

9667/2017/01

9668/2017/01-02-03-04-05-06-07

9669/2017/01-02-03-04-05-06-07

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arketis 10 mg comprimate

Arketis 20 mg comprimate

Arketis 30 mg comprimate

Arketis 40 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Arketis 10 mg

Fiecare comprimat conține paroxetină 10 mg sub formă de clorhidrat de paroxetină 11,11 mg.

Arketis 20 mg

Fiecare comprimat conține paroxetină 20 mg sub formă de clorhidrat de paroxetină 22,22 mg.

Arketis 30 mg

Fiecare comprimat conține paroxetină 30 mg sub formă de clorhidrat de paroxetină 33,33 mg.

Arketis 40 mg

Fiecare comprimat conține paroxetină 40 mg sub formă de clorhidrat de paroxetină 44,44 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Arketis 10 mg

Comprimate biconvexe, de culoare aproape albă, marcate cu "10" pe una din fețe.

Arketis 20 mg

Comprimate plate, de culoare aproape albă, marcate cu "20" pe una din fețe și având un șanț median pe cealaltă față.

Arketis 30 mg

Comprimate plate, de culoare aproape albă, cu margini rotunjite, cu șanț median.

Arketis 40 mg

Comprimate sub formă de capsule, de culoare aproape albă, cu șanț median.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Episoade depresive majore.

Tulburări obsesiv-compulsive.

Atac de panică cu sau fără agorafobie.

Tulburări de anxietate socială/fobie socială.

Tulburări de anxietate generalizată.

Sindrom de stres post-traumatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Se recomandă administrarea paroxetinei o dată pe zi, dimineața, în timpul mesei.

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. Similar celorlalte medicamente antidepresive, doza trebuie evaluată și ajustată, dacă este nevoie, după 3-4 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 pe 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 de creșterea treptată a dozei până la maxim 60 mg paroxetină pe 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 pe 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 apare 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 pe 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/fobia 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 pe 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 de creșterea treptată a dozei, cu câte 10 mg, până la o doză maximă de 50 mg pe 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 de creșterea dozei treptat, cu câte 10 mg, până la o doză maximă de 50 mg pe zi. Utilizarea pe termen lung trebuie monitorizată în mod regulat (vezi pct. 5.1).

Date generale

Simptomele 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 (7-18 ani)

Paroxetina nu trebuie utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților, deoarece studiile clinice controlate efectuate au evidențiat asocierea tratamentului cu paroxetină cu un risc crescut de comportament suicidar și agresivitate. În plus, în aceste studii nu a fost demonstrată în mod adecvat eficacitatea tratamentului (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Copii cu vârsta sub 7 ani

Nu a fost studiată utilizarea paroxetinei la copii cu vârste sub 7 ani. Siguranța și eficacitatea nu au fost determinate pentru această grupă de vârstă, de aceea nu trebuie administrată la copii sub 7 ani.

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.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la paroxetină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Administrarea în asociere cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO). Tratamentul cu paroxetină poate fi început:
 - la două săptămâni după întreruperea unui IMAO ireversibil, sau
 - la cel puțin 24 de ore după întreruperea unui IMAO reversibil (de exemplu moclobemid).Trebuie să treacă cel puțin o săptămână între întreruperea tratamentului cu paroxetină și inițierea tratamentului cu orice IMAO.
- Administrarea în asociere cu tioridazina, deoarece, similar altor medicamente care inhibă enzima hepatică CYP450 2D6, paroxetina poate determina concentrații plasmatice crescute de tioridazină (vezi pct. 4.5). Administrarea de tioridazină singură poate duce la prelungirea intervalului QT, cu asocierea de aritmii ventriculare grave ca de exemplu, torsada vârfurilor și moartea subită.
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu paroxetină trebuie inițiat cu atenție, la două săptămâni după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil sau la 24 de ore după întreruperea 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).

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

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 agresivitate, comportament de opoziție și mânie) au fost observate mai frecvent la copiii și adolescenții tratați cu antidepresive 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/ideație suicidară sau agravare a stării clinice

Depresia se asociază cu creșterea riscului de ideație 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 medicamentul Arketis 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 ideeație suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de ideeație 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.

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 ideeații cu tentă de suicid precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

Acatizia

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 antidepresive, 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.

Epilepsie

Ca și alte antidepresive, 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

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

Glaucom

Similar altor ISRS, paroxetina determină 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.

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. 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 acetil salicilic, AINS, inhibitori COX-2) precum și la pacienții cu istoric de tulburări de coagulare sau care sunt predispuși la sângerări.

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), 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 „Simptome de sevraj care apar la oprirea tratamentului cu paroxetină”, pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente serotoninerge

Similar altor ISRS, administrarea în asociere cu medicamente serotoninerge (inclusiv IMAO, L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, ISRS, litiu și preparate pe bază de sunătoare - *Hypericum perforatum*) poate determina apariția efectelor excesului de 5-HT (sindrom serotonergic: vezi pct.

4.3 și pct. 4.4). Se recomandă prudență și este necesară o supraveghere clinică mai atentă în cazul asocierii acestor medicamente cu paroxetina.

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 paroxetină recomandate. Nu se consideră necesară ajustarea dozei inițiale când paroxetina este administrată împreună cu medicamente inductoare enzimatic (de exemplu carbamazepina, rifampicina, fenobarbitalul, fenitoina). Orice ajustare ulterioară a dozei trebuie efectuată în funcție de efectul clinic (toleranța și eficacitatea).

Prociclidina

Administrarea zilnică de paroxetină crește în mod semnificativ nivelele plasmatice de prociclidină. În cazul apariției efectelor anticolinergice, doza de prociclidină 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.

Aciunea 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), 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.

Alcool etilic

Cu toate că paroxetina nu determină accentuarea afectării abilităților motorii și mentale produse de alcoolul 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 apare 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 apare 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 în asociere 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.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Un studiu al efectelor asupra sarcinii după expunerea maternă la antidepresive în primul trimestru a sugerat o posibilă creștere ușoară a riscului de malformații congenitale, cum ar fi defectul de sept

ventricular, la copiii mamelor tratate cu paroxetină în perioada de graviditate. Totuși, alte studii nu au remarcat asocieri cu malformații congenitale.

Paroxetina trebuie utilizată în sarcină doar dacă acest lucru este absolut necesar. Femeile care intenționează să rămână gravide sau cele care au rămas însărcinate în timpul tratamentului trebuie sfătuite să se adreseze medicului. Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului în timpul sarcinii (vezi „Simptome de sevraj care apar la oprirea tratamentului cu paroxetină” și pct. 4.2).

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 apare 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.

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 (vezi pct. 5.3).

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). Nici un semn al efectelor medicamentului nu a fost observat la acești copii. Cu toate acestea, paroxetina nu trebuie utilizată în cursul alăptării decât dacă beneficiile estimate pentru mamă depășesc potențialele riscuri pentru copil.

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, ca în cazul tuturor medicamentelor psihoactive, pacienții trebuie să fie precauți în privința capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

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 sisteme, aparate și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvent (> 1/10), frecvent (> 1/100, <1/10), mai puțin frecvent (> 1/1.000, <1/100), rar (> 1/10.000, <1/1.000), foarte rar (<1/10.000), inclusiv cazuri izolate.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvent: sângerări anormale, mai ales la nivelul pielii și mucoaselor (în principal echimoze).

Foarte rar: trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rar: reacții alergice (inclusiv urticarie și angioedem).

Tulburări endocrine

Foarte rar: sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH).

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvent: apetit alimentar scăzut.

Rar: hiponatremie. Hiponatremia a fost observată predominant la pacienții vârstnici și este uneori datorată sindromului de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH).

Tulburări psihice

Frecvent: somnolență, insomnie.

Mai puțin frecvent: confuzie, halucinații.

Rar: reacții maniacale, agitație, anxietate, depersonalizare, atacuri de panică, acatizie (vezi pct. 4.4).

Frecvență necunoscută: ideeație suicidară și comportamente de tip suicidar*, agresivitate**.

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

** în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață au fost observate cazuri de agresivitate.

Aceste simptome pot fi determinate și de boala subiacentă.

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

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvent: amețeli, tremor.

Mai puțin frecvent: tulburări extrapiramidale.

Rar: convulsii.

Foarte rar: sindrom serotoninergic (simptomele pot include agitație, confuzie, diaforeză, halucinații, reflexe exagerate, mioclonii, frisoane, tahicardie și tremor). Au fost raportate cazuri de tulburare extrapiramidală inclusiv distonie oro-facială la pacienți cu tulburări motorii sau care primeau medicație neuroleptică.

Tulburări oculare

Frecvent: vedere încețoșată.

Foarte rar: glaucom acut.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvent: tahicardie sinusală.

Rar: bradicardie.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvent: creșteri sau scăderi tranzitorii ale tensiunii arteriale.

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

Frecvent: căscat.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvent: greață.

Frecvent: constipație, diaree, xerostomie.

Foarte rar: hemoragii gastro-intestinale.

Tulburări hepato - biliare

Rar: creșteri ale enzimelor hepatice.

Foarte rar: evenimente hepatice (ca 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 cazuri de evenimente hepatice (ca 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.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvent: transpirații.

Mai puțin frecvent: erupții cutanate, prurit

Foarte rar: reacții de fotosensibilitate.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvent: retenție urinară.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvent: disfuncție sexuală.

Rar: hiperprolactinemie/galactoree.

Foarte rar: priapism.

Tulburări musculo – scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rar: artralгии, mialгии.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvent: astenie, creștere ponderală.

Foarte rar: edeme periferice.

Simptomele de sevraj care apar la oprirea tratamentului cu paroxetină

Frecvent: amețeli, tulburări senzoriale, tulburări de somn, anxietate, cefalee.

Mai puțin frecvent: 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 și senzație de curentare), 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 și auto - limitate, deși la unii pacienți pot fi severe și / sau prelungite. Se recomandă deci oprirea gradată prin scăderea treptată a dozei când tratamentul cu paroxetină nu mai este necesar (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Reacții adverse din studii clinice pediatrice

În studiile clinice efectuate pe termen scurt (până la 10-12 săptămâni) la copii și adolescenți, următoarele reacții adverse au fost observate la pacienții tratați cu paroxetină cu frecvență de cel puțin 2% și au apărut de cel puțin două ori mai frecvent în lotul cu paroxetină comparativ cu lotul placebo: creșterea comportamentelor suicidare (incluzând tentative de suicid și ideeație suicidară), comportamente auto-agresive și agresivitate crescută. Tentativele de suicid și ideeația 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 copiii cu vârste sub 12 ani. Alte reacții care au apărut mai frecvent în lotul cu paroxetină comparativ cu placebo au fost: scăderea apetitului alimentar, tremor, transpirații, hiperkinezie, agitație, labilitate emoțională (inclusiv plâns și fluctuații ale stării emoționale).

În studiile care au folosit un regim cu reducere treptată a dozelor, simptomele raportate în timpul fazei de reducere a dozei sau la oprirea tratamentului cu paroxetină, cu frecvență de cel puțin 2% și care au apărut de cel puțin două ori mai frecvent în lotul cu paroxetină comparativ cu lotul placebo au fost: labilitate emoțională (inclusiv plâns și fluctuații ale stării emoționale, auto-agresiune, ideeație suicidară și tentative de suicid), nervozitate, amețeli, greață și dureri abdominale (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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Informațiile în privința supradozajului paroxetinei disponibile în prezent evidențiază o marjă largă de siguranță. Experiența privind supradozajul cu paroxetină a indicat că, pe lângă simptomele menționate la pct. 4.8 au fost raportate: vărsături, midriază, febră, modificări ale tensiunii arteriale, cefalee,

contractții musculare involuntare, agitație, anxietate și tahicardie. În general, pacienții și-au revenit fără sechele chiar și după administrarea de doze de până la 2.000 mg. Au fost raportate ocazional evenimente cum ar fi coma sau modificări EKG; foarte rar acestea s-au soldat cu deces, dar în general în situația în care paroxetina a fost administrată concomitent cu alte medicamente psihotrope, cu sau fără alcool etilic.

Tratament

Nu se cunoaște nici un antidot specific. Tratamentul trebuie să cuprindă măsurile generale utilizate în tratamentul supradozajului cu orice antidepressiv. Dacă este cazul, conținutul gastric trebuie evacuat fie prin inducerea vărsăturii, fie prin lavaj, fie prin ambele metode. După evacuare, poate fi administrată o doză de 20-30 mg cărbune activat la fiecare 4-6 ore în primele 24 de ore după ingestie. Sunt indicate măsuri de susținere, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supraveghere atentă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Paroxetina este un inhibitor puternic și selectiv al recaptării de 5-hidroxitriptamină (5-HT, serotonină) și efectul său antidepressiv 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 antidepressivele triciclice, tetraciclice sau alte antidepressive 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 antidepressivele triciclice, paroxetina are afinitate scăzută pentru receptorii adrenergici alfa 1, alfa 2 și beta, dopaminergici (D2), pseudo 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 hipotensive.

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 antidepressivele 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 antidepressivelor 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 nici un 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.

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 utilizării 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 utilizării 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 utilizării 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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Paroxetina se absoarbe bine 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 se distribuie în proporție mare 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 plasmatice de paroxetină și efectele clinice (reacții adverse și eficacitate).

Doar cantități mici de paroxetină trec în laptele matern uman și la fetus la animalele de laborator.

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 interferează cu acțiunea selectivă a paroxetinei de recaptare a 5-HT neuronale.

Excreție

Excreția urinară a paroxetinei nemetabolizate 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 înjumătățire plasmatică este variabil, dar în general este de aproximativ 1 zi.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici și pacienți cu insuficiență renală/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 antidepressive triciclice, la șobolan a fost descoperită fosfolipidoză. Fosfolipidoza nu a fost evidențiată într-un studiu cu durată de un an la primate, 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 niciun efect tumorigen.

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

Toxicitate asupra funcției de reproducere: studii la șobolan au evidențiat faptul că paroxetina afectează fertilitatea feminină și masculină. La șobolan, au fost observate creșterea mortalității la pui și întârzierea osificării. Aceste efecte au fost probabil legate de toxicitatea pentru mamă și nu au fost considerate ca fiind efecte directe asupra fătului/nou-născutului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Arketis 10 mg, Arketis 30 mg și Arketis 40 mg

Cutie cu un blister din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 6 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 9 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 12 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Arketis 20 mg
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.
Constantinopoleos Street 1-10
Limassol
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arketis 10 mg
9666/2017/01-02-03-04-05-06-07

Arketis 20 mg
9667/2017/01

Arketis 30 mg
9668/2017/01-02-03-04-05-06-07

Arketis 40 mg
9669/2017/01-02-03-04-05-06-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2017.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2017.