

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paroxetină Atb 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține paroxetină 20 mg (sub formă de clorhidrat de paroxetină hemihidrat 22,20 mg).

Excipient: lactoză monohidrat 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate în formă de capsulă, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, marcate cu "56" pe una din fețe și cu "C" și o linie mediană pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Este indicat în tratamentul:

- Episodul depresiv major
- Tulburările obsesiv-compulsive
- Tulburările de panică cu sau fără agorafobie
- Tulburările anxioase sociale/Fobie socială
- Tulburările generalizate de anxietate
- Tulburările de stres post-traumatic

4.2 Doze și mod de administrare

Se recomandă ca paroxetina să se administreze o dată pe zi, dimineața, cu alimente.

Medicamentul trebuie mai degrabă înghițit decât mestecat.

Episod depresiv major

Doza zilnică recomandată este de 20 mg paroxetină. În general, ameliorarea simptomelor începe după o săptămână, dar devine evidentă în a doua săptămână de tratament.

Similar altor medicamente antidepresive, doza trebuie evaluată și ajustată, dacă este necesar, în timpul primelor 3-4 săptămâni de la inițierea tratamentului și în continuare în funcție de decizia clinică adecvată. La unii pacienți cu răspuns insuficient la 20 mg, doza poate fi crescută treptat cu 10 mg paroxetină, până la o doză zilnică maximă de 50 mg, în funcție de răspunsul pacientului.

Pacienții cu depresie trebuie tratați pentru o perioadă de cel puțin 6 luni pentru a asigura remisia completă a simptomelor.

Tulburarea obsesiv-compulsivă (toc)

Doza recomandată este de 40 mg zilnic. Tratamentul trebuie început prin administrarea dozei zilnice de 20 mg paroxetină, care poate fi crescută treptat cu câte 10 mg până se obține doza recomandată.

Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată nu se observă ameliorare clinică, atunci la unii pacienți doza zilnică maximă poate fi crescută până la 60 mg.

Pacienții cu TOC trebuie tratați pentru o perioadă de timp suficientă pentru ca simptomele să dispară. Această perioadă trebuie să fie de câteva luni sau chiar mai mult (vezi pct.5.1)

Tulburarea de panică

Doza recomandată este de 40 mg zilnic. Tratamentul trebuie început prin administrarea dozei zilnice de 10 mg paroxetină, care este crescută treptat cu câte 10 mg, în funcție de răspunsul pacientului, până se obține doza recomandată. Se recomandă o doză inițială mică pentru a minimiza potențialul de agravare al simptomatologiei de panică, care se recunoaște în general pentru că apare precoce în tratamentul acestei tulburări. Dacă la câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată răspunsul este insuficient, la unii pacienți doza zilnică se poate crește treptat până la un maxim de 60 mg/zi.

Pacienții cu tulburare de panică trebuie tratați pentru o perioadă de timp suficientă pentru ca simptomele să dispară. Această perioadă trebuie să fie de câteva luni sau chiar mai mult (vezi pct.5.1)

Tulburarea anxioasă socială/fobia socială

Doza recomandată este de 20 mg zilnic. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată nu se observă ameliorarea simptomatologiei, la unii pacienți dozele se pot crește treptat cu câte 10 mg, până la o doză maximă de 50 mg/zi. Tratamentul pe termen lung trebuie evaluat periodic (vezi pct. 5.1).

Tulburare de anxietate generalizată

Doza recomandată este de 20 mg zilnic. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată nu se observă ameliorarea simptomatologiei, la unii pacienți dozele se pot crește treptat cu câte 10 mg până la o doză maximă de 50 mg/zi. Tratamentul pe termen lung trebuie evaluat periodic (vezi pct.5.1).

Tulburarea de stres post-traumatic

Doza recomandată este de 20 mg zilnic. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată nu se observă ameliorarea simptomatologiei, la unii pacienți dozele se pot crește treptat cu câte 10 mg, până la o doză maximă de 50 mg/zi. Tratamentul pe termen lung trebuie evaluat periodic (vezi pct.5.1).

INFORMAȚII GENERALE

Simptome de întrerupere apărute la oprirea tratamentului cu paroxetină

Trebuie evitată întreruperea bruscă (vezi pct.4.4 și 4.8). Atunci când tratamentul cu paroxetină este întrerupt, doza trebuie redusă treptat timp de cel puțin 1-2 săptămâni, pentru a reduce riscul de apariție a manifestărilor sindromului de întrerupere (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Regimul de reducere treptată a dozei utilizate în cadrul studiilor clinice folosește reducerea dozei cu 10 mg la interval de o săptămână. Dacă apar simptome de netoleranță la reducerea dozei sau la întreruperea tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea dozei prescrise anterior. Consecutiv, medicul poate continua să reducă doza, dar mai lent.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici pot să apară concentrații plasmatice crescute de paroxetină, dar intervalul în care sunt cuprinse aceste concentrații crescute este similar cu cel observat la subiecții tineri. Tratamentul poate fi început utilizând doza zilnică recomandată pentru adulți. Creșterea dozei poate fi utilă la anumiți pacienți, dar doza maximă nu trebuie să depășească 40 mg zilnic.

Copii și adolescenți (7-- 18 ani)

Paroxetina nu trebuie utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților, deoarece studiile clinice controlate au arătat că paroxetina este asociată cu un risc crescut pentru comportament suicidar și ostilitate. Suplimentar în aceste studii, eficacitatea nu a fost demonstrată adecvat (vezi pct.4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și pct.4.8 Reacții adverse).

Copii cu vârsta sub 7 ani

Utilizarea paroxetinei nu a fost studiată la copiii cu vârsta sub 7 ani. Paroxetina nu trebuie utilizată, deoarece siguranța și eficacitatea nu a fost stabilită la acest grup de pacienți.

Insuficiență hepatică/renală

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) sau cei cu insuficiență hepatică prezintă concentrații plasmatiche crescute de paroxetină. Ca urmare dozele trebuie restricționate la cel mai mic nivel eficace.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la paroxetină sau la oricare dintre excipienți.

Paroxetina este contraindicată în asociere cu inhibitorii de monoaminooxidază (IMAO). În situații excepționale, linezolidul (un antibiotic care este un IMAO reversibil neselectiv) poate fi administrat concomitent cu paroxetina, cu condiția să existe facilități pentru supravegherea strictă a simptomelor sindromului serotoninergic și monitorizarea tensiunii arteriale (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu paroxetină poate fi inițiat:

- la două săptămâni de la întreruperea administrării unui IMAO ireversibil sau
- la cel puțin 24 de ore după întreruperea administrării unui IMAO reversibil (de exemplu moclobemidă, linezolid).

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

Paroxetina nu trebuie utilizată în asociere cu tioridazina, deoarece, similar altor medicamente cu efect inhibitor asupra enzimei hepatice CYP450 2D6, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche de tioridazină (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune). Administrarea de tioridazină în monoterapie poate duce la prelungirea intervalului QTc, cu aritmii ventriculare grave asociate, cum sunt torsada vârfurilor și moarte subită.

Paroxetina nu trebuie utilizată în asociere cu pimozida (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la copii și adolescenți

Paroxetina nu este recomandată copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. În studiile clinice la copiii și adolescenții tratați cu paroxetină au fost observate mai frecvent un risc crescut de comportament suicidal (tentative de suicid și gânduri suicidare) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și furie), comparativ cu placebo.

Dacă pe baza necesității clinice se ia decizia pentru tratamentul cu paroxetină, pacientul trebuie supravegheat cu atenție pentru determinarea apariției simptomelor suicidare.

Suplimentar, la copii și adolescenți nu există date de siguranță pe termen lung cu privire la efecte asupra creșterii, maturizării și dezvoltării cognitive și comportamentale (Vezi pct. 4.8).

Inhibitorii de monoaminooxidază

Tratamentul cu paroxetină trebuie început cu precauție la două săptămâni după terminarea tratamentului cu un IMAO ireversibil sau la 24 de ore după terminarea tratamentului cu un inhibitor MAO reversibil. Doza de paroxetină trebuie crescută treptat până se obține un răspuns terapeutic optim (vezi pct.4.3 și 4.5).

Suicid/gânduri suicidare sau agravarea stării clinice

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideeație 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 antidepresive la pacienții adulți au arătat existența unui risc accentuat de comportament suicidar în cazul medicamentelor antidepresive 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.

Acatizie/neliniște psihomotorie

Utilizarea paroxetinei a fost asociată cu apariția acatiziei, caracterizată prin neliniște subiectivă neplăcută și necesitate de mișcare asociată cu incapacitatea de a sta jos sau de a sta în picioare. Aceasta este probabil să apară mai ales în primele săptămâni de tratament. La pacienții care prezintă aceste simptome nu este benefică creșterea dozei.

Sindrom serotoninergic/Sindrom neuroleptic malign

Rar, asociat tratamentului cu paroxetină, pot să apară sindromul serotoninergic și evenimente asemănătoare cu sindromul neuroleptic malign, mai ales atunci când aceasta este administrată în asociere cu alte medicamente serotoninergice/neuroleptice. Deoarece aceste sindroame pun viața în pericol, tratamentul cu paroxetină trebuie întrerupt dacă apar astfel de evenimente (caracterizate prin asocieri de simptome ca hipertermie, rigiditate, mioclonii, instabilitate a sistemului nervos vegetativ cu posibile fluctuații rapide ale semnelor vitale, modificări ale statusului mintal incluzând confuzie, iritabilitate, agitație extremă progresând către delir și comă) și trebuie inițiat tratamentul simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Paroxetina nu trebuie utilizată în asociere cu precursorii de serotonină (cum sunt L-triptofan, oxitriptan) datorită riscului de apariție a sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5).

Manie

Similar tuturor antidepresivelor, paroxetina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente de manie. Administrarea paroxetinei trebuie întreruptă la oricare pacient care intră în faza maniacală.

Fracturi

Studiile epidemiologice au demonstrat un risc crescut de fracturi la pacienții tratați cu anumite antidepresive, incluzând ISRS-urile așa cum este cazul paroxetinei. Creșterea riscului de fracturi se înregistrează în timpul tratamentului cu paroxetină și are cea mai mare valoare în timpul primelor luni de tratament.

Insuficiență renală/hepatică

Se recomandă precauție 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 ISRS poate influența controlul glicemiei. Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină și/sau antidiabetice orale.

Epilepsie

Similar altor antidepresive, paroxetina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu epilepsie.

Convulsii

Incidența convulsiilor la pacienții tratați cu paroxetină este sub 0,1%. Administrarea paroxetinei trebuie întreruptă la oricare pacient la care apar convulsii.

Terapie electro-convulsivantă (TEC)

Experiența clinică referitoare la administrarea paroxetinei concomitent cu utilizarea TEC este limitată.

Glaucom

Similar altor ISRS, paroxetina determină, mai puțin frecvent, midriază și trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi închis sau cu antecedente de glaucom.

Afecțiuni cardiace

Se recomandă luarea măsurilor uzuale de precauție la pacienții cu afecțiuni cardiace.

Hiponatremie

Hiponatremia a fost raportată rar, mai ales la vârstnici. De asemenea, trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu risc pentru hiponatremie, de exemplu cei care utilizează concomitent medicamente hiponatremice sau care au ciroză. Hiponatremie este, în general, reversibilă după întreruperea administrării paroxetinei.

Hemoragie

În cazul tratamentului cu ISRS au existat raportări de sângerări cutanate anormale cum sunt echimozele și purpura. Au fost raportate alte manifestări hemoragice, de exemplu hemoragie gastro-intestinală. La pacienții vârstnici poate exista un risc crescut.

Se recomandă măsuri de precauție la pacienții care utilizează concomitent ISRS și anticoagulante orale, medicamente cunoscute ce influențează funcția plachetară sau alte medicamente care cresc riscul de sângerare (de exemplu antipsihotice atipice precum clozapină, fenotiazine, majoritatea antidepresivelor triciclice, acid acetilsalicilic, AINS, inhibitori COX-2) precum și la pacienții cu antecedente de tulburări de sângerare sau cu predispoziție la hemoragii.

Alcool etilic

Cu toate că paroxetina nu accentuează afectarea mintală sau motorie determinată de alcool etilic, nu se recomandă utilizarea concomitentă de paroxetină și alcool etilic.

Interacțiunea cu tamoxifen

Paroxetina poate determina reducerea efectului tamoxifenului (vezi pct.4.5). Se recomandă ca medicul prescriptor să aleagă alt antidepresiv cu activitate CYP2D6 minimă.

Simptome de întrerupere prezente la oprirea tratamentului cu paroxetină

Simptomele de întrerupere ce apar la oprirea tratamentului cu paroxetină sunt frecvente, mai ales atunci când tratamentul este întrerupt brusc (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, evenimente adverse observate la întreruperea tratamentului au apărut la 30% din pacienții tratați cu paroxetină comparativ cu 20% la cei tratați placebo. Riscul apariției simptomelor de întrerupere poate depinde de mai mulți factori, incluzând durata tratamentului doza administrată și frecvența de reducere a dozei.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt: amețeli, tulburări de sensibilitate (incluzând parestezii, senzația de șoc electric și tinitus), tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și vise intense), agitație și anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, confuzie, transpirații, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări de vedere. În general aceste simptome sunt ușoare până la moderate, dar la unii pacienți pot fi severe. Acestea apar în general în primele zile de la întreruperea tratamentului, dar au existat foarte rar raportări a unor astfel de simptome la pacienții care au uitat o doză. În general aceste simptome sunt autolimitante și se remit în decurs de 2 săptămâni deși la unii pacienți pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult). Prin urmare, se recomandă ca doza de paroxetină să fie redusă progresiv pe parcursul a mai multe săptămâni sau luni, în funcție de nevoile pacientului (vezi pct. 4.2 „Simptome de întrerupere prezente la oprirea tratamentului cu paroxetină”).

Paroxetină Atb conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente serotoninerge

Similar altor ISRS, administrarea concomitentă cu medicamente serotoninerge (cum sunt L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, ISRS, litiu, sunătoare – *Hypericum perforatum*) pot determina efecte asociate 5-HT (vezi sindromul serotonergic vezi pct. 4.4).

Se recomandă precauție și monitorizare clinică atentă în cazul administrării paroxetinei concomitent cu aceste medicamente. Administrarea concomitentă de paroxetină și IMAO este contraindicată deoarece există risc pentru sindrom serotonergic (vezi pct.4.3).

Pimozidă

Într-un studiu cu administrarea unei doze unice mici de pimozidă (2 mg) s-au observat concentrații plasmatice crescute în medie de 2,5 ori pimozidă în cazul administrării concomitente cu 60 mg paroxetină. Aceasta poate fi explicată prin proprietățile inhibitorii asupra CYP2D6 ale paroxetinei. Utilizarea concomitentă de pimozidă și paroxetină este contraindicată datorită indexului terapeutic îngust al pimozidei și capacității sale de a prelungi intervalul QT (vezi pct.4.3)

Enzime care metabolizează medicamentul

Metabolismul și farmacocinetica paroxetinei pot fi afectate de către medicamente care induc sau inhibă activitatea enzimelor.

Când paroxetina este administrată în asociere cu un medicament cunoscut ca fiind inhibitor al activității enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor, trebuie avută în vedere utilizarea celor mai mici doze eficiente.

Nu este considerată necesară ajustarea dozelor inițiale în cazul administrării paroxetinei în asociere cu un medicament cunoscut ca fiind inductor al activității enzimelor hepatice implicate în metabolizarea medicamentelor (de exemplu, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoina) sau cu fosamprenavir/ritonavir. Orice altă modificare ulterioară a dozelor administrate trebuie făcută în funcție de efectul clinic (toleranță și eficacitate).

Fosamprenavir/ritonavir

Administrarea concomitentă de fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg de două ori pe zi cu paroxetină 20 mg zilnic la voluntarii sănătoși timp de 10 zile a redus semnificativ concentrațiile plasmatice de paroxetină cu aproximativ 55%. Concentrațiile plasmatice de fosamprenavir/ritonavir în timpul administrării concomitente cu paroxetină au fost similare cu valorile de referință din timpul studiilor, indicând că paroxetina nu are efecte semnificative asupra metabolismului fosamprenavirului/ritonavirului. Nu există date referitoare la efectele pe termen lung în administrarea concomitentă de paroxetină și fosamprenavir/ritonavir, peste 10 zile.

Prociclidină

Administrarea zilnică a paroxetinei crește semnificativ valorile concentrațiilor plasmatice ale prociclidinei. Când apar reacții anticolinergice este necesară reducerea dozei de prociclidină.

Anticonvulsivante: Carbamazepină, fenitoină, valproat de sodiu. Administrarea concomitentă pare să nu afecteze profilul farmacocinetic/farmacodinamic la pacienții cu epilepsie.

Potența paroxetinei de inhibare a CYP2D6

Similar altor antidepresive, incluzând alte ISRS, paroxetina inhibă enzima CYP2D6 a citocromului P450. Inhibarea CYP2D6 determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent metabolizate de către această enzimă. Acestea includ anumite antidepresive triciclice (de exemplu clomipramină, nortriptilină și desipramină), neuroleptice fenotiazinice (de exemplu perfenazină și tioridazină, vezi pct.4.3), risperidonă, atomoxetină, anumite antiaritmice clasa Ic (de exemplu propafenonă și flecainidă) și metoprolol. Nu se recomandă utilizarea paroxetinei în

asociere cu metoprolol atunci când se administrează în insuficiența cardiacă din cauza indexului terapeutic îngust al metoprololului în cadrul acestei indicații.

Tamoxifen este un pro-medicament care necesită activare metabolică prin intermediul CYP2D6. Inhibarea CYP2D6 de către paroxetină determină scăderea concentrației plasmatice a unui metabolit activ și prin urmare scade eficacitatea tamoxifenului mai ales la metabolizatorii intensivi. Se recomandă ca medicii prescriptori să utilizeze alt medicament antidepresiv cu activitate CYP2D6 minimă.

Alcool etilic

Similar altor medicamente psihotrope pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul de alcool etilic în timp ce utilizează paroxetină.

Anticoagulante orale

În cazul administrării concomitente de paroxetină și anticoagulante orale pot să apară interacțiuni farmacodinamice. Utilizarea concomitentă de paroxetină și anticoagulante orale poate determina creșterea activității anticoagulante și risc hemoragic. Ca urmare paroxetina trebuie administrată cu precauție la pacienții aflați în tratament cu anticoagulante orale (vezi pct. 4.4).

AINS, acid acetilsalicilic și alte medicamente antiagregante plachetare

În cazul administrării concomitente de paroxetină și AINS poate să apară o interacțiune farmacodinamică. Utilizarea concomitentă de paroxetină și AINS/acid acetilsalicilic poate determina un risc hemoragic crescut (vezi pct. 4.4).

Se recomandă precauție la pacienții care utilizează ISRS concomitent cu anticoagulante orale, medicamente care influențează funcția plachetară sau care cresc riscul de sângerare (de exemplu antipsihotice atipice cum sunt clozapina, fenotiazine, majoritatea antidepresivelor triciclice, acid acetilsalicilic, AINS, inhibitori COX-2) și la pacienții cu antecedente de tulburări de sângerare sau cu predispoziție la sângerare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile epidemiologice arată un risc crescut de malformații cogenitale, în special cardiovasculare (de exemplu defecte septale ventriculare și atriale) asociată cu administrarea de paroxetină în primul trimestru de sarcină. Mecanismul nu este cunoscut. Datele sugerează că riscul de a avea un nou-născut cu malformație cardiovasculară după expunerea maternă la paroxetină este mai mic de 2/100 comparativ cu frecvența anticipată a acestor defecte care este de aproximativ 1/100 în populația generală.

Paroxetina trebuie utilizată în timpul sarcinii doar dacă este indicată clar. Medicul curant trebuie să evalueze opțiunea administrării unui tratament alternativ la femeia gravidă sau la femeia care dorește să rămână gravidă.

În timpul sarcinii trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului (vezi Simptome apărute la întreruperea tratamentului cu paroxetină și pct. 4.2).

Dacă administrarea de paroxetină continuă în ultimul trimestru de sarcină, medicul trebuie să monitorizeze nou-născutul.

Dacă paroxetina este administrată în ultima perioadă a sarcinii, la nou-născut pot apare următoarele simptome: detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, instabilitate a temperaturii corpului, dificultăți la alimentare, vărsături, hipoglicemie, hipertonie, hipotonie, hiperreflexivitate, tremor, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență, dificultăți la adormire. Aceste simptome pot fi determinate fie de sindromului serotoninergic, fie de sindromului de întrerupere. În majoritatea cazurilor complicațiile debutează imediat sau precoce (<24 de ore) după naștere.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere, dar nu au indicat efecte nocive directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct 5.3).

Alăptarea

Cantități mici de paroxetină sunt excretate în laptele matern. În studiile publicate, concentrațiile plasmatică la nou-născuții alăptați la sân au fost nedetectabile (<2 ng/ml) sau foarte mici (<4 ng/ml). La acești nou-născuți nu au fost observate semne ale reacțiilor la medicament. Deoarece nu sunt de așteptat reacții, trebuie avută în vedere alăptarea.

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

Paroxetina nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Experiența clinică a indicat că tratamentul cu paroxetină nu este asociat cu afectarea funcțiilor cognitive sau psihomotorii. Cu toate acestea, similar tuturor celorlalte medicamente psihoactive, pacienții trebuie să fie atenționați referitor la capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate că paroxetina nu accentuează afectarea mintală și capacitățile motorii determinate de alcool, utilizarea concomitentă de alcool etilic și paroxetină nu este recomandată.

4.8 Reacții adverse

Unele dintre reacțiile adverse medicamentoase prezentate mai jos pot descrește în intensitate și frecvență, o dată cu continuarea tratamentului și nu duc, în general, la întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse la medicament sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1.000$), foarte rare ($<1/10000$), inclusiv raportări izolate.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: sângerări anormale, predominant la nivelul pielii și mucoaselor (cel mai frecvent echimoză)

Foarte rare: trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții alergice (incluzând urticarie și edem angioneurotic).

Tulburări endocrine

Foarte rare: sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH).

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: creșteri ale concentrațiilor plasmatică de colesterol, scăderea apetitului alimentar

Rare: hiponatriemie.

Hiponatriemia s-a raportat predominant la pacienții vârstnici și este, uneori, determinată de sindromul secreției inadecvate 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).

Frecvență necunoscută: ideeație suicidară și comportament suicidar.

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

De asemenea, aceste simptome pot fi determinate de boala preexistentă.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, tremor, cefalee.

Mai puțin frecvente: tulburări extrapiramidale.

Rare: convulsii, sindromul picioarelor neliniștite (SPN).

Foarte rare: sindrom serotoninergic (simptomele pot include agitație, confuzie, diaforeză, halucinații, hiperreflexie, mioclonii, frisoane, tahicardie și tremor).

Au fost primite raportări de tulburări extrapiramidale, incluzând distonie oro-facială, de la pacienți care prezentau, uneori, tulburări de mișcare subiacente sau care utilizau medicamente neuroleptice.

Tulburări oculare

Frecvente: vedere încețoșată.

Mai puțin frecvente: midriază (vezi pct. 4.4).

Foarte rare: glaucom acut.

Tulburări acustice și vestibulare

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 arterială ortostatică.

Au fost raportate creșteri sau scăderi tranzitorii ale tensiunii arteriale după tratamentul cu paroxetină, de obicei la pacienții cu hipertensiune arterială preexistentă sau cu anxietate.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: căscat.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață.

Frecvente: constipație, diaree, vărsături, xerostomie.

Foarte rare: hemoragie gastro-intestinală.

Tulburări hepatobiliare

Rare: creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice.

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

S-a raportat creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice. De asemenea, după punerea pe piață, s-au primit foarte rar raportări de evenimente hepatice (cum este hepatită, uneori asociată cu icter și/sau insuficiență hepatică). Trebuie luată în considerare întreruperea administrării de paroxetină, în cazul în care rezultatele testelor funcționale hepatice indică valori crescute, care se mențin o perioadă lungă de timp.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: transpirații.

Mai puțin frecvente: erupții cutanate tranzitorii, prurit

Foarte rare: 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.

Foarte rare: priapism.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: artralгии, mialгии

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie, creștere ponderală

Foarte rare: edeme periferice.

Simptome de întrerupere observate la oprirea administrării paroxetinei

Frecvente: amețeli, tulburări senzoriale, tulburări ale somnului, anxietate, cefalee.

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

Oprirea administrării de paroxetină (mai ales dacă este bruscă) duce frecvent la simptome de întrerupere. Au fost raportate amețeli, tulburări senzoriale (incluzând parestezii, senzații de șoc electric și tinitus), tulburări ale somnului (incluzând vise intense), agitație sau anxietate, greață, tremor, confuzie, hipersudorație, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări de vedere.

În general, aceste evenimente sunt de intensitate ușoară până la moderată și sunt autolimitante, dar, cu toate acestea, la anumiți pacienți, ele pot fi severe și/sau prelungite. Ca urmare, se recomandă ca atunci când tratamentul nu mai este necesar, doza de paroxetină să fie scăzută treptat (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Evenimente adverse observate în studiile clinice efectuate la copii și adolescenți

În studiile clinice cu durată scurtă (10-12 săptămâni) efectuate la copii și adolescenți, la pacienții tratați cu paroxetină au fost raportate următoarele evenimente adverse cu o frecvență de cel puțin 2% și care au apărut de cel puțin 2 ori mai frecvent comparativ cu placebo: comportament suicidar cu tendință crescută (incluzând tentative suicidare și gânduri suicidare), comportament de auto-vătămare și ostilitate crescută. Ideile suicidare și tentativele suicidare au fost observate mai ales în studiile clinice efectuate la adolescenții care prezentau tulburare depresivă majoră. Ostilitatea crescută a fost prezentă mai ales la copiii cu tulburare obsesiv compulsivă și în special la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Au fost observate evenimente adverse suplimentare mai frecvent în grupul de tratament cu paroxetină comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo: scăderea apetitului alimentar, tremor, transpirații, hiperkinezie, agitație, labilitate emoțională (incluzând plâns și fluctuații ale dispoziției).

În studiile care au utilizat o schemă terapeutică de reducere treptată a dozei, simptomele raportate în timpul fazei de reducere treptată a dozei sau după întreruperea administrării de paroxetină la cel puțin 2% din pacienți și care au apărut de 2 ori mai frecvent comparativ la grupul la care s-a administrat placebo, au fost: labilitate emoțională (incluzând plânset, tulburări de dispoziție, auto-vătămare, gânduri suicidare și tentative suicidare), nervozitate, amețeli, greață, durere abdominală (vezi pct. 4.4)

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

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Din informațiile disponibile cu privire la supradozajul cu paroxetină reiese o marjă largă de siguranță. Experiența cu privire la supradozajul cu paroxetină a indicat că în plus față de simptomele menționate la pct. 4.8 au fost raportate vărsături, febră și contracții musculare involuntare. Pacienții s-au recuperat în general fără sechele grave chiar la doze de până la 2000 mg paroxetină, administrate în monoterapie. Rar au fost raportate evenimente cum sunt comă sau modificări ECG și, foarte rar, s-a

raportat deces dar mai ales în cazul în care paroxetina a fost utilizată în asociere cu alte medicamente psihotrope, cu sau fără alcool etilic.

Tratament

Nu se cunoaște un antidot specific.

Tratamentul constă în măsurile terapeutice generale din cadrul abordării terapeutice a supradozajului cu orice antidepresiv. Când este adecvat, stomacul trebuie golit fie prin inducerea emezei, fie prin lavaj gastric, fie prin ambele măsuri. După golirea stomacului se poate administra cărbune activat în doză de 20-30 g la fiecare 4-6 ore în decursul primelor 24 de ore de la ingestie. Sunt indicate tratamentul de susținere și monitorizarea frecventă a funcțiilor vitale precum și supravegherea atentă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidepresive, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, codul ATC N06AB05.

Mecanism de acțiune

Paroxetina este un inhibitor selectiv potent al recaptării 5-hidroxitriptaminei (5-HT, serotoninei) cu acțiune antidepresivă și este eficace în tratamentul tulburărilor obsesiv-compulsive, tulburărilor de anxietate socială/fobie socială, tulburările de anxietate generalizată, tulburările de stres post-traumatic și tulburările de panică datorită inhibării specifice a recaptării 5-HT la nivelul neuronilor cerebrali.

Paroxetina nu este înrudită chimic cu antidepresivele triciclice, tetraciclice sau cu alte tipuri de antidepresive.

Paroxetina are afinitate mică pentru receptorii colinergici muscarinici, iar studiile la animale au indicat doar proprietăți anticolinergice reduse.

În concordanță cu această calitate de selectivitate, studiile *in vitro* au arătat că paroxetina are afinitate mică pentru receptorii alpha1 adrenergici, alpha 2 adrenergici, și beta adrenergici, D2 dopaminergici, 5-HT1-like, 5-HT2 și H1 histaminergici, comparativ cu antidepresivele triciclice. Această lipsă de interacțiune cu receptorii post-sinaptici *in vitro* este certificată de studiile *in vivo* care demonstrează lipsa efectelor de deprimare a SNC și proprietăți hipotensive.

Efecte farmacodinamice

Paroxetina nu afectează funcția psihomotorie și nu potențează efectul de deprimare al alcoolului etilic. La animalele cărora li s-au administrat inițial inhibitori IMAO sau triptofan, similar altor inhibitori selectivi ai 5-HT, paroxetina determină simptome ale stimulării excesive a receptorilor 5-HT. Studiile comportamentale și EEG arată că paroxetina are o activitate scăzută la doze de obicei mai mari decât cele necesare pentru inhibarea recaptării 5-HT. În mod fiziologic proprietățile de activare nu sunt asemănătoare cu cele ale amfetaminelor.

Studiile la animale arată că paroxetina este bine tolerată din punct de vedere cardiovascular. Paroxetina nu modifică semnificativ tensiunea arterială, frecvența cardiacă și ECG, atunci când este administrată la voluntari sănătoși.

Studiile arată că în comparație cu antidepresivele care inhibă recaptarea noradrenalinei, paroxetina are o capacitate mult mai redusă de a inhiba efectele antihipertensive ale guanetidinei.

În tratamentul tulburărilor depresive, paroxetina are eficacitate comparabilă cu antidepresivele standard.

De asemenea, există dovezi ale faptului că paroxetina poate avea eficacitate terapeutică la pacienții care nu au răspuns la terapiile standard.

Administrarea unei doze de paroxetină diminuează, nu a influențat calitatea sau durata somnului. Din contră, pacienții au raportat un somn mai bun calitativ în timpul utilizării paroxetinei.

Analiza suicidului la adulți

O analiză obținută din studii controlate placebo efectuate la adulți cu tulburări psihice care analizează specific paroxetina, a arătat o frecvență mai mare a comportamentului suicidar la adulții tineri (cu vârste de 18-24 de ani) tratați cu paroxetină comparativ cu placebo (2,19% comparativ cu 0,92%). În

grupurile cu vârste mai înaintate nu a fost observat un astfel de interes. La adulții cu tulburare depresivă majoră (toate vârstele) a existat o creștere a frecvenței pentru comportament suicidar la pacienții tratați cu paroxetină comparativ cu placebo (0,32% comparativ cu 0,05%). Toate evenimentele au fost tentative de suicid. Oricum, majoritatea acestor evenimente pentru paroxetină (8 din 11) au fost la adulții tineri (vezi de asemenea pct.4.4).

Răspunsul la doze

În studiile cu doză fixă, curba de răspuns este plată, ceea ce dovedește că utilizarea de doze mai mari decât cele recomandate nu este mai avantajoasă din punct de vedere al eficacității. Totuși există unele date clinice care sugerează că mărirea treptată a dozei poate fi benefică pentru unii pacienți.

Eficacitatea pe termen lung

Eficacitatea administrării paroxetinei pe termen lung a fost demonstrată într-un studiu de menținere cu durată de 52 de săptămâni, care a utilizat protocolul de prevenire a recăderilor. 12% dintre pacienți care au primit paroxetină (20-40 mg pe zi) au prezentat recădere comparativ cu 28% pacienți cu placebo.

Eficacitatea paroxetinei pe termen lung în tratamentul tulburării obsesiv-compulsive a fost analizată în trei studii de întreținere cu durată de 24 de săptămâni care au utilizat protocolul de prevenire a recăderilor. În unul dintre cele trei studii s-a obținut o diferență considerabilă între proporția recăderilor (38%) în grupul de tratament cu paroxetină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (59%).

Eficacitatea administrării paroxetinei pe termen lung în tratamentul tulburării de panică a fost analizată într-un studiu de menținere cu durată de 24 de săptămâni care a utilizat protocolul de prevenire a recăderilor. 5% dintre pacienții care au primit paroxetină (10-40 mg/zi) au prezentat recăderi comparativ cu 30% în grupul la care s-a administrat placebo. Aceste rezultate au fost certificate și de către un studiu de menținere de 36 de săptămâni.

Eficacitatea administrării paroxetinei pe termen lung în tratamentul tulburării de anxietate socială, a tulburării de anxietate generalizate și a tulburării de stres posttraumatic, nu a fost suficient demonstrată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Paroxetina se absoarbe bine după administrarea orală și este metabolizată la nivelul primului pasaj hepatic. Din cauza metabolizării la nivelul primului pasaj, cantitatea de paroxetină disponibilă în circulația sistemică este mai mică decât cea absorbită de la nivelul tractului gastro-intestinal. Saturarea parțială a efectului de prim pasaj hepatic și scăderea clearance-ului plasmatic apar pe măsură ce crește încărcarea la nivelul organismului, o dată cu administrarea de doze unice mai mari sau de doze repetate. Acest lucru duce la creșteri disproporționate ale concentrațiilor plasmatice de paroxetină și, deoarece parametrii farmacocinetici nu sunt constanți, determină o cinetică non-liniară. Totuși, non-liniaritatea este, în general, mică și este limitată la acei subiecți la care se obțin concentrații plasmatice mici la doze mici.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse la 7-14 zile după inițierea tratamentului cu formele farmaceutice cu eliberare imediată sau cu eliberare controlată iar farmacocinetica nu pare să se modifice în timpul tratamentului de lungă durată.

Distribuție

Paroxetina se distribuie în proporție mare în țesuturi, iar calculele farmacocinetice indică faptul că doar 1% din paroxetina din organism se regăsește în plasmă.

Aproximativ 95% din paroxetina prezentă este legată de proteinele plasmatice, la concentrațiile plasmatice terapeutice.

Nu s-a identificat nicio corelație între concentrațiile plasmatice de paroxetină și efectul clinic (experiențe adverse și eficacitate).

Metabolizare

Principalii metaboliți ai paroxetinei sunt produși polari și conjugați ai oxidării și metilării, care sunt eliminați rapid. Ținând cont de lipsa lor relativă de activitate farmacologică, este foarte puțin probabil ca aceștia să contribuie la efectele terapeutice ale paroxetinei.

Metabolizarea nu afectează acțiunea selectivă a paroxetinei asupra recaptării 5-HT la nivel neuronal.

Eliminare

Excreția urinară de paroxetină nemodificată reprezintă, în general, mai puțin de 2% din doza administrată, în timp ce excreția sub formă de metaboliți este de aproximativ 64% din doză. Aproximativ 36% din doză se excretă în fecale, probabil pe cale biliară, din care paroxetina nemodificată reprezintă mai puțin de 1% din doză. Astfel, paroxetina este eliminată aproape complet prin metabolizare.

Excreția metaboliților este bifazică, inițial fiind rezultatul metabolizării la nivelul primului pasaj și, ulterior, fiind controlată de către eliminarea sistemică a paroxetinei.

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici și insuficiența renală/hepatică

La subiecții vârstnici, la cei cu insuficiență renală severă sau la cei cu insuficiență hepatică apar concentrații plasmatică crescute de paroxetină, dar intervalul concentrațiilor plasmatică se suprapune peste cel al subiecților adulți sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicologie efectuate la maimuțele rhesus și la șobolanii albinoși au evidențiat că la ambele specii căile de metabolizare sunt similare cu cele descrise la om. Cum era de așteptat în cazul aminelor lipofile, incluzând antidepressivul triciclic, la șobolani au fost detectate fosfolipidoze. Fosfolipidozele nu au fost observate în studiile efectuate la primat cu durata de până la 1 an, la doze care au fost de 6 ori mai mari decât dozele recomandate clinic.

Carcinogeneza: Într-un studiu cu durata de 2 ani efectuat la șoareci și șobolani, paroxetina nu a prezentat efect tumorigen.

Genotoxicitatea: într-o baterie de teste efectuate *in vitro* și *in vivo* nu a fost observată genotoxicitatea paroxetinei.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani au arătat că paroxetina afectează fertilitatea masculilor și femelelor. La șobolani au fost observate creșterea ratei mortalității la pui și întârzierea osificării. Efectele tardive sunt mai probabil relaționate cu toxicitate maternă și nu sunt considerate ca și efect direct asupra fătului/puiului nou-născutului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Componente intragranulare

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Lactoză monohidrat

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Componente extragranulare

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Hidrogenofosfat de calciu

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu

Film *Opadry white 15B58810*

Dioxid de titan (E 171), HPMC 2910/Hipromeloză 3 cP, HPMC 2910/Hipromeloză 6 cP, Macrogol/PEG 400, polisorbat 80.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12388/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iunie 2011
Reînnoire - August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019

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