulácia nie je amfetamínovej povahy. Na základe štúdií na zvieratách sa preukázalo, že kardiovaskulárny systém znáša paroxetín dobre. Paroxetín nevyvoláva po podaní zdravým dobrovoľníkom žiadne klinicky významné zmeny krvného tlaku, tepovej frekvencie ani EKG.

Štúdie svedčia o tom, že paroxetín má na rozdiel od antidepresív, ktoré inhibujú spätné vychytávanie noradrenalínu, omnoho menšiu tendenciu inhibovať antihypertenzívne účinky guanetidínu.

V liečbe depresívnych porúch je účinnosť paroxetínu porovnateľná so štandardnými antidepresívami.

Existujú určité dôkazy o tom, že paroxetín môže byť terapeuticky úspešný i u pacientov, ktorí na liečbu štandardnými antidepresívami nereagujú.

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

Analýza samovražedného správania u dospelých

Analýza placebom kontrolovaných skúšaní u dospelých s psychiatrickými poruchami špecificky zameraná na paroxetín ukázala zvýšenie výskytu samovražedného správania u mladých dospelých (vo veku 18 – 24 rokov) liečených paroxetínom oproti liečbe placebom (2,19 % oproti 0,92 %). V starších vekových skupinách nebolo takéto zvýšenie pozorované. U dospelých s veľkou depresívnou poruchou (všetkých vekových skupín) došlo k zvýšeniu výskytu samovražedného správania u pacientov liečených paroxetínom oproti liečbe placebom (0,32 % oproti 0,05 %); vo všetkých prípadoch sa jednalo o pokusy o samovraždu. U pacientov liečených paroxetínom sa však väčšina týchto pokusov o samovraždu (8 z 11) vyskytla u mladších dospelých (pozri časť 4.4).

Odpoveď na dávku

V štúdiách fixnej dávky je krivka odpovede na dávku plochá, čo svedčí o tom, že neexistuje výhoda týkajúca sa účinnosti pre používanie vyšších ako odporúčaných dávok. Existujú však niektoré klinické údaje, ktoré svedčia o tom, že pre niektorých pacientov môže byť prínosná titrácia dávky smerom nahor.

Dlhodobá účinnosť

Dlhodobá účinnosť paroxetínu pri liečbe depresie bola preukázaná v 52-týždňovej štúdiu udržiavacej dávky s koncepciou prevencie relapsu: relaps malo 12 % pacientov užívajúcich paroxetín (20 – 40 mg denne) oproti 28 % pacientov na placebe.

Dlhodobá účinnosť paroxetínu v liečbe obsedantno-kompulzívnej poruchy bola preskúmaná v troch 24-týždňových štúdiách udržiavacej dávky s koncepciou prevencie relapsu. Jedna z troch štúdií dosiahla významný rozdiel v podiele jedincov s relapsom medzi paroxetínom (38 %) oproti placebu (59 %).

Dlhodobá účinnosť paroxetínu v liečbe panickej poruchy bola preukázaná v 24-týždňovej štúdiu udržiavacej dávky s koncepciou prevencie relapsu: relaps malo 5 % pacientov užívajúcich paroxetín (10 – 40 mg denne) oproti 30 % pacientov na placebe. Táto bola podporená 36-týždňovou štúdiou udržiavacej dávky.

Dlhodobá účinnosť paroxetínu v liečbe sociálnej úzkosti a generalizovanej úzkostnej poruchy a posttraumatickej stresovej poruchy nebola dostatočne preukázaná.

Nežiaduce účinky získané z pediatrických klinických skúšaní

V krátkodobých (do 10 – 12 týždňov) pediatrických klinických skúšaní u detí a dospievajúcich boli u pacientov liečených paroxetínom pozorované nasledujúce nežiaduce udalosti s frekvenciou najmenej u 2 % pacientov a výskytom v pomere najmenej dvojnásobnom voči placebu: zvýšená miera správania spojeného so samovraždou (zahŕňajúceho pokusy o samovraždu a samovražedné myšlienky), sebaškodujúce správanie a zvýšená miera nepriateľstva. Samovražedné myšlienky a pokusy

o samovraždy boli pozorované hlavne v klinických skúšaníach u dospievajúcich s depresívnou poruchou. Zvýšená miera nepriateľstva sa vyskytovala hlavne u detí s obsedantno-kompulzívnou poruchou a najmä u mladších detí vo veku do 12 rokov. Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré boli častejšie pozorované v skupine užívajúcej paroxetín ako v skupine s placebom, boli znížená chuť do jedla, tremor, potenie, hyperkinéza, agitovanosť, emocionálna labilita (vrátane plaču a zmien nálady).

V štúdiách s režimom postupného znižovania dávky boli počas fázy znižovania dávky alebo po prerušení podávania paroxetínu hlásené nasledujúce symptómy s frekvenciou najmenej u 2 % pacientov a výskytom v pomere najmenej dvojnásobnom voči placebo: emocionálna labilita (vrátane plaču, zmien nálady, sebapoškodzovania, samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu), nervozita, závrat, nauzea a bolesť brucha (pozri časť 4.4).

V piatich štúdiách s paralelným usporiadaním skupín, s trvaním liečby osem týždňov až osem mesiacov, boli u pacientov liečených paroxetínom pozorované nežiaduce účinky spojené s krvácaním predovšetkým kože a slizníc, s frekvenciou 1,74 % v porovnaní s 0,74 % pozorovanými u pacientov, ktorí dostávali placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Paroxetín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva a podlieha first-pass metabolizmu. V dôsledku first-pass metabolizmu je množstvo paroxetínu dostupné v systémovej cirkulácii menšie ako množstvo, ktoré sa vstrebe z gastrointestinálneho traktu. Dochádza k čiastočnej saturácii first-pass účinku a k zníženému plazmatickému klírensu, pretože množstvo látky v tele sa zvýši pri vyšších jednorazových dávkach alebo po podaní opakovanej dávky. To má za následok disproporčné zvýšenia plazmatických koncentrácií paroxetínu, a z tohto dôvodu nie sú farmakokinetické parametre konštantné, čo vedie k nelineárnej kinetike. Nelinearita je však zvyčajne malá a obmedzuje sa na tých jedincov, ktorí dosiahnu nízke plazmatické hladiny pri nízkych dávkach.

Systémové hladiny v ustálenom stave sa dosiahnu po 7 až 14 dňoch od začatia liečby u prípravkov s okamžitým alebo kontrolovaným uvoľňovaním a nezdá sa, že by sa farmakokinetické parametre počas dlhodobej liečby zmenili.

Distribúcia

Paroxetín je v rozsiahlej miere distribuovaný do tkanív a farmakokinetické výpočty svedčia o tom, že v plazme zostáva len 1 % celkového množstva paroxetínu.

Pri terapeutických koncentráciách sa asi 95 % prítomného paroxetínu viaže na proteíny.

Plazmatické koncentrácie paroxetínu nekorelujú s klinickým účinkom (nežiaduce účinky a účinnosť).

Biotransformácia

Hlavnými metabolitmi paroxetínu sú polárne a konjugované produkty oxidácie a metylácie, ktoré sú ľahko vylučované. Vzhľadom na ich relatívnu farmakologickú neúčinnosť, nie je veľmi pravdepodobné, že by prispievali k terapeutickému účinku paroxetínu.

Metabolizmus neovplyvňuje selektívny účinok paroxetínu na spätné vychytávanie 5-HT v neurónoch.

Eliminácia

Asi 64 % podanej dávky paroxetínu sa vylučuje močom vo forme metabolitov, v nezmenenej forme sa zvyčajne vylúči menej ako 2 %. Približne 36 % podanej dávky sa vylučuje stolicou, pravdepodobne prostredníctvom žlče, z toho menej ako 1 % pripadá na nemetabolizovaný paroxetín. Paroxetín sa teda vylučuje prevažne vo forme metabolitov.

Vylučovanie metabolitov je dvojfázové. Primárne je výsledkom first-pass metabolizmu a sekundárne je ovplyvnené systémovou elimináciou paroxetínu.

Polčas vylučovania je premenlivý, zvyčajne býva asi jeden deň.

Osobitné skupiny pacientov

Staršia populácia a porucha funkcie obličiek/pečene

U starších ľudí a u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo u jedincov s poruchou funkcie pečene dochádza k zvýšeniu plazmatických koncentrácií paroxetínu, ale dosiahnuté hodnoty nevybočujú z rozmedzia hodnôt pozorovaných u zdravých dospelých jedincov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Uskutočnili sa toxikologické štúdie na opiciach (résus) a bielych potkanoch. U oboch sú metabolické procesy podobné ako u ľudí. Podľa očakávaní bola po podávaní paroxetínu u potkanov, podobne ako po podávaní ostatných lipofilných aminorov vrátane tricyklických antidepresív, zistená fosfolipidóza. Fosfolipidóza sa nezistila v štúdiách na primátoch ani pri podávaní paroxetínu počas až jedného roka v dávkach šesťnásobne prevyšujúcich odporúčané klinicky účinné dávkovanie.

Karcinogenéza: Paroxetín nepreukazoval v dvojročných štúdiách na myšiach a potkanoch žiadny karcinogénny účinok.

Genotoxicita: V celom rade testov *in vitro* ani *in vivo* sa nezistila genotoxicita.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch preukázali, že paroxetín ovplyvňuje fertilitu samcov a samic znížením indexu plodnosti a počtu gravidít. U potkanov bola pozorovaná zvýšená mortalita mláďat a oneskorená osifikácia. Tieto účinky pravdepodobne súviseli s dávkami vyvolávajúcimi toxické prejavy u gravidných samic a nepovažujú sa za priamy účinok na plod/novorodenca.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Seroxat 20 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety:

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E341)

sodná soľ karboxymetyškrobu (Typ A)

stearát horečnatý (E470b).

Obal tablety:

hypromelóza (E464)

makrogol 400

polysorbát 80 (E433)

oxid titaničitý (E171).

Seroxat 30 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety:

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E341)

sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A)

stearát horečnatý (E470b).

Obal tablety:

hypromelóza (E464)

makrogol 400

polysorbát 80 (E433)

oxid titaničitý (E171)

indigokarmín (E132).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Seroxat 20 mg

Detské bezpečnostné blistre pozostávajúce z nepriehľadného polyvinylchloridu (PVC) podlepeného hliníkovou fóliou potiahnutou papierom. Môže sa tiež použiť plastová nádobka (fľaška) vyrobená z polypropylénu s uzáverom z polyetylénu.

Veľkosti balenia: 50 x 1 tableta alebo 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 a 500 tabliet.

Seroxat 30 mg

Detské bezpečnostné blistre pozostávajúce z nepriehľadného polyvinylchloridu (PVC) podlepeného hliníkovou fóliou potiahnutou papierom. Môže sa tiež použiť plastová nádobka (fľaška) vyrobená z polypropylénu s uzáverom z polyetylénu.

Veľkosti balenia: 28, 30, 56 a 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Seroxat 20 mg: 30/0859/95-S

Seroxat 30 mg: 30/0339/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Seroxat 20 mg:

Dátum prvej registrácie: 28. decembra 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. novembra 2011

Seroxat 30 mg:

Dátum prvej registrácie: 28. decembra 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. novembra 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023