sp.zn. sukls149796/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PAROLEX 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg paroxetinu (ve formě paroxetin-hydrochloridu).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku:

Bílé kulaté potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a označené PX 20 na druhé straně.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

EPIZODY DEPRESE
Doporučené dávkování je 20 mg denně. Obvykle se zlepšení stavu u pacientů projeví už po prvním týdnu léčby, ale bývá evidentní až od druhého týdne léčby.
Tak jako u všech antidepresivních léků se musí dávkování podle potřeby hodnotit a upravovat v průběhu 3 až 4 týdnů od začátku léčby a potom vždy, pokud se to bude považovat za klinicky vhodné. U některých pacientů s nedostatečnou odpovědí na 20 mg se tato dávka může podle odpovědi pacienta postupně zvyšovat 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-KOMPULSIVNÍ PORUCHA (OCD)
Doporučená dávka je 40 mg denně. Pacienti mají začít s dávkou 20 mg denně a tato dávka se může podle odpovědi pacienta postupně zvyšovat o 10 mg až na doporučenou dávku. V případě, že po několika týdnech léčby doporučenou dávkou nebude pozorovaná 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
Doporučené dávkování je 40 mg denně. Pacienti mají začít s dávkou 10 mg denně a tato dávka se může podle odpovědi pacienta postupně zvyšovat o 10 mg až na doporučenou dávku. Nízká úvodní dávka se doporučuje proto, aby se minimalizovalo potenciální zhoršení symptomů panického syndromu, k čemuž obvykle dochází v časných stádiích léčby této poruchy. V případě, že po několika týdnech léčby doporučenou dávkou nebude 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
Doporučené dávkování 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
Doporučené dávkování 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
Doporučené dávkování 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).

VŠEOBECNÉ INFORMACE
ABSTINENČNÍ PŘÍZNAKY POZOROVANÉ PO PŘERUŠENÍ PODÁVÁNÍ PAROXETINU
Náhlému přerušení užívání se musí zabránit (viz body 4.4 a 4.8). Režim postupného snižování dávky uplatněný v klinických studiích spočívá ve snižování denní dávky o 10 mg v týdenních intervalech. Pokud se po snížení dávky nebo po přerušení léčby objeví nesnesitelné symptomy, může se zvážit pokračování v léčbě předtím předepsanou dávkou. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, ale pomaleji.

Zvláštní skupiny pacientů:

- **Starší pacienti**

U starších lidí 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.

- **Děti a dospívající (7-17 let)**

Paroxetin se nemá používat k léčbě dětí a dospívajících, neboť kontrolované klinické studie prokázaly souvislost užívání paroxetinu se zvýšeným rizikem sebevražedného chování a projevů nepřátelství (hostility). V těchto studiích kromě toho nebyla dostatečně potvrzena účinnost (viz body 4.4 a 4.8).

- **Děti do 7 let**

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

- **Porucha funkce ledvin/jater**

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

Způsob podání

Paroxetin se doporučuje užívat jednou denně, ráno společně s jídlem. Tabletu je nutné spolknout vcelku, nemá se žvýkat.

4.3 Kontraindikace

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

Paroxetin je kontraindikovaný v kombinaci s inhibitory monoaminooxidázy (IMAO). Za zvláštních okolností může být linezolid (antibiotikum, které je reverzibilním neselektivním inhibitorem MAO) podáván v kombinaci s paroxetinem, pokud jsou k dispozici zařízení umožňující pečlivé sledování symptomů serotoninového syndromu a monitorování krevního tlaku (viz bod 4.5)

Léčba paroxetinem může začít:
- po dvou týdnech po přerušení podávání ireverzibilního IMAO, nebo
- nejméně po 24 hodinách po přerušení podávání reverzibilního IMAO (např. moklobemidu, linezolidu, methylthioninium-chloridu (methylenová modř; preoperativní vizualizační činidlo, které je reverzibilním neselektivním IMAO)).

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

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

Paroxetin se nesmí užívat v kombinaci s pimozidem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba paroxetinem se má začít opatrně až po dvou týdnech po ukončení léčby ireverzibilním IMAO anebo po 24 hodinách po ukončení léčby reverzibilním IMAO. Dávky paroxetinu se mají postupně zvyšovat do té doby, než se dosáhne optimální odpovědi (viz body 4.3 a 4.5).

Pediatrická populace

Parolex by neměl být použit k terapii dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří byli léčeni placebem. Nicméně jestliže je rozhodnutí o léčbě založeno na klinické potřebě, 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 té doby, dokud nedojde k významné remisi. Protože se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo dalších týdnů léčby, musí být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k takovému zlepšení nedojde. Všeobecnou

klinickou zkušeností u všech antidepresivních terapií je, že riziko sebevraždy se může zvýšit v časných stadiích uzdravení.

Také další psychická onemocnění, u nichž je Parolex 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 také bod 5.1).

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

Akatizie/psychomotorický neklid
Použití paroxetinu bylo spojeno s rozvojem akatizie, která je charakterizována vnitřním pocitem neklidu a psychomotorickou agitovaností jako je neschopnost sedět nebo stát v klidu, obvykle spojené se subjektivní tísní. Akatizie se s největší pravděpodobností vyskytuje během několika prvních týdnů léčby. U pacientů, u nichž dojde k těmto symptomům, může být zvyšování dávky škodlivé.

Serotoninový syndrom/ neuroleptický maligní syndrom
Ve vzácných případech se může v souvislosti s léčbou paroxetinem vyskytnout rozvoj serotoninového syndromu nebo příznaků podobných malignímu neuroleptickému syndromu, zvláště pokud se podává v kombinaci s dalšími serotonergními a/nebo neuroleptickými léky. Vzhledem k tomu, že tyto syndromy mohou vést k potenciálně život ohrožujícím stavům, musí se léčba paroxetinem přerušit, pokud se takové příznaky (charakterizované skupinou symptomů jako jsou hypertermie, rigidita, myoklonie, autonomní nestabilita s možnými rychlými výkyvy známek života, změny v duševním stavu zahrnující zmatenost, podrážděnost, extrémní agitovanost s progresí do deliria a kómatu) vyskytnou a musí se začít podpůrná symptomatická léčba. Paroxetin se nesmí používat 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 paroxetin musí používat opatrně u pacientů s mánií v anamnéze. Podávání paroxetinu se musí přerušit u každého pacienta, u něhož začne manická fáze.

Porucha funkce ledvin/jater
Opatrnost se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.2)

Diabetes mellitus
U pacientů s diabetem může léčba SSRI ovlivnit kompenzaci diabetu. Je možné, že bude nutné upravit dávkování inzulinu a/nebo perorálních antidiabetik. Navíc některé studie naznačují, že může dojít ke zvýšení hladiny krevní glukózy, pokud je současně podáván paroxetin s pravastatinem (viz bod 4.5).

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

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

Elektrokonvulzivní léčba (ECT)
O současném podávání paroxetinu s ECT existuje málo klinických zkušeností.

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

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

Onemocnění srdce
U pacientů se srdečním onemocněním je nutné dodržovat obvyklá opatření.

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

Krvácení
U léků ze skupiny SSRI byly hlášeny případy krvácení do kůže jako je ekchymóza a purpura. Hlášeny byly i další projevy krvácení, např. gastrointestinální krvácení a gynekologické krvácení. Starší lidé mohou být vystaveni zvýšenému riziku krvácení.

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

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

Interakce s buprenorfinem
Souběžné užívání paroxetinu a buprenorfinu může vést k serotoninovému syndromu (viz bod 4.4).

Abstinenční příznaky pozorované po přerušení léčby paroxetinem
Abstinenční příznaky 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 abstinenčních příznaků není to samé, jako že je přípravek návykový nebo vyvolává závislost.
Riziko abstinenčních příznaků může záviset na několika faktorech, včetně délky trvání a dávky použité v léčbě a rychlosti snižování dávky.
Byly hlášeny závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie, pocitů elektrických šoků a tinitu), poruchy spánku (včetně intenzivních snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emocionální nestabilita, podrážděnost a zrakové poruchy. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně těžké intenzity, u některých pacientů však mohou být těžké. Obvykle se vyskytují během několika prvních dní po přerušení léčby, ale tyto symptomy byly velmi zřídka hlášeny u pacientů, kteří dávku vynechali nevědomě. Tyto symptomy jsou obvykle přechodné a obvykle odezní do dvou týdnů, i když u některých jedinců mohou přetrvávat déle (2-3 měsíce i déle). Z tohoto důvodu se při přerušení léčby doporučuje, aby se dávka paroxetinu snižovala postupně po dobu několika týdnů anebo měsíců podle potřeb pacienta (viz Abstinenční příznaky pozorované po přerušení podávání paroxetinu, 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.

Obsah sodíku
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
Stejně 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 pečlivé klinické sledování pacienta, pokud jsou s paroxetinem kombinovány serotonergní přípravky (jako např. L-tryptofan, triptany, tramadol, linezolid, methylthioninium-chlorid (methylenová modř), SSRI, lithium, pethidin, buprenorfin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou – Hypericum perforatum). Opatrnosti je též zapotřebí v případě použití fentanylu k celkové anestezii 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. Kvůli úzkému terapeutickému indexu pimozidu a jeho známé schopnosti prodlužovat QT interval je současné užívání pimozidu a paroxetinu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léky prodlužující interval QT
Riziko prodloužení intervalu QTc a/nebo komorových arytmií (např. *torsades de pointes*) může být zvýšeno při současném užívání jiných léků, které prodlužují interval QTc (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 interval QT (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 přípravek podávat současně se známými induktory enzymů metabolizujících léky (např. s karbamazepinem, rifampicinem, fenobarbitalem, fenytoinem) nebo s fosamprenavirem/ritonavirem, není nutná žádná úprava úvodního dávkování. Jakákoliv úprava dávkování paroxetinu (ať už po zahájení podávání nebo po ukončení podávání induktoru enzymů) se má řídit klinickým účinkem (snášenlivost a účinnost).

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

Fosamprenavir/ritonavir*:* současné podávání fosamprenaviru/ritonaviru v dávce 700/100 mg podávané dvakrát denně a paroxetinu v dávce 20 mg podávané jedenkrát denně zdravým dobrovolníkům po dobu 10 dní vedlo k signifikantnímu snížení plazmatických hladin paroxetinu přibližně o 55 %. Plazmatické hladiny fosamprenaviru/ritonaviru byly během současného podávání s paroxetinem podobné hodnotám získaným v jiných studiích, což naznačuje, že paroxetin neměl signifikantní vliv na metabolismus fosamprenaviru/ritonaviru. Údaje o efektu dlouhodobého současného podávání paroxetinu a fosamprenaviru/ritonaviru přesahujícího 10 dní nejsou k dispozici.

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

Antikonvulziva: karbamazepin, fenytoin, valproát sodný. Nezdá se, že by současné podávání mělo nějaký účinek na farmakokinetický/dynamický profil u epileptických pacientů.

Inhibiční potenciál paroxetinu vůči CYP2D6
Stejně jako ostatní antidepresiva, včetně ostatních SSRI, paroxetin inhibuje jaterní enzym CYP2D6 cytochromu P450. Inhibice CYP2D6 může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím současně podávaných léků, které jsou metabolizovány tímto enzymem. Patří mezi ně některá tricyklická antidepresiva (např. klomipramin, nortriptylin a desipramin), fenothiazinová neuroleptika (např. perfenazin a thioridazin, viz bod 4.3), risperidon, atomoxetin, některá antiarytmika třídy 1c (např. propafenon a flekainid) a metoprolol. Nedoporučuje se používat paroxetin v kombinaci s metoprololem, který se podává při srdeční nedostatečnosti vzhledem k jeho úzkému terapeutickému 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 se pacienti musí upozornit na to, že během užívání paroxetinu se mají vyvarovat konzumace alkoholu.

Perorální antikoagulancia
Mezi paroxetinem a perorálními antikoagulancii se může vyskytnout farmakodynamická interakce. Současné použití paroxetinu a perorálních antikoagulancií může vést ke zvýšené antikoagulační

aktivitě a riziku krvácení. Paroxetin se proto musí u pacientů léčených perorálními antikoagulancii používat opatrně (viz bod 4.4).

Pravastatin
Interakce mezi paroxetinem a pravastatinem pozorované ve studiích naznačují, že současné podávání paroxetinu a pravastatinu může vést ke zvýšení hladiny glukózy v krvi. Pacienti s onemocněním diabetes mellitus, kteří užívají současně paroxetin a pravastatin, mohou vyžadovat úpravu dávkování perorálních antidiabetik a/nebo inzulinu (viz bod 4.4).

NSAID a kyselina acetylsalicylová a další antikoagulační léky
Mezi paroxetinem a NSAID/kyselinou acetylsalicylovou může dojít k farmakodynamické interakci. Současné použití paroxetinu a NSAID/kyseliny acetylsalicylové může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.4).
Opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících SSRI současně s perorálními antikoagulancii, nebo léky, o nichž je známo, že ovlivňují funkci trombocytů či zvyšují 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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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.

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 dat 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. V průběhu těhotenství je nutno zabránit náhlému přerušení léčby (viz „Abstinenční příznaky pozorované po přerušení podávání paroxetinu“, bod 4.2).

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

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

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stádiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

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).

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klinické zkušenosti ukázaly, že léčba paroxetinem není spojená s ovlivněním kognitivní anebo psychomotorické funkce. Tak jako u všech léků působících na psychiku však musí být pacienti opatrní, pokud jde o jejich schopnost řídit vozidlo a obsluhovat stroje.
I když paroxetin nezvyšuje účinky alkoholu na mentální a motorické funkce, současné užívání paroxetinu a alkoholu se nedoporučuje.

4.8 Nežádoucí účinky

S pokračující léčbou se může intenzita a frekvence některých níže uvedených nežádoucích účinků snižovat a obvykle není nutno léčbu ukončit.
Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako:
velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100, <1/10), méně časté (≥1/1000, <1/100), vzácné (≥1/10000, <1/1000), velmi vzácné (<1/10000), a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému
Méně časté: abnormální krvácení převážně do kůže a sliznic (včetně ekchymózy a gynekologického krvácení), leukopenie.
Velmi vzácné: trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému
Velmi vzácné: závažné a potenciálně fatální alergické reakce (zahrnující anafylaktoidní reakce a angioedém).

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 onemocněním diabetes mellitus byly hlášeny změny v kontrole glykemie (viz bod 4.4).
Vzácné: hyponatremie.
Hyponatremie byla hlášena většinou u starších pacientů, což může být někdy způsobeno syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Psychiatrické poruchy
Časté: somnolence, insomnie, agitovanost, abnormální sny (včetně nočních můr).
Méně časté: zmatenost, halucinace.
Vzácné: manické reakce, úzkost, depersonalizace, záchvaty paniky, akatizie (viz bod 4.4).

Není známo: sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování, agresivita (případy agresivity byly pozorovány po uvedení přípravku na trh), bruxismus.

Během užívání paroxetinu nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.4).
Tyto symptomy mohou být i důsledkem základního onemocnění.

Poruchy nervového systému

Časté: závrať, třes, bolest hlavy, zhoršení koncentrace.
Méně časté: extrapyramidové poruchy.
Vzácné: křeče, syndrom neklidných nohou.
Velmi vzácné: serotoninový syndrom (mezi symptomy patří agitovanost, zmatenost, pocení, halucinace, hyperreflexie, myoklonie, svalový třes, tachykardie a třes).
U pacientů užívajících neuroleptika nebo trpících poruchami motoriky byly ojediněle pozorovány poruchy extrapyramidových funkcí včetně orofaciální dystonie.

Poruchy oka
Časté: rozmazané vidění.
Méně časté: mydriáza (viz bod 4.4).
Velmi vzácné: akutní glaukom.

Poruchy ucha a labyrintu
Není známo: tinitus.

Srdeční poruchy
Méně časté: sinusová tachykardie.
Vzácné: bradykardie.

Cévní poruchy
Méně časté: přechodné zvýšení nebo snížení krevního tlaku, posturální hypotenze.
Při užívání paroxetinu může dojít k přechodnému zvýšení nebo snížení krevního tlaku, a to obvykle u pacientů, kteří již dříve trpěli hypertenzí či úzkostí.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy
Časté: zívání.

Gastrointestinální poruchy
Velmi časté: nauzea.
Časté: zácpa, průjem, zvracení, sucho v ústech.
Velmi vzácné: gastrointestinální krvácení.
Není známo: mikroskopická kolitida.

Poruchy jater a žlučových cest
Vzácné: zvýšení hodnot jaterních enzymů.
Velmi vzácné: poruchy jater, jako je například hepatitida (někdy spojená se žloutenkou) a/nebo selhání jater.
Bylo hlášeno zvýšení hodnot jaterních enzymů. Při poregistračním 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 reakce (včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy), kopřivka, fotosenzitivní reakce.

Poruchy ledvin a močových cest
Méně časté: retence moči, inkontinence moči.

Poruchy reprodukčního systému a prsu
Velmi časté: sexuální dysfunkce.
Vzácné: hyperprolaktinemie/galaktorea, poruchy menstruace (včetně menoragie, metroragie, amenorey, opožděné nebo nepravidelné menstruace).
Velmi vzácné: priapismus.
Není známo: poporodní krvácení*
*Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně
Vzácné: artralgie, myalgie.
Epidemiologické studie - především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a tricyklická (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Časté: astenie, přírůstek tělesné hmotnosti.
Velmi vzácné: periferní edém.

<u>Abstinenční příznaky pozorované po přerušení léčby paroxetinem</u>
Časté: závrať, smyslové poruchy, poruchy spánku, úzkost, bolest hlavy.
Méně časté: agitovanost, nauzea, tremor, zmatenost, pocení, emocionální nestabilita, poruchy zraku, palpitace, průjem, podrážděnost.
Vysazení paroxetinu (zvláště pokud je náhlé) často vede k abstinenčním příznakům.
Hlášené byly závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie, pocitů elektrických šoků a tinitu), poruchy spánku (včetně intenzivních snů), agitovanost anebo úzkost, nauzea, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emocionální nestabilita, podrážděnost a poruchy zraku.
Tyto symptomy jsou obvykle mírné až středně těžké intenzity a přechodné, ale u některých pacientů mohou být těžké a/nebo dlouhodobé. Z tohoto důvodu se doporučuje postupné snižování dávky v případě, že už léčba paroxetinem není nutná (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

<u>Nežádoucí účinky hlášené z pediatrických klinických studií</u>
Byly pozorovány následující nežádoucí účinky:
Zvýšení výskytu sebevražedného jednání (včetně pokusů o sebevraždu a sebevražedných myšlenek), sebepoškozující jednání a zvýšená hostilita. Sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu byly pozorovány převážně v klinických studiích u dospívajících s diagnózou velké depresivní poruchy. Zvýšená hostilita se objevovala převážně u dětí s obsedantně-kompulzivní poruchou, zvláště u dětí mladších 12 let.
Dalšími pozorovanými nežádoucími příhodami jsou: snížení chuti k jídlu, třes, pocení, hyperkineze, agitovanost, emoční labilita (včetně pláče a kolísání nálady), krvácivé nežádoucí příhody, převážně na kůži a sliznicích.
Nežádoucími příhodami, které byly pozorovány při vysazení/postupném vysazování paroxetinu, jsou: emoční labilita (včetně pláče a kolísání nálady, sebepoškozování, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu), nervozita, závratě, nauzea a bolest břicha (viz bod 4.4).
Ohledně dalších informací týkajících 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 příznaky
Z dostupných informací o předávkování paroxetinem je zřejmé jeho široké rozmezí bezpečnosti.
Zkušenosti s předávkováním paroxetinem ukázaly, že kromě příznaků uvedených v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky" 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 2000 mg. Občas byly hlášeny nežádoucí účinky jako kóma nebo změny EKG, velmi vzácně s fatálním výsledkem, a to zvláště v případech kdy byl paroxetin kombinován s dalšími psychotropními látkami, ať už s alkoholem nebo bez něj.

Léčba
Není známo specifické antidotum.
Léčba se skládá ze všeobecných opatření, která jsou platná pro léčbu předávkování jakýmkoliv antidepresivem. Během několika hodin po předávkování je možno zvážit podání 20-30 g živočišného uhlí, je-li to možné, ke snížení vstřebávání paroxetinu. Doporučují se podpůrná opatření s častým monitorováním vitálních funkcí a důkladné sledování. Léčba pacienta má probíhat tak, jak je klinicky indikováno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku
Paroxetin je účinný a selektivní inhibitor zpětného vychytávání 5-hydroxytryptaminu (5-HT, serotoninu) a předpokládá se, že jeho antidepresivní účinek a účinnost v léčbě OCD, sociální úzkostné poruchy/sociální fobie, generalizované úzkostné poruchy, posttraumatické stresové poruchy a panické poruchy souvisí právě se specifickou inhibicí zpětného vychytávání 5-HT na synaptických membránách mozkových neuronů.
Paroxetin není chemicky příbuzný s tricyklickými nebo tetracyklickými antidepresivy, ani s většinou ostatních antidepresiv.
Paroxetin má nízkou afinitu k muskarinovým cholinergním receptorům. Při studiích prováděných na zvířatech byly zjištěny jen slabé anticholinergní vlastnosti.
Ve shodě s uvedenou selektivitou ukazují studie prováděné *in vitro*, že paroxetin má na rozdíl od tricyklických antidepresiv nízkou afinitu k $alfa_1$-, $alfa_2$- a beta-adrenergním receptorům a dále k dopaminovým (D_2), různým 5-HT_1, 5-HT_2 a histaminovým (H_1) receptorům. Tomu, že neexistují interakce s postsynaptickými receptory *in vitro*, odpovídají i výsledky studií *in vivo*, při nichž nedochází k útlumu CNS ani k hypotenznímu účinku.

Farmakodynamické účinky
Paroxetin neovlivňuje psychomotorické funkce a nepotencuje depresivní účinek ethanolu.

Tak jako 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 monoaminooxidázy (IMAO) nebo tryptofan.
Behaviorální a EEG studie naznačují, že paroxetin má v dávce, která obvykle převyšuje dávky potřebné pro inhibici resorpce 5-HT, slabý stimulační účinek. Stimulace není amfetaminové povahy. Na základě studií na zvířatech se prokázalo, že kardiovaskulární systém snáší paroxetin bez obtíží. Paroxetin nevyvolává po podání zdravým dobrovolníkům klinicky významné změny krevního tlaku, tepové frekvence ani EKG.
Klinické studie svědčí o tom, že paroxetin má na rozdíl od antidepresiv, které inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu, mnohem menší tendenci inhibovat antihypertenzivní účinky guanetidinu. V léčbě depresivních poruch je účinnost paroxetinu srovnatelná se standardními antidepresivy. Existují určité důkazy o tom, že paroxetin může být terapeuticky úspěšný i u pacientů, kteří na léčbu standardními antidepresivy nereagují.
Ranní užívání paroxetinu nemá negativní vliv na kvalitu ani na délku spánku. Kromě toho je pravděpodobné, že jako reakci na léčbu pacienti zpozorují zlepšení spánku.

Analýza sebevražednosti u dospělých
Analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala vyšší frekvenci výskytu sebevražedného chování u mladých dospělých (ve věku 18 až 24 let) léčených paroxetinem ve srovnání s placebem (2,19 % oproti 0,92 %). Ve starších věkových skupinách nebylo takové zvýšení pozorováno. U dospělých 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 placebu (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 úzkosti a generalizované úzkostné poruchy a posttraumatické stresové poruchy nebyla dostatečně prokázána.

Nežádoucí účinky získané v pediatrických klinických studiích
V krátkodobých (do 10 až 12 týdnů) klinických studiích prováděných u dětí a dospívajících byly u pacientů léčených paroxetinem pozorovány následující nežádoucí účinky (s četností nejméně 2 % pacientů a s výskytem v poměru nejméně dvojnásobném ve srovnání s placebem): zvýšení výskytu sebevražedného jednání (včetně pokusů o sebevraždu a sebevražedných myšlenek), sebepoškozující jednání a zvýšená hostilita. Sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu byly pozorovány převážně v klinických studiích u dospívajících s diagnózou velké depresivní poruchy. Zvýšená hostilita se

objevovala převážně u dětí s obsedantně-kompulzivní poruchou, zvláště u dětí mladších 12 let. Dalšími nežádoucími účinky, které byly častěji pozorovány u skupiny užívající paroxetin než u skupiny s placebem, byly snížení chuti k jídlu, třes, pocení, hyperkineze, agitovanost, emoční labilita (včetně pláče a kolísání nálady).

Ve studiích s režimem postupného snižování dávky byly během snižování dávky nebo po ukončení podávání paroxetinu hlášeny následující symptomy (s četností nejméně 2 % pacientů a s výskytem v poměru nejméně dvojnásobném ve srovnání s placebem): emoční labilita (včetně pláče a kolísání nálady, sebepoškozování, sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu), nervozita, závratě, nauzea a bolesti břicha (viz bod 4.4).

V pěti studiích s paralelní skupinou s dobou léčby od 8 týdnů do 8 měsíců byly u pacientů léčených paroxetinem pozorovány krvácivé nežádoucí účinky (zvláště na kůži a sliznicích) s četností 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 gastrointestiálního 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 na jejich relativní farmakologickou neúčinnost není příliš pravděpodobné, že by přispívaly k terapeutickému účinku paroxetinu.
Metabolismus neovlivňuje selektivní účinek paroxetinu na zpětné vychytávání 5-HT v neuronech.

Eliminace
Močí se v nezměněné formě obvykle vyloučí méně než 2 % podaného paroxetinu, zatímco 64 % podané dávky se vyloučí ve formě metabolitů. Přibližně 36 % podané dávky se vylučuje stolicí, pravděpodobně prostřednictvím žluče, z toho méně než 1 % připadá na nemetabolizovaný paroxetin. Paroxetin se tedy vylučuje převážně ve formě metabolitů.
Vylučování metabolitů je dvoufázové. Primárně je výsledkem first-pass metabolismu a sekundárně je ovlivněné systémovou eliminací paroxetinu. Poločas vylučování je proměnlivý, obvykle bývá asi 1 den.

Zvláštní skupiny pacientů
Starší pacienti a porucha 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 v mladších věkových skupinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Prováděly se toxikologické studie na opicích (rhesus) a bílých potkanech. U obou živočichů jsou metabolické procesy podobné jako u lidí. Podle očekávání byla po podávání paroxetinu u potkanů, podobně jako po podávání ostatních lipofilních aminů včetně tricyklických antidepresiv, zjištěna fosfolipidóza. Fosfolipidóza nebyla zjištěna u primátů ani při podávání paroxetinu po dobu až jednoho roku v dávkách 6x převyšujících doporučené klinicky účinné dávkování.
Kancerogeneze: Paroxetin nevykazoval ve dvouletých studiích na myších a potkanech kancerogenní účinek.
Genotoxicita: Při celé řadě testů *in vitro* ani *in vivo* nebyla zjištěna genotoxicita.
Studie reprodukční toxicity u potkanů prokázaly, že paroxetin ovlivňuje fertilitu u samic i u samců snížením indexu fertility a četnosti březosti. U potkanů byla pozorována zvýšená mortalita mláďat a opožděná osifikace. Tyto účinky pravděpodobně souvisely s dávkami vyvolávajícími toxické projevy u gravidních samic a nepovažují se za přímý účinek na plod/novorozence.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421), mikrokrystalická celulóza, kopovidon, sodná sůl karboxymethylškrobu typ A, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát

Potahová vrstva: hypromelóza, mastek, oxid titaničitý (E 171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Obal:

jednodávkový Al/PVC blistr (průhledný, bezbarvý) v papírové krabičce nebo HDPE kontejner s bezpečnostním uzávěrem v papírové krabičce.

Velikost balení:

20, 30, 60 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEXAL AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

30/317/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 12. 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 5. 3. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 11. 2025