

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paroxetină Teva 10 mg comprimate filmate

Paroxetină Teva 20 mg comprimate filmate

Paroxetină Teva 30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține paroxetină 10 mg sub formă de clorhidrat.

Fiecare comprimat filmat conține paroxetină 20 mg sub formă de clorhidrat.

Fiecare comprimat filmat conține paroxetină 30 mg sub formă de clorhidrat.

Excipienți cu efect cunoscut

20 mg: Comprimatele filmate conțin lecitină de soia 0,300 mg (pot conține proteină de soia).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Paroxetină Teva 10 mg comprimate filmate rotunde, de culoare galbenă, biconvexe, cu diametrul de 8 mm, cu linie mediană pe o față.

Paroxetină Teva 20 mg comprimate filmate rotunde, de culoare albă, biconvexe, cu diametrul de 10 mm, cu linie mediană pe o față și marcate cu "P20" pe cealaltă față.

Paroxetină Teva 30 mg comprimate filmate rotunde, de culoare albastră, biconvexe, cu diametrul de 12 mm, cu linie mediană pe o față și marcate cu "P30" pe cealaltă față.

10 mg și 30 mg

Linia de divizare nu este destinată ruperii comprimatului.

20 mg

Comprimatul poate fi împărțit în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul

- Episoadelor depresive majore
- Tulburărilor obsesiv-compulsive
- Atacurilor de panică cu sau fără agorafobie
- Tulburărilor de anxietate socială / fobie socială
- Tulburărilor de anxietate generalizată
- Sindromului de stres post-traumatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Posologie

Episod depresiv major

Doza zilnică recomandată este de 20 mg paroxetină. În general, ameliorarea stării pacientului apare după o săptămână de tratament, dar poate fi evidentă doar din cea de a doua săptămână de tratament.

Ca și în cazul celorlaltor medicamente antidepresive, doza trebuie evaluată și ajustată, dacă este nevoie, după 3 până la 4 săptămâni de la începerea tratamentului și ulterior în funcție de datele clinice. La unii pacienți cu răspuns insuficient la doza de 20 de mg, doza poate fi crescută treptat, cu câte 10 mg, până la maxim 50 mg paroxetină pe zi, în funcție de răspunsul pacientului.

Durata tratamentului la pacienții cu depresie trebuie să fie suficient de lungă, cel puțin 6 luni, pentru a asigura dispariția simptomelor.

Tulburare obsesiv-compulsivă (TOC)

Doza zilnică recomandată este de 40 mg paroxetină. Se începe cu o doză de 20 mg/zi, care poate fi crescută treptat, cu câte 10 mg, până la doza recomandată. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată răspunsul este insuficient, unii pacienți pot beneficia prin creșterea dozei treptat până la o doză maximă de 60 mg paroxetină/zi.

Durata tratamentului la pacienții cu TOC trebuie să fie suficient de lungă pentru a asigura dispariția simptomelor. Această perioadă poate fi de câteva luni sau chiar mai lungă (vezi pct. 5.1).

Atac de panică

Doza zilnică recomandată este de 40 mg paroxetină. Se începe cu o doză de 10 mg/zi, care este crescută treptat, cu câte 10 mg, în funcție de răspunsul pacientului, până la doza recomandată. Se recomandă inițierea tratamentului cu doze mici pentru a reduce la minim potențiala agravare a simptomatologiei, despre care se știe că poate apărea în fazele inițiale ale tratamentului acestei afecțiuni. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată răspunsul este insuficient, unii pacienți pot beneficia prin creșterea treptată a dozei până la o doză maximă de 60 mg/zi.

Durata tratamentului la pacienții cu atacuri de panică trebuie să fie suficient de lungă pentru a asigura dispariția simptomelor. Această perioadă poate fi de câteva luni sau chiar mai lungă (vezi pct. 5.1).

Tulburare de anxietate socială / fobie socială

Doza zilnică recomandată este de 20 mg paroxetină. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată răspunsul este insuficient, unii pacienți pot beneficia de creșterea treptată a dozei, cu câte 10 mg, până la o doză maximă de 50 mg/zi. Utilizarea pe termen lung trebuie monitorizată în mod regulat (vezi pct. 5.1).

Tulburare de anxietate generalizată

Doza zilnică recomandată este de 20 mg paroxetină. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată răspunsul este insuficient, unii pacienți pot beneficia prin creșterea treptată a dozei, cu câte 10 mg, până la o doză maximă de 50 mg/zi. Utilizarea pe termen lung trebuie monitorizată în mod regulat (vezi pct. 5.1).

Sindromul de stres post-traumatic

Doza zilnică recomandată este de 20 mg. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată răspunsul este insuficient, unii pacienți pot beneficia prin creșterea dozei treptat, cu câte 10 mg, până la

o doză maximă de 50 mg/zi. Utilizarea pe termen lung trebuie monitorizată în mod regulat (vezi pct. 5.1).

Informații generale

Simptome de sevraj care apar la oprirea tratamentului cu paroxetină

Trebuie evitată oprirea bruscă a tratamentului (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Regimul de scădere a dozei utilizat în studiile clinice constă în reducerea la intervale de câte o săptămână a dozei zilnice cu câte 10 mg. Dacă după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului apar simptome inacceptabile, poate fi avută în vedere reluarea tratamentului cu ultima doză prescrisă. Ulterior, medicul poate continua reducerea dozei, dar într-un ritm mai lent.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La vârstnici au fost observate concentrații plasmatice crescute de paroxetină, dar intervalul concentrațiilor se suprapune cu cel observat la subiecții tineri. Tratamentul se începe cu dozele recomandate la adult. Creșterea dozei poate fi utilă la o parte din pacienți, dar doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 40 mg.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți (7-17 ani)

Paroxetina nu trebuie utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților deoarece studiile clinice controlate au constatat că paroxetina este asociată cu un risc crescut de comportament suicidar și ostilitate. În plus, în aceste studii eficacitatea nu a fost demonstrată în mod adecvat (vezi pct 4.4 și 4.8).

Copii cu vârsta sub 7 ani

Utilizarea paroxetinei nu a fost studiată la copii cu vârsta sub 7 ani. Paroxetina nu trebuie utilizată, atât timp cât siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă nu au fost stabilite.

Insuficiență renală / hepatică

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min) sau cei cu disfuncție hepatică severă prezintă nivele plasmatice crescute de paroxetină. De aceea, dozele administrate trebuie să se încadreze în limita inferioară a intervalului de doze recomandate.

Mod de administrare

Se recomandă administrarea paroxetinei o dată pe zi, dimineata, în timpul mesei. Comprimatele trebuie înghițite, nu mestecate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, **soia, arahide** sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea în asociere cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO). În situații excepționale, linezolid (un antibiotic care este un inhibitor reversibil, neselectiv de monoaminoxidază), poate fi administrat în combinație cu paroxetină dacă există posibilitatea unei atente supravegheri a simptomelor serotoniei și monitorizării tensiunii arteriale (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu paroxetină poate fi început:

- la două săptămâni de la oprirea unui IMAO ireversibil, sau
- la cel puțin 24 de ore după oprirea unui IMAO reversibil (de exemplu moclobemid, linezolid, albastru de metilen- o substanță de contrast preoperator care este un IMAO neselectiv reversibil),

Trebuie să treacă cel puțin o săptămână între oprirea tratamentului cu paroxetină și inițierea tratamentului cu orice IMAO.

Administrarea în asociere cu tioridazina sau pimozidă este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu paroxetină trebuie inițiat cu atenție, la două săptămâni după oprirea tratamentului cu un IMAO ireversibil sau la 24 de ore după oprirea tratamentului cu un IMAO reversibil. Doza de paroxetină trebuie crescută treptat până la obținerea unui răspuns optim (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Paroxetina nu trebuie utilizată pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. În studii clinice, comportamentele suicidare (tentative de suicid și idei suicidare) și agresivitatea (predominant agresiune, comportament de opoziție și mânie) au fost observate mai frecvent la copii și adolescenții tratați cu antidepressive comparativ cu cei tratați cu placebo. Dacă totuși, din motive clinice, se ia decizia de inițiere a terapiei, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția simptomelor suicidare. În plus, nu există date despre siguranța pe termen lung la copii și adolescenți în privința creșterii, maturizării și dezvoltării cognitive și comportamentale.

Suicid/ ideatie suicidară sau agravare a stării clinice

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideatie suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția unor semne consistente de remisiune. Dată fiind posibilitatea ca situația să nu se amelioreze în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Există și alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie paroxetină și care se pot și ele asocia cu risc crescut de apariție a unor evenimente legate de suicid. În plus, astfel de afecțiuni pot co-exista cu tulburări depresive majore și din această cauză tratamentul pacienților cu alte afecțiuni psihice trebuie să respecte aceleași precauții ca și în cazul tratamentului pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Este cunoscut faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei cu manifestări semnificative de ideatie suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideatie suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a anumitor studii clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepressive la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepressive comparativ cu placebo la pacienți cu vârsta sub 25 de ani (vezi pct 5.1).

Terapia medicamentoasă a pacienților, și mai ales a celor aflați în situație de risc accentuat, trebuie să fie însoțită de supraveghere atentă, cu precădere în etapele incipiente ale tratamentului și după modificarea dozelor. Pacienților (și celor care îi îngrijesc) trebuie să li se atragă atenția cu privire la necesitatea monitorizării oricărei agravări a stării clinice, a apariției oricărui comportament sau ideatii cu tentă de suicid precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

Acatizia/ agitația psihomotorie

Tratamentul cu paroxetină a fost asociat cu apariția acatiziei, care se caracterizează printr-o stare interioară de neliniște și agitație psihomotorie cum ar fi incapacitatea de a sta așezat sau de a sta liniștit, asociată de obicei cu o stare de stres subiectiv. Acatizia apare cel mai frecvent în cursul primelor săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome creșterea dozei poate fi dăunătoare.

Sindromul serotoninergic/ Sindromul neuroleptic malign

În cazuri rare, în timpul tratamentului cu paroxetină, pot apare evenimente de tipul sindromului serotoninergic sau asemănătoare sindromului neuroleptic malign, mai ales în cazul asocierii cu alte medicamente serotoninergice și / sau neuroleptice. Având în vedere că aceste afecțiuni pot pune în pericol viața, tratamentul cu paroxetină trebuie oprit în cazul apariției unor astfel de evenimente (caracterizate prin asociere de simptome cum ar fi hipertermia, rigiditatea, mioclonii, instabilitatea sistemului autonom cu posibile fluctuații rapide ale semnelor vitale, modificări ale stării de conștiență inclusiv confuzie, iritabilitate, agitație extremă cu progresie spre delir și comă) și trebuie inițiat tratament de susținere simptomatic. Paroxetina nu trebuie utilizată în asociere cu precursori ai serotoninei (de tipul

L-triptofanului, oxitriptanului) din cauza riscului de apariție a sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5).

Mania

Ca toate celelalte antidepressive, paroxetina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu istoric de manie. Administrarea paroxetinei trebuie întreruptă la orice pacient care intră într-o fază maniacală.

Insuficiență renală/ hepatică

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și la cei cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat, tratamentul cu un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) poate afecta controlul glicemiei. Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină și / sau medicamente antidiabetice orale.

De asemenea, studiile indică o creștere a glicemiei la administrarea pravastatinei în asociere cu paroxetină (vezi pct. 4.5).

Epilepsie

Ca și alte antidepressive, paroxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu epilepsie.

Convulsii

Incidența globală a convulsiilor la pacienții tratați cu paroxetină este mai mică de 0,1%. Medicamentul trebuie oprit la pacienții care fac crize convulsive.

Terapia electroconvulsivantă (TEC)

Experiența clinică în privința administrării de paroxetină concomitent cu terapia electroconvulsivantă este limitată.

Glaucom

Ca și alți ISRS, paroxetina poate determina uneori midriază și trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi închis sau istoric de glaucom.

Afecțiuni cardiace

La pacienții cu afecțiuni cardiace trebuie respectate precauțiile uzuale acestei categorii.

Prelungirea QT

Au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT în perioada de după punerea pe piață.

Paroxetina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente (familiale) de prelungire a intervalului QT, administrare concomitentă de medicamente antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT, afecțiuni cardiace preexistente relevante, cum sunt insuficiență cardiacă, boală cardiacă ischemică, bloc cardiac sau aritmii ventriculare, bradicardie și hipokaliemie sau hipomagneziemie (vezi pct 4.3 și 4.5).

Hiponatremia

Apariția hiponatremiei a fost raportată rar, mai ales la vârstnici. Se recomandă de asemenea precauție la pacienții cu risc de hiponatremie, de exemplu prin medicație concomitentă sau ciroză hepatică. Hiponatremia este de obicei reversibilă la oprirea tratamentului.

Hemoragii

Au fost raportate cazuri de manifestări hemoragice la nivel cutanat cum ar fi echimozele și purpura, în cursul tratamentului cu ISRS. Au fost de asemenea raportate și alte manifestări hemoragice, de exemplu hemoragii gastro-intestinale. Este posibil ca pacienții vârstnici să aibă un risc crescut pentru evenimente de sângerare non-menstruale.

ISRS/ IRSN poate crește riscul de hemoragie postpartum (vezi pct. 4.6, 4.8).

Se recomandă prudență la pacienții la care se administrează concomitent ISRS și anticoagulante orale, medicamente care afectează funcția plachetară sau alte medicamente care cresc riscul de sângerare (de exemplu antipsihotice cum ar fi clozapina, fenotiazina, majoritatea ADT, acid acetic salicilic, AINS, inhibitori COX-2) precum și la pacienții cu istoric de tulburări de coagulare sau care sunt predispuși la sângerări (vezi pct. 4.8).

Interacțiunea cu tamoxifen

Unele studii clinice au dovedit că eficacitatea tamoxifenului, evaluat în raport cu riscul recăderii/mortalității cancerului de sân, poate fi redus când este administrat concomitent cu paroxetina, ca rezultat al inhibiției ireversibile a CYP2D6 de către paroxetină (vezi pct. 4.5). Asocierea paroxetinei cu tamoxifenul trebuie evitată în tratamentul de prevenție a cancerului de sân.

Simptome de sevraj care apar la oprirea tratamentului cu paroxetină

La oprirea tratamentului apar în mod frecvent simptome de sevraj, mai ales dacă întreruperea a fost bruscă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice apariția evenimentelor adverse la oprirea tratamentului a avut loc la 30% dintre pacienții tratați cu paroxetină comparativ cu 20% dintre pacienții tratați cu placebo. Apariția simptomelor de sevraj la oprirea tratamentului nu este echivalentă cu dependența medicamentoasă.

Riscul de apariție al simptomelor de sevraj este dependent de mai mulți factori, inclusiv durata tratamentului, doza utilizată și rata de reducere a dozei.

Au fost raportate: amețeli, tulburări senzoriale (inclusiv parestezii și senzație de curentare și tinitus), tulburări de somn (inclusiv vise intense), agitație sau anxietate, greață, tremor, confuzie, transpirații, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări vizuale. În general, aceste simptome sunt ușoare - moderate, totuși, la unii pacienți pot fi severe. Ele apar de obicei în primele zile după oprirea tratamentului, dar a fost raportată, foarte rar, apariția unor astfel de simptome la pacienți care, din neglijență, au omis o doză.

În general aceste simptome sunt auto - limitate și se remit de obicei în 2 săptămâni, deși la unii pacienți se pot prelungi (2-3 luni sau mai mult). Se recomandă deci ca paroxetina să fie oprită treptat pe o perioadă de săptămâni sau luni, în funcție de necesitățile pacientului (vezi pct. 4.2)

Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind disfuncție sexuală de lungă durată în care simptomele s-au menținut în pofida întreruperii administrării ISRS/IRSN.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

20 mg

Lecitină de soia

Acest medicament conține lecitină de soia care poate conține proteină de soia și, prin urmare, poate duce la reacții alergice la persoanele care sunt sensibile la arahide sau soia.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente serotoninergice

Ca și în cazul altor ISRS, administrarea concomitentă cu medicamente serotoninergice (inclusiv IMAO, L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, albastru de metilen, ISRS, litiu, petidină și preparate pe bază de sunătoare - *Hypericum perforatum*) poate determina apariția efectelor excesului de 5-HT (sindrom serotoninergic: vezi pct. 4.4). Se recomandă prudență și este necesară o supraveghere clinică mai atentă în cazul asocierii acestor medicamente cu paroxetina. Se recomandă precauție în utilizarea concomitentă cu fentanil în anestezia generală sau în durerea cronică. Utilizarea concomitentă a paroxetinei cu IMAO este contraindicată datorită riscului de sindrom serotoninergic (vezi pct.4.3).

Pimozida

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale pimozidei în medie de 2,5 ori a fost demonstrată într-un studiu clinic cu o doză mică, unică, de pimozidă (2 mg) administrată concomitent cu 60 mg paroxetina. Acest fapt poate fi explicat prin proprietățile cunoscute inhibitorii CYP2D6 ale paroxetinei. Datorită indicațiilor terapeutice restrânse ale pimozidei și proprietății sale cunoscute de a prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a pimozidei și paroxetinei este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Riscul de prelungire a intervalului QTc și/sau aritmii ventriculare (de exemplu. Torsada vârfurilor) poate fi crescută în cazul utilizării concomitente a altor medicamente care prelungesc intervalul QTc (de exemplu, unele antipsihotice) (vezi pct.4.4). Utilizarea concomitentă a tioridazinei și paroxetinei este contraindicată, deoarece, ca și în cazul altor medicamente care inhibă enzima hepatică CYP450 2D6, este contraindicată, paroxetina poate crește concentrațiile plasmatice ale tioridazinei, ceea ce poate prelungi intervalul QT (vezi pct.4.3).

Inhibitori/ inductori enzimatici

Metabolismul și farmacocinetica paroxetinei pot fi afectate de inducția sau inhibarea enzimelor care metabolizează medicamentul.

Când paroxetina este administrată concomitent cu un medicament inhibitor enzimatic, trebuie folosite dozele minime de paroxetina recomandate.

Nu se consideră necesară ajustarea dozei inițiale când paroxetina este administrată împreună cu medicamente inductoare enzimatic (de exemplu carbamazepina, rifampicina, fenobarbitalul, fenitoina) sau cu fosamprenavir/ritonavir. Orice ajustare ulterioară a dozei (după inițierea sau întreruperea tratamentului cu un inductor enzimatic) trebuie efectuată în funcție de efectul clinic (toleranța și eficacitatea).

Blocante neuromusculare

ISRS pot reduce activitatea colinesterazei plasmatice, ducând la prelungirea acțiunii blocante neuromusculare a mivacurii și suxametoniu.

Fosamprenavir/ritonavir

Administrarea concomitentă a 700/100 mg fosamprenavir/ ritonavir de două ori pe zi cu 20 mg paroxetina la voluntari sănătoși pe o perioadă de 10 zile a scăzut semnificativ concentrațiile plasmatice ale paroxetinei cu aproximativ 55%. Concentrațiile plasmatice ale fosamprenavir/ ritonavir în timpul administrării concomitente cu paroxetina au fost similare cu valorile de referință obținute în alte studii, indicând că paroxetina nu are niciun efect semnificativ asupra metabolismului fosamprenavir/ ritonavir. Nu există date disponibile despre efectele pe termen lung, pe o perioadă ce depășește 10 zile, ale administrării concomitente de paroxetina cu fosamprenavir/ritonavir.

Prociclidina

Administrarea zilnică de paroxetina crește în mod semnificativ nivelele plasmatice de prociclidina. În cazul apariției efectelor anticolinergice, doza de prociclidina trebuie redusă.

Anticonvulsivante: carbamazepina, fenitoina, valproatul de sodiu.

Administrarea concomitentă nu pare să afecteze în nici un fel profilul farmacocinetic/farmacodinamic la pacienții cu epilepsie.

Acțiunea paroxetinei de inhibare a CYP2D6

Ca și alte antidepresive, inclusiv alți ISRS, paroxetina inhibă enzima CYP2D6 a citocromului P450. Inhibarea CYP2D6 poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate de către această enzimă. Printre acestea se numără unele antidepresive triciclice (de exemplu clomipramină, nortriptilină și desipramină), neuroleptice fenotiazinice (de exemplu perfenazina și tioridazina, vezi pct. 4.3 și ' Medicamente care prelungesc intervalul QT' la pct 4.5 de mai sus), risperidona, anumite antiaritmice din clasa 1c (de exemplu

propafenona și flecainida) și metoprololul. În cazul insuficienței cardiace nu se recomandă asocierea de paroxetină și metoprolol, din cauza indicelui terapeutic îngust al metoprololului în această indicație.

În literatura de specialitate a fost raportată interacțiunea farmacocinetică dintre inhibitorii CYP2D6 și tamoxifen, prezentând o reducere cu 65-75% a concentrațiilor plasmatiche ale uneia dintre cele mai active forme de tamoxifen, adică endoxifen. Eficacitatea redusă a tamoxifenului a fost raportată în cazul utilizării concomitente a unor antidepresive ISRS în unele studii. Deoarece nu poate fi exclus un efect redus al tamoxifenului, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2D6 (inclusiv paroxetina) trebuie evitată ori de câte ori este posibil (vezi pct. 4.4).

Alcool etilic

Ca și în cazul altor medicamente psihotrope, pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu paroxetină.

Anticoagulante orale

Poate apărea o interacțiune farmacodinamică între paroxetină și anticoagulantele orale. Administrarea concomitentă de paroxetină și anticoagulante orale poate duce la creșterea activității anticoagulante și risc hemoragic. De aceea, paroxetina trebuie administrată cu prudență la pacienții tratați cu anticoagulante orale (vezi pct. 4.4).

AINS, acid acetic salicilic și alți agenți antiplachetari

Poate apărea o interacțiune farmacodinamică între paroxetină și AINS/acid acetic salicilic. Administrarea concomitentă de paroxetină și AINS/acid acetic salicilic poate duce la creșterea riscului hemoragic (vezi pct. 4.4).

Se recomandă prudență la pacienții care primesc ISRS concomitent cu anticoagulante orale, medicamente care afectează funcția plachetară sau cresc riscul de sângerare (de exemplu antipsihotice atipice cum ar fi clozapina, fenotiazinele, majoritatea ADT, acid acetic salicilic, AINS, inhibitori de COX-2) precum și la pacienți cu istoric de tulburări de coagulare sau afecțiuni care predispun la sângerare.

Pravastatină

Studiile au indicat o interacție între paroxetină și pravastatină, ceea ce sugerează că asocierea paroxetinei cu pravastatină poate determina creșterea glicemiei. Pacienții cu diabet zaharat tratați concomitent cu paroxetină și pravastatină pot necesita ajustarea dozei de hipoglicemiant și/sau de insulină (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studii clinice epidemiologice sugerează un risc crescut de malformații congenitale, în special cardiovasculare (de exemplu, defect de sept atrial sau ventricular) asociate cu utilizarea paroxetinei în primul trimestru de sarcină. Mecanismul este necunoscut. Datele disponibile sugerează faptul că riscul de a avea un copil cu defect cardiovascular după expunerea maternă la paroxetină este mai mic de 2/100 comparativ cu o rată așteptată de asemenea defecte la aproximativ 1/100 din populația generală.

Paroxetina trebuie utilizată în sarcină doar dacă acest lucru este absolut necesar. Femeile care intenționează să rămână gravide sau cele care au rămas gravide în timpul tratamentului trebuie sfătuite să se adreseze medicului curant. Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului în timpul sarcinii (vezi pct 4.2.).

Datele observaționale au indicat un risc crescut (mai mic de 2 ori) de hemoragie postpartum după expunerea la ISRS/IRSN în luna anterioară nașterii (vezi pct 4.4 și 4.8).

Nou-născuții trebuie supravegheați dacă la mamă s-a continuat administrarea de paroxetină în ultimele luni de sarcină, în special în trimestrul trei.

Următoarele simptome pot apărea la nou-născuți după administrarea de paroxetină la mamă în ultimele luni de sarcină: tulburări respiratorii, cianoză, apnee, convulsii, instabilitate termică, dificultăți de alimentare, vărsături, hipoglicemie, hipertonie, hipotonie, reflexe exagerate, tremor, nervozitate, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și tulburări de somn. Aceste simptome pot fi determinate fie de efectele serotonergice, fie de simptomele de sevraj. În majoritatea cazurilor complicațiile debutează imediat sau la puțin timp (<24 de ore) după naștere.

Datele epidemiologice au sugerat faptul că utilizarea ISRS în sarcină, în special în ultimele luni de sarcină, pot crește riscul de hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN). Riscul observat a fost de aproximativ 5 cazuri din 1000 de sarcini. În general, riscul de HPPN este de 1 sau 2 cazuri la 1000 de sarcini.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere, dar nu au indicat efecte nocive directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare / fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale.

Alăptarea

Cantități mici de paroxetină sunt excretate în laptele matern. În studiile publicate, concentrațiile plasmatice la copiii alăptați au fost nedetectabile (<2 ng/ml) sau foarte mici (<4 ng/ml) și niciun semn al efectelor medicamentului nu a fost observat la acești copii. Deoarece nu sunt anticipate efecte ale medicamentului, alăptarea poate fi luată în considerare.

Fertilitatea

Datele din studiile la animale au arătat că paroxetina poate afecta calitatea spermei (vezi pct. 5.3). Datele *in vitro* cu material uman pot sugera anumite efecte asupra calității spermei. Cu toate acestea, raportările de cazuri la om cu anumite ISRS (inclusiv paroxetina) au arătat că efectul asupra calității spermei pare să fie reversibil. Nu a fost observat până acum un impact asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Experiența clinică a demonstrat că terapia cu paroxetină nu se asociază cu afectarea funcțiilor cognitive sau psihomotorii. Totuși, la fel ca în cazul tuturor medicamentelor psihoactive, pacienții trebuie să manifeste prudență în privința capacității lor de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate că paroxetina nu accentuează deficiențele motorii și mentale cauzate de alcoolul etilic, nu este recomandată administrarea concomitentă de paroxetină și alcool.

4.8 Reacții adverse

Intensitatea și frecvența unora dintre reacțiile adverse enumerate mai jos se pot reduce în cursul tratamentului continuu și nu necesită întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse ale medicamentului sunt enumerate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (> 1/10), frecvente (> 1/100, <1/10), mai puțin frecvente (> 1/1.000, <1/100), rare (> 1/10.000, <1/1.000), foarte rare (<1/10.000), inclusiv cazuri izolate, cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Sângerări anormale, mai ales la nivelul pielii și mucoaselor (în principal echimoze).
Foarte rare: Trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: Reacții alergice severe și posibil fatale (inclusiv reacții anafilactoide și angioedem).

Tulburări endocrine

Foarte rare: Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH).

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Creșterea colesterolemiei, apetit alimentar scăzut.
Mai puțin frecvente: Afectarea controlului glicemiei la pacienții diabetici (vezi pct. 4.4)
Rare: Hîponatremie.
Hîponatremia a fost raportată predominant la pacienții vîrstnici și este uneori cauzată de sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH).

Tulburări psihice

Frecvente: Somnolență, insomnie, agitație, vise anormale (inclusiv coșmaruri).
Mai puțin frecvente: Confuzie, halucinații.
Rare: Reacții maniacale, anxietate, depersonalizare, atacuri de panică, acatizie (vezi pct. 4.4).

Cu frecvență necunoscută: Ideeație suicidară și comportament suicidar, agresivitate, bruxism.

În timpul sau la scurt timp după încetarea tratamentului cu paroxetină s-au raportat cazuri de ideație suicidară și comportament de tip suicidar (vezi pct. 4.4).

Au fost observate cazuri de agresiune în experiența după punerea pe piață.

Aceste simptome pot fi determinate și de boala subiacentă.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Amețeală, tremor, cefalee, afectarea capacității de concentrare
Mai puțin frecvente: Tulburări extrapiramidale.
Rare: Convulsii, sindromul picioarelor neliniștite.
Foarte rare: Sindrom serotoninergic (simptomele pot include agitație, confuzie, diaforeză, halucinații, hiperreflexie, mioclonii, frisoane cu tremurături, tahicardie și tremor).

Au fost raportate cazuri de tulburare extrapiramidală inclusiv distonie oro-facială la pacienți care prezentau uneori tulburări motorii sau care utilizau medicație neuroleptică.

Tulburări oculare

Frecvente: Vedere încețoșată.
Mai puțin frecvente: Midriază (vezi pct. 4.4).
Foarte rare: Glaucom acut.

Tulburări acustice și vestibulare

Cu frecvență necunoscută: Tinitus

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: Tahicardie sinusală.
Rare: Bradicardie.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Creșteri sau scăderi tranzitorii ale tensiunii arteriale, hipotensiune posturală.

Creșteri sau scăderi tranzitorii ale tensiunii arteriale au fost raportate după tratamentul cu paroxetină, de obicei la pacienții cu hipertensiune arterială sau anxietate preexistente.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Căscat.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: Greață.
Frecvente: Constipație, diaree, vărsături și uscăciune a gurii.
Foarte rare: Sîngerare gastrointestinală.
Cu frecvență necunoscută: Colită microscopică.

Tulburări hepato - biliare

Rare: Creșteri ale enzimelor hepatice.

Foarte rare: Evenimente hepatice (cum este hepatita, asociată uneori cu icter și/sau insuficiență hepatică).

Au fost raportate creșteri ale enzimelor hepatice. De asemenea, raportările după punerea pe piață ale unor evenimente hepatice (cum este hepatita, asociată uneori cu icter și/sau insuficiență hepatică) au fost foarte rare. Trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu paroxetină în cazul persistenței valorilor crescute ale enzimelor hepatice.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Transpirații.

Mai puțin frecvente: Erupții cutanate tranzitorii, prurit

Foarte rare: Reacții adverse cutanate severe (care includ eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică), urticarie, reacții de fotosensibilitate.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Retenție urinară, incontinență urinară.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: Disfuncție sexuală.

Rare: Hiperprolactinemie / galactoree, tulburări menstruale (inclusiv menoragie, metroragie, amenoree, menstruație întârziată și menstruație neregulată).

Foarte rare: Priapism.

Cu frecvență necunoscută: Hemoragie postpartum.

Hemoragia postpartum a fost raportată pentru clasa terapeutică a ISRS/IRSN (vezi pct. 4.4, 4.6).

Tulburări musculo – scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: Artralgii, mialgii.

Studii clinice epidemiologice, efectuate în special la pacienții cu vârsta de 50 de ani sau peste, au arătat un risc crescut de fracturi osoase la pacienții cărora li se administrează antidepresive ISRS și ATC. Mecanismul ce conduce la acest risc este necunoscut.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Astenie, creștere ponderală.

Foarte rare: Edeme periferice.

Simptomele de sevraj care apar la oprirea tratamentului cu paroxetină

Frecvente: Amețeli, tulburări senzoriale, tulburări de somn, anxietate, cefalee.

Mai puțin frecvente: Agitație, greață, tremor, confuzie, transpirații, labilitate emoțională, tulburări de vedere, palpitații, diaree, iritabilitate.

Oprirea tratamentului cu paroxetină (mai ales dacă se face brusc) duce adesea la apariția de simptome de sevraj. Au fost raportate amețeli, tulburări senzoriale (inclusiv parestezii, senzație de șoc electric și tinitus), tulburări de somn (inclusiv vise intense), agitație sau anxietate, greață, tremor, confuzie, transpirații, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări vizuale.

În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate și auto-limitate; cu toate acestea, la unii pacienți aceste simptome pot fi severe și/sau prelungite. Se recomandă, în consecință, întreruperea treptată, prin diminuarea progresivă a dozei, a tratamentului cu paroxetină atunci când acesta nu mai este necesar (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Reacții adverse din studiile clinice pediatrice

Au fost observate următoarele reacții adverse:

Creșterea comportamentelor suicidare (care includ tentativele de suicid și ideea suicidară), comportamente auto-agresive și agresivitate crescută. Tentativele de suicid și ideea suicidară au fost

observate în special în studiile clinice la adolescenți cu tulburare depresivă majoră. Agresivitatea crescută a apărut mai ales la copiii cu tulburare obsesiv - compulsivă, și în special la copii cu vârste sub 12 ani.

Alte reacții adverse observate au fost: scăderea apetitului alimentar, tremor, transpirații, hiperkinezie, agitație și labilitate emoțională (care include plâns și fluctuații ale stării emoționale), sângerare predominant la nivelul pielii și membranelor mucoase.

După întreruperea/ reducerea dozelor de paroxetină au fost observate următoarele evenimente adverse: labilitate emoțională (care include plâns, fluctuații ale dispoziției, comportamente auto-agresive, gânduri suicidare și tentative de suicid), nervozitate, amețeală, greață și durere abdominală (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale).

Vezi pct. 5.1 pentru mai multe informații privind studiile clinice pediatrice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Informațiile în privința supradozajului paroxetinei disponibile evidențiază o limită largă de siguranță.

Experiența privind supradozajul cu paroxetină indică faptul că, pe lângă simptomele menționate la pct. 4.8, au fost raportate febră și contracții musculare involuntare. Un sindrom serotoninergic este frecvent în caz de supradozaj (simptomele vezi „Sindromul serotoninergic/sindromul neuroleptic malign” la pct. 4.4). În general, pacienții s-au recuperat fără sechele chiar și după administrarea unor doze de până la 2.000 mg. Au fost raportate ocazional evenimente cum ar fi coma sau modificările EKG; foarte rar acestea au avut o evoluție fatală (deces), și anume, în general în situația în care paroxetina a fost administrată concomitent cu alte medicamente psihotrope, împreună cu sau fără alcool etilic.

Tratament

Nu se cunoaște niciun antidot specific.

Tratamentul trebuie să cuprindă acele măsuri generale utilizate în tratamentul supradozajului cu oricare alt antidepresiv. Dacă este posibil, administrarea de cărbune activat în doză de 20-30 g în cele câteva ore după ingestia supradozei poate fi luată în considerare pentru a reduce absorbția paroxetinei. Sunt indicate măsuri de susținere, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supraveghere atentă. Managementul pacientului trebuie realizat așa cum a fost indicat din punct de vedere clinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidepresive - inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, codul ATC: N06A B05

Mecanism de acțiune

Paroxetina este un inhibitor puternic și selectiv al recaptării de 5-hidroxitriptamină (5-HT, serotonină) și efectul său antidepresiv și eficiența sa în tratamentul TOC, tulburării de anxietate socială/fobiei sociale, tulburării de anxietate generalizată, sindromului de stres post-traumatic și atacului de panică se consideră că sunt legate de inhibarea specifică a recaptării de serotonină la nivelul neuronilor cerebrali.

Paroxetina nu este înrudită chimic cu antidepresivele triciclice, tetraciclice sau alte antidepresive disponibile. Paroxetina are afinitate scăzută pentru receptorii colinergici muscarinici și studiile la animale au evidențiat doar un efect slab anticolinergic.

În conformitate cu această acțiune selectivă, studiile in vitro au indicat că, spre deosebire de antidepresivele triciclice, paroxetina are afinitate scăzută pentru receptorii adrenergici alfa 1, alfa 2 și beta, dopaminergici (D2), 5-HT1, 5-HT2 și histaminergici (H1). Această lipsă de interacțiune in vitro cu receptorii post - sinaptici este confirmată de către studiile in vivo care demonstrează lipsa efectelor deprimante la nivelul SNC și a acțiunii hipotensoare.

Efecte farmacodinamice

Paroxetina nu afectează funcțiile psihomotorii și nu potențează efectele inhibitoare ale etanolului.

Ca și alți inhibitori selectivi ai recaptării de 5-HT, paroxetina determină simptome ale stimulării excesive a receptorilor de 5-HT când este administrată la animale care au primit anterior inhibitori de monoaminoxidază (MAO) sau triptofan.

Studii ale comportamentelor și ale EEG indică faptul că paroxetina este un activator slab la doze în general mai mari decât cele necesare pentru inhibarea recaptării 5-HT. Proprietățile activatoare nu sunt asemănătoare cu cele de tip amfetaminic. Studiile la animale indică faptul că paroxetina este bine tolerată la nivel cardio-vascular. Paroxetina nu produce modificări clinice semnificative ale tensiunii arteriale, frecvenței cardiace și EKG după administrarea la voluntari sănătoși.

Studiile indică faptul că, spre deosebire de antidepresivele care inhibă recaptarea noradrenalinei, paroxetina are o tendință mult mai redusă de a inhiba efectele antihipertensive ale guanetidinei.

În cadrul tratamentului tulburărilor depresive, paroxetina a demonstrat o eficacitate comparabilă cu cea a antidepresivelor standard.

Există de asemenea unele dovezi că paroxetina poate avea valoare terapeutică la pacienții care nu au răspuns la terapia standard.

Administrarea dozei de paroxetină diminuează nu are niciun efect negativ asupra calității sau duratei somnului. Mai mult, este posibil ca pacienții să prezinte o îmbunătățire a somnului pe măsură ce răspund la tratamentul cu paroxetină.

Analiza suicidalității la adulți

O analiză specifică a studiilor clinice controlate cu placebo, la adulții cu tulburări psihice, a demonstrat o frecvență mai mare a comportamentului suicidar la adulții tineri (cu vârsta între 18 și 24 de ani) tratați cu paroxetină, în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo (2,19% comparativ cu 0,92%). În grupurile de adulți mai în vârstă nu s-a observat acest fenomen. La adulții (de toate vârstele) cu depresie majoră s-a raportat o creștere a frecvenței comportamentului suicidar la pacienții tratați cu paroxetină, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (0,32% comparativ cu 0,05%); toate evenimentele au fost atentate de suicid. Cu toate acestea, majoritatea atentatelor de suicid asociate utilizării paroxetinei (8 din 11) au avut loc la adulții mai tineri (vezi pct. 4.4).

Relația doză-răspuns

În cadrul studiilor cu doze fixe, curba doză-răspuns este plată, neoferind nici o sugestie în privința avantajului de eficacitate al utilizării unor doze mai mari decât cele recomandate. Totuși, există unele date clinice care sugerează că o creștere a dozei poate fi benefică la anumiți pacienți.

Eficacitatea pe termen lung

Eficacitatea pe termen lung a paroxetinei în depresie a fost demonstrată în cadrul unui studiu de întreținere de 52 de săptămâni privind prevenirea recăderilor: 12% dintre pacienții care au primit paroxetină (20-40 mg zilnic) au avut recăderi, comparativ cu 28% dintre pacienții care au primit placebo.

Eficacitatea pe termen lung a paroxetinei în tratamentul tulburării obsesiv-compulsive a fost examinată în cadrul a trei studii de întreținere de 24 de săptămâni privind prevenirea recăderilor. Într-unul dintre cele trei studii s-a obținut o diferență semnificativă statistic între procentul de pacienți cu recădere din lotul cu paroxetină (38%) comparativ cu cel placebo (59%).

Eficacitatea pe termen lung a paroxetinei în tratamentul atacului de panică a fost demonstrată în cadrul unui studiu de întreținere de 24 de săptămâni privind prevenirea recăderilor: 5% dintre pacienții care au primit paroxetină (10-40 mg zilnic) au avut recăderi, comparativ cu 30% dintre pacienții care au primit placebo. Aceste date au fost confirmate de un alt studiu de întreținere de 36 de săptămâni.

Eficacitatea pe termen lung a paroxetinei în tratamentul tulburării de anxietate socială, tulburării de anxietate generalizată și a sindromului de stres post-traumatic nu a fost demonstrată concludent.

Reacțiile adverse din studiile pediatrice

În studii clinice pe termen scurt (până la 10-12 săptămâni) la copii și adolescenți, au fost observate următoarele reacții adverse la pacienții tratați cu paroxetină, la o frecvență de cel puțin 2% dintre pacienți și la o proporție cel puțin dublă față de pacienții tratați cu placebo : comportament suicidal crescut (inclusiv tentative de sinucidere și gânduri suicidare), comportament auto-agresiv și agresivitate crescută. În studii clinice la adolescenți cu depresie majoră au fost observate în special gânduri suicidare și tentative suicidare. S-a raportat agresivitate crescută predominant la copii cu tulburare obsesiv-compulsivă, și în special la copii cu vârsta sub 12 ani. Efecte adverse observate mai frecvent la pacienții tratați cu paroxetină comparativ cu cei cu placebo au fost : scăderea apetitului alimentar, tremor, transpirații, hiperkinezie, agitație, instabilitate emoțională (inclusiv plâns și fluctuații ale dispoziției).

În studiile cu regim descrescător al dozelor, simptomele raportate pe durata fazei cu doze scăzute sau după întreruperea tratamentului cu paroxetină la o frecvență de cel puțin 2% dintre pacienți și la o proporție dublă față de pacienții tratați cu placebo au fost : instabilitate emoțională (inclusiv plâns, fluctuații ale dispoziției, auto-agresivitate, tentative de sinucidere și gânduri suicidare), nervozitate, amețeli, greață și dureri abdominale (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

În 5 studii cu grupe paralele cu durata de 8 săptămâni până la 8 luni de tratament cu paroxetină, au fost observate sângerări predominant la nivelul pielii și a membranelor mucoase, la o frecvență de 1,74% comparativ cu 0,74% la pacienții tratați cu placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Paroxetina are absorbție bună după administrarea pe cale orală și suferă fenomenul de prim pasaj hepatic. Datorită efectului de prim pasaj hepatic, cantitatea de paroxetină care ajunge în circulația sistemică este mai mică decât cea absorbită din tractul gastro-intestinal. Efectul de saturare parțială a primului pasaj hepatic și de reducere a clearance-ului plasmatic apar pe măsură ce crește concentrația din organism prin doză unică mare sau prin doze multiple. Aceasta duce la creșteri disproporționate ale concentrației plasmatice de paroxetină și ca urmare, parametrii farmacocinetici nu sunt constanți, rezultând o cinetică neliniară. Totuși, neliniaritatea este în general redusă și este restrânsă la acei subiecți la care se obțin concentrații plasmatice mici la doze mici.

Concentrația plasmatică la faza de echilibru este atinsă între ziua 7 și ziua 14 de la inițierea tratamentului cu formele de condiționare cu eliberare imediată sau întârziată, iar farmacocinetica pare să nu se modifice în cursul terapiei de lungă durată.

Distribuția

Paroxetina este larg distribuită în țesuturi și calculele farmacocinetice indică faptul că doar aproximativ 1% din paroxetina din organism se regăsește la nivel plasmatic.

Aproximativ 95% din paroxetina plasmatică se leagă de proteine la concentrațiile terapeutice.

Nu a fost stabilită nici o corelație între concentrațiile plasmatiche de paroxetină și efectele clinice (reacții adverse și eficacitate).

Metabolizare

Principalii metaboliți ai paroxetinei sunt produșii polari și conjugați ai oxidării și metilării, care sunt rapid eliminați. Având în vedere relativa lipsă a activității lor farmacologice, este improbabil ca ei să contribuie la efectele terapeutice ale paroxetinei.

Metabolizarea nu interferă cu acțiunea selectivă a paroxetinei de recaptare a 5-HT neuronale.

Eliminare

Excreția urinară a paroxetinei nemodificate este în general mai mică de 2% din doză, iar cea a metaboliților este de aproximativ 64% din doză. Aproximativ 36% din doză este eliminată prin materiile fecale, probabil pe cale biliară, din care paroxetina nemodificată reprezintă mai puțin de 1% din doză. Astfel, paroxetina este eliminată aproape exclusiv prin metabolizare.

Excreția metaboliților este bifazică, reprezentând inițial rezultatul primului pasaj hepatic și ulterior fiind controlată prin eliminarea sistemică a paroxetinei.

Timpul de eliminare prin înjumătățire plasmatică este variabil, dar în general este de aproximativ 1 zi.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici și pacienți cu insuficiență renală/ insuficiență hepatică

La subiecții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică pot apare concentrații crescute de paroxetină, dar intervalul concentrațiilor se suprapune cu cel observat la voluntarii adulți sănătoși

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii de toxicologie la maimuțe rhesus și șobolani albinoși; la ambele tipuri de animale, căile de metabolizare sunt similare celor descrise la om. Așa cum era de așteptat pentru aminele lipofile, inclusiv antidepresive triciclice, la șobolan a fost descoperită fosfolipidoză. Fosfolipidoza nu a fost evidențiată într-un studiu cu durată de un an la primat, la doze de 6 ori mai mari decât cele recomandate în practica clinică.

Carcinogenitate: în studii cu durată de doi ani efectuate la șoarece și șobolan, paroxetina nu a prezentat nici un efect tumorigen.

Genotoxicitate: nu a fost evidențiată genotoxicitate pe o baterie de teste *in vitro* și *in vivo*.

Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolan au evidențiat faptul că paroxetina afectează fertilitatea la femele și masculi. La șobolan, au fost observate creșterea mortalității la pui și întârzierea osificării. Aceste efecte au fost probabil legate de toxicitatea maternă și nu au fost considerate ca fiind efecte directe asupra feteșilor / puilor nou-născuți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Manitol

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu

Film:

10 mg

Copolimer pe bază de dimetilaminoetilmetacrilat (E 100)

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E 1203)

Dioxid de titan (E171)

Talc (E553b)

Oxid galben de fer (E172)

Macrogol (E1521)

20 mg

Copolimer pe bază de dimetilaminoetilmetacrilat (E 100)

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E 1203)

Dioxid de titan (E171)

Talc (E553b)

Lecitină de soia (E322)

Gumă de xantan (E415)

30 mg

Copolimer pe bază de dimetilaminoetilmetacrilat (E 100)

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E 1203)

Dioxid de titan (E171)

Talc (E553b)

Gumă de xantan (E415)

Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 mg

Cutii cu blistere din poliamidă/aluminiu/PVC aluminiu a câte 28, 30 și 100 comprimate filmate și cutii cu blistere cu doze unitare a câte 28x1, 30x1 și 100x1 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD cu capac din PP cu 100 și 150 comprimate filmate.

20 mg

Cutii cu blistere din poliamidă/aluminiu/PVC aluminiu a câte 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 și 100 comprimate filmate și cutii cu blistere perforate cu unități dozate a câte 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1 100x1 comprimate filmate

Flacon din PEÎD cu capac din PP cu 28, 56, 100 și 250 comprimate filmate

30 mg

Cutii cu blistere din poliamidă/aluminiu/PVC aluminiu a câte 30 comprimate filmate și cutii cu blistere cu doze unitare a câte 30x1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.

Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15408/2024/01-08

15409/2024/01-24

15410/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2024.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.