

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SEROXAT 20 mg comprimate filmate

SEROXAT 30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține paroxetină 20 mg/30 mg (sub formă de paroxetină clorhidrat hemihidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Seroxat 20 mg

Comprimate filmate biconvexe, de formă ovală, de culoare albă, marcate cu "20" pe una dintre fețe și o linie de diviziune pe cealaltă față.

Comprimatul filmat de 20 mg poate fi împărțit în doze egale, dacă este necesar.

Seroxat 30 mg

Comprimate biconvexe, de formă ovală, de culoare albastră, marcate cu "SEROXAT 30" pe una dintre fețe și cu o linie de diviziune pe cealaltă față.

Linia de diviziune are doar rolul de a ușura înghițirea comprimatului și nu permite împărțirea în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul

- Episoadelor depresive majore
- Tulburării obsesiv compulsive
- Tulburării de panică, cu sau fără agorafobie
- Tulburării de anxietate socială/Fobiei sociale
- Tulburării anxioase generalizate
- Tulburării de stres post-traumatic

4.2 Doze și mod de administrare

Se recomandă ca paroxetina să se administreze o dată pe zi, dimineața, împreună cu alimente. Comprimatul trebuie înghițit și nu mestecat.

EPISOD DEPRESIV MAJOR

Doza recomandată este de 20 mg pe zi. În general, ameliorarea pacienților debutează după o săptămână, dar poate deveni evidentă în cursul celei de a doua săptămâni de tratament.

Similar tuturor medicamentelor antidepresive, doza trebuie evaluată și ajustată, dacă este necesar, în decurs de 3-4 săptămâni de la inițierea tratamentului și, ulterior, în funcție de raționamentul clinic adecvat. La unii pacienți, cu răspuns insuficient la administrarea dozei de 20 mg, doza poate fi crescută treptat până la maximum 50 mg pe zi, în etape, cu câte 10 mg, în funcție de răspunsul pacientului.

Pacienții cu depresie trebuie tratați o perioadă suficientă, de cel puțin 6 luni, pentru a garanta absența simptomelor.

TULBURARE OBSESIV COMPULSIVĂ

Doza recomandată este de 40 mg pe zi. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 20 mg pe zi, iar doza poate fi crescută treptat, în etape, cu câte 10 mg, până este atinsă doza recomandată. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată se observă un răspuns insuficient, unii pacienți pot avea beneficii în urma creșterii treptate a dozei, până la maximum 60 mg pe zi.

Pacienții cu TOC trebuie tratați o perioadă suficientă de timp, pentru a garanta absența simptomelor. Această perioadă poate fi de câteva luni sau chiar mai mare (vezi pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice).

TULBURARE DE PANICĂ

Doza recomandată este de 40 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 10 mg pe zi, iar doza trebuie crescută treptat, în etape, cu câte 10 mg, până la doza recomandată, în funcție de răspunsul pacientului. Se recomandă o doză inițială mică, pentru a diminua la minimum agravarea potențială a simptomatologiei de panică, despre care, în general, se știe că survine precoce în cursul tratamentului acestei tulburări. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată se observă un răspuns insuficient, unii pacienți pot avea beneficii în urma creșterii treptate a dozei, până la maximum 60 mg pe zi.

Pacienții cu tulburare de panică trebuie tratați o perioadă suficientă de timp, pentru a garanta absența simptomelor. Această perioadă poate fi de câteva luni sau chiar mai mare (vezi pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice).

TULBURARE DE ANXIETATE SOCIALĂ/FOBIE SOCIALĂ

Doza recomandată este de 20 mg pe zi. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată se observă un răspuns insuficient, unii pacienți pot avea beneficii în urma creșterii treptate a dozei, în etape, cu câte 10 mg, până la maximum 50 mg pe zi. Utilizarea pe termen lung trebuie reevaluată periodic (vezi pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice).

TULBURARE ANXIOASĂ GENERALIZATĂ

Doza recomandată este de 20 mg pe zi. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată se observă un răspuns insuficient, unii pacienți pot avea beneficii în urma creșterii treptate a dozei, în etape, cu câte 10 mg, până la maximum 50 mg pe zi. Utilizarea pe termen lung trebuie reevaluată periodic (vezi pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice).

TULBURARE DE STRES POST-TRAUMATIC

Doza recomandată este de 20 mg pe zi. Dacă după câteva săptămâni de tratament cu doza recomandată se observă un răspuns insuficient, anumiți pacienți pot avea beneficii în urma creșterii treptate a dozei, în etape, cu câte 10 mg, până la maximum 50 mg pe zi. Utilizarea pe termen lung trebuie reevaluată periodic (vezi pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice).

INFORMAȚII GENERALE

SIMPTOME DE SEVRAJ OBSERVATE LA ÎNTRERUPEREA ADMINISTRĂRII PAROXETINEI

Trebuie evitată întreruperea bruscă a administrării (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Schema terapeutică de reducere a dozei utilizată în studiile clinice a constat în scăderea dozei zilnice cu 10 mg, la interval de o săptămână. Dacă după o reducere a dozei sau la întreruperea tratamentului apar simptome care nu pot fi tolerate, poate fi luată în considerare reînceperea administrării cu doza prescrisă anterior. Ulterior, medicul poate continua scăderea dozei, dar într-un ritm mai lent.

Grupe speciale de pacienți:

- **Vârstnici**

La subiecții vârstnici apar concentrații plasmatice crescute de paroxetină, dar intervalul concentrațiilor se suprapune cu cel observat în cazul subiecților mai tineri. Administrarea trebuie începută cu doza de inițiere de la adult. Creșterea dozei poate fi utilă la unii pacienți, dar doza maximă nu trebuie să depășească 40 mg pe zi.

- **Copii și adolescenți (7-17 ani)**

Paroxetina nu trebuie utilizată pentru tratamentul copiilor și adolescenților, deoarece studiile clinice controlate au evidențiat faptul că paroxetina s-a asociat cu un risc crescut de comportament suicidar și ostilitate. În plus, în aceste studii, nu a fost demonstrată corespunzător eficacitatea (vezi pct. 4.4 și pct. 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, deoarece siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă nu au fost încă stabilite.

- **Insuficiență renală/hepatică**

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/min) sau la cei cu insuficiență hepatică concentrațiile plasmatice de paroxetină sunt crescute. Ca urmare, trebuie prescrise doze de paroxetină apropiate de limita inferioară a intervalului de doze recomandat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la paroxetină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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 unități 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, clorură de metiltionină [albastru de metilen; un agent de evidențiere preoperator care este un IMAO reversibil neselectiv]).

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 plasmatice 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

Tratamentul cu paroxetina trebuie inițiat cu precauție, la un interval de două săptămâni după oprirea tratamentului cu un IMAO ireversibil sau la 24 de ore după întreruperea tratamentului cu un inhibitor al MAO reversibil. Doza de paroxetina trebuie crescută treptat, până la obținerea unui răspuns optim (vezi pct. 4.3 Contraindicații și pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

Copii și adolescenți

Paroxetina nu trebuie utilizată în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Comportamentele legate de suicid (tentative de suicid și ideea suicidară) și ostilitatea (predominant agresivă, comportament opozițional și furie) au fost mai frecvent observate în cadrul studiilor clinice la copiii și adolescenții tratați cu antidepressiv comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Dacă, pe baza necesității clinice, se ia totuși decizia tratamentului, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, pentru a observa apariția simptomelor suicidare. În plus, lipsesc datele de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți în ceea ce privește creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

Suicid/ideea suicidară sau agravare clinică

Depresia se asociază cu creșterea riscului de idee suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Riscul se menține până la apariția remisiunii semnificative. Dacă fiind posibilitatea ca în primele săptămâni de tratament să nu se obțină o îmbunătățire, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, până la apariția ameliorării. Experiența clinică generală demonstrează că riscul de suicid se poate accentua în primele faze ale recuperării.

Alte tulburări psihice pentru care se prescrie paroxetina se pot asocia de asemenea cu risc crescut de apariție a unor evenimente legate de suicid. În plus, astfel de afecțiuni pot co-exista cu tulburarea depresivă majoră. De aceea, 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 idee suicidară anterior inițierii tratamentului prezintă un risc mai accentuat de idee suicidară sau tentativă de suicid, trebuind să fie monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului. Rezultatele unei meta-analize a studiilor clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepressiv la pacienții adulți cu tulburări psihice au indicat existența unui risc mai mare de comportament suicidar asociat medicamentelor antidepressiv, comparativ cu placebo, la pacienții cu vârsta sub 25 ani (vezi și pct. 5.1).

Terapia medicamentoasă a pacienților, și mai ales a celor aflați în situație de risc înalt, 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 idee cu tentă de suicid, precum și la obligația de solicitare a sfatului medicului imediat după apariția unor astfel de simptome.

Acatizie/agitație psihomotorie

Utilizarea paroxetinei a fost asociată cu apariția acatiziei, care este caracterizată printr-o senzație interioară de neliniște și agitație psihomotorie, cum este imposibilitatea de a sta așezat sau de a rămâne liniștit, asociată, de obicei, cu senzație subiectivă de suferință. Acest lucru este cel mai probabil să apară în timpul primelor săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate fi dăunătoare.

Sindrom serotoninergic/sindrom neuroleptic malign

În cazuri rare, în asociere cu tratamentul cu paroxetina, în special în cazul administrării în asociere cu alte medicamente serotoninergice și/sau neuroleptice, poate să apară sindromul serotoninergic sau un eveniment de tip sindrom neuroleptic malign. Deoarece aceste sindroame pot determina afecțiuni cu potențial de a pune viața în pericol, tratamentul cu paroxetina trebuie întrerupt în cazul apariției unor

astfel de evenimente (caracterizate printr-un grup de simptome cum sunt hipertermie, rigiditate, mioclonii, instabilitate vegetativă cu posibile fluctuații rapide ale semnelor vitale, modificări ale statusului mental incluzând confuzie, iritabilitate, agitație extremă care pot evolua la delir și comă) și trebuie instituit tratamentul simptomatic de susținere a funcțiilor vitale. Paroxetina nu trebuie utilizată în combinație cu precursori de serotonină (cum sunt L-triptofanul, oxitriptanul) din cauza riscului de sindrom serotoninergic. (Vezi pct. 4.3 și 4.5).

Manie

Similar tuturor antidepresivelor, paroxetina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente de manie. La orice pacient care intră într-o fază de manie trebuie întreruptă administrarea de paroxetină.

Insuficiență renală/hepatică

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

Diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat, tratamentul cu ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) poate influența controlul glicemiei. Poate fi necesară ajustarea dozei de insulină și/sau de antidiabetic oral. În plus, există studii care sugerează că poate surveni creșterea nivelurilor glicemiei în condițiile administrării concomitente a paroxetinei și pravastatinei (vezi pct. 4.5).

Epilepsie

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

Convulsii

La pacienții tratați cu paroxetină, incidența generală a convulsiilor este mai mică de 0,1%. Administrarea medicamentului trebuie întreruptă la orice pacient la care apar convulsii.

Terapia electroconvulsivantă (TEC)

Există experiență clinică redusă în ceea ce privește administrarea paroxetinei concomitent cu utilizarea TEC.

Glaucom

Similar altor ISRS, paroxetina poate determina midriază și trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi îngust sau cu antecedente de glaucom.

Afecțiuni cardiace

La pacienții cu afecțiuni cardiace trebuie respectate precauțiile obișnuite.

Hiponatremie

Rareori, predominant la vârstnici, s-a raportat hiponatremie. De asemenea, la pacienții cu risc de hiponatremie determinat, de exemplu, de medicația concomitentă sau de ciroză, este necesară precauție. În general, hiponatremia este reversibilă după întreruperea administrării de paroxetină.

Hemoragie

În cazul administrării ISRS au existat raportări cu privire la sângerări cutanate anormale, cum sunt echimozele și purpura. Au fost raportate și alte manifestări hemoragice, de exemplu hemoragii gastro-intestinale și ginecologice. Pacienții vârstnici pot prezenta un risc crescut de evenimente hemoragice necorelate cu menstruația.

Se recomandă precauție la pacienții care utilizează ISRS concomitent cu anticoagulante orale, medicamente despre care se știe că afectează funcția trombocitară sau alte medicamente care pot determina creșterea riscului de sângerare (de exemplu, antipsihotice atipice cum sunt clozapina, fenotiazinele, majoritatea antidepresivelor triciclice [ATC], acid acetilsalicilic, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS], inhibitori COX-2), precum și la pacienții cu antecedente de tulburări hemoragice sau alte afecțiuni care pot predispuce la sângerare (vezi pct. 4.8).

Interacțiune cu tamoxifen

Paroxetina, un inhibitor potent al CYP2D6, poate determina reducerea concentrațiilor de endoxifen, unul dintre cei mai importanți metaboliți activi ai tamoxifenului. Astfel, paroxetina trebuie evitată pe cât posibil pe durata tratamentului cu tamoxifen (vezi pct. 4.5).

Simptome de sevraj observate în cazul opririi tratamentului cu paroxetină

Simptomele de sevraj sunt frecvente la întreruperea tratamentului, mai ales dacă întreruperea este bruscă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, evenimentele adverse observate în cazul întreruperii tratamentului au apărut la 30% dintre pacienții tratați cu paroxetină, comparativ cu 20% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Apariția simptomelor de întrerupere nu este echivalentă cu efectul de apariție a dependenței de medicament.

Riscul de simptome de sevraj poate să depindă de câțiva factori, incluzând durata tratamentului, doza administrată și ritmul reducerii dozei.

Au fost raportate amețeli, tulburări senzoriale (incluzând paretezii, senzații de șoc electric și tinitus), tulburări ale somnului (incluzând vise intense), agitație sau anxietate, greață, tremor, confuzie, transpirații, cefalee, diaree, palpitații, instabilitate emoțională, iritabilitate și tulburări vizuale. În general, aceste simptome sunt de intensitate ușoară până la moderată, dar, cu toate acestea, la unii pacienți, pot fi severe. Simptomele apar, de obicei, în primele câteva zile după întreruperea tratamentului, dar au existat raportări foarte rare de apariție a unor astfel de simptome la pacienții care, în mod accidental, au omis o doză. În general, aceste simptome sunt autolimitante și se remit, de obicei, în următoarele 2 săptămâni, deși la unele persoane pot dura mai mult (2-3 luni sau mai mult). Ca urmare, este recomandat ca, atunci când se întrerupe tratamentul, doza de paroxetină să fie scăzută treptat, pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, în funcție de necesitățile pacientului (vezi „Simptome de sevraj observate la întreruperea administrării paroxetinei”, pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente serotoninergice

Similar altor ISRS, administrarea concomitentă cu medicamente serotoninergice poate duce la apariția efectelor asociate cu 5-HT (sindromul serotoninergic: vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Se recomandă precauție și este necesară monitorizare clinică strictă în cazul asocierii medicamentelor serotoninergice (cum sunt L-triptofanul, triptanii, tramadolul, linezolidul, clorura de metiltionină [albastru de metilen], ISRS, litiul, petidina și a preparatelor pe bază de plante care conțin sunătoare – *Hypericum perforatum*) cu paroxetina. Se recomandă de asemenea precauție în cazul administrării fentanil, medicament folosit în anestezie generală sau în tratamentul durerii cronice. Utilizarea concomitentă de IMAO și paroxetină este contraindicată din cauza riscului de sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.3).

Pimozidă

Într-un studiu clinic, după administrarea concomitentă a unei doze unice mici de pimozidă (2 mg) cu paroxetină în doză de 60 mg, au fost observate concentrații plasmatice crescute în medie de 2,5 ori ale pimozidei. Aceasta poate fi explicată prin proprietățile cunoscute ale paroxetinei de inhibare a CYP2D6. Din cauza indicelui terapeutic îngust al pimozidei și a capacității sale cunoscute de a prelungi intervalul QT, administrarea concomitentă de pimozidă și paroxetină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Enzime care metabolizează medicamentele

Metabolizarea și farmacocinetica paroxetinei pot fi influențate de inducerea sau inhibarea enzimelor care metabolizează medicamentele.

Când se administrează concomitent paroxetină cu un medicament cu efect inhibitor cunoscut asupra enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor, trebuie luată în considerare utilizarea de doze de paroxetină din partea inferioară a intervalului de doze recomandate.

Se consideră că nu este necesară ajustarea dozei inițiale atunci când medicamentul se administrează concomitent cu medicamente cu efect inductor cunoscut asupra enzimelor implicate în metabolizare (de exemplu carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, fenitoină) sau cu fosamprenavir/ritonavir. Orice ajustare a dozei de paroxetină (fie după inițierea, fie după întreruperea administrării inductorului enzimatic) trebuie efectuată în funcție de efectul clinic (tolerabilitate și eficacitate).

Blocante neuromusculare

ISRS pot reduce activitatea plasmatică a colinesterazei, ducând la prelungirea acțiunii de blocare neuromusculară a mivacurii și suxametoniu.

Fosamprenavir/ritonavir: La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă de fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg de două ori pe zi împreună cu paroxetină 20 mg pe zi, timp de 10 zile, a determinat scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatică de paroxetină, cu aproximativ 55%. Concentrațiile plasmatică de fosamprenavir/ritonavir, în timpul administrării concomitente a paroxetinei, au fost similare cu valorile de referință din alte studii, indicând faptul că paroxetina nu a avut un efect semnificativ asupra metabolizării fosamprenavir/ritonavir. Nu există date disponibile legate de efectele administrării concomitente de paroxetină și fosamprenavir/ritonavir pe termen lung, peste 10 zile.

Proclidină: Administrarea zilnică de paroxetină determină creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatică de prociclidină. Dacă se observă efecte anticolinergice, doza de prociclidină trebuie redusă.

Anticonvulsivante: carbamazepină, fenitoină, valproat de sodiu. La pacienții epileptici, administrarea concomitentă pare să nu aibă nici un efect asupra profilului farmacocinetic/farmacodinamic.

Potența paroxetinei de inhibare a CYP2D6

Similar altor antidepresive, incluzând alți ISRS, paroxetina inhibă enzima CYP2D6 a citocromului hepatic P450. Inhibarea CYP2D6 poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatică ale medicamentelor administrate concomitent, care sunt metabolizate pe calea acestei enzime. Acestea includ anumite antidepresive triciclice (de exemplu, clomipramină, nortriptilină și desipramină), neuroleptice fenotiazinice (de exemplu, perfenazina și tioridazina, vezi pct. 4.3 Contraindicații), risperidona, atomoxetina, anumite antiaritmice de tip 1c (de exemplu propafenona și flecainida) și metoprolol. Nu se recomandă utilizarea paroxetinei concomitent cu metoprololul administrat în tratamentul insuficienței cardiace, din cauza indicelui terapeutic îngust al metoprololului pentru această indicație.

În literatură, au fost raportate interacțiuni farmacocinetice între inhibitorii CYP2D6 și tamoxifen, care au determinat o reducere de 65-75% a concentrațiilor plasmatică ale uneia dintre cele mai active forme de tamoxifen, endoxifen. În unele studii a fost raportată o eficacitate redusă a tamoxifenului asociată utilizării concomitente cu anumite antidepresive de tip ISRS. Deoarece nu poate fi exclusă posibilitatea reducerii efectului tamoxifenului, se recomandă ca administrarea concomitentă cu inhibitori potenți ai CYP2D6 (incluzând paroxetina) să fie evitată ori de câte ori este posibil (vezi pct. 4.4).

Alcool etilic

Similar altor medicamente psihotrope, pacienții trebuie sfătuiți să evite consumul de alcool etilic în timpul administrării paroxetinei.

Anticoagulante orale

Poate să apară o interacțiune farmacodinamică între paroxetină și anticoagulantele orale. Utilizarea concomitentă a paroxetinei cu anticoagulantele orale poate duce la o creștere a efectului anticoagulant și riscului hemoragic. Ca urmare, paroxetina trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu anticoagulante orale (vezi pct. 4.4).

AINS, acid acetilsalicilic și alte medicamente antiplachetare

Poate să apară o interacțiune farmacodinamică între paroxetină și AINS/acid acetilsalicilic. Utilizarea concomitentă a paroxetinei cu AINS/acid acetilsalicilic poate duce la o creștere a riscului hemoragic. (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Este recomandată precauție la pacienții care utilizează ISRS concomitent cu anticoagulante orale, cu medicamente cu impact cunoscut asupra funcției plachetare sau cu medicamente care determină creșterea riscului de sângerare (de exemplu, antipsihotice atipice cum sunt clozapina, fenotiazine, majoritatea ATC, acid acetilsalicilic, AINS, inhibitori ai COX-2) precum și la pacienții cu antecedente de tulburări sau afecțiuni hemoragice care pot predispuce la sângerare.

Pravastatină

În studii s-a observat o interacțiune între paroxetină și pravastatină, care sugerează faptul că administrarea concomitentă a paroxetinei și pravastatinei poate duce la creșterea nivelurilor glicemiei. La pacienți cu diabet zaharat tratați concomitent cu paroxetină și pravastatină poate fi necesară ajustarea dozei de antidiabetice orale și/sau insulină (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Studiile pe animale au demonstrat că paroxetina poate afecta calitatea spermei (vezi pct. 5.3). Studii *in vitro* pe probe umane pot sugera anumite efecte asupra calității spermei, totuși, rapoarte de studii de caz cu anumite ISRS-uri (incluzând paroxetina) au arătat că efectul asupra calității spermei pare să fie reversibil. Impactul asupra fertilității umane nu a fost încă observat.

Sarcina

Unele studii epidemiologice sugerează o creștere a riscului de malformații congenitale, în special cardiovasculare (de exemplu, defecte septale ventriculare și atriale) asociate cu utilizarea paroxetinei în timpul primului trimestru de sarcină. Mecanismul nu este cunoscut. Datele sugerează că riscul de apariție a unui defect cardiovascular la copil, după expunere maternă la paroxetină, este mai mic de 2/100, comparativ cu o frecvență estimată de astfel de defecte de aproximativ 1/100 în populația generală.

Paroxetina trebuie utilizată în timpul sarcinii doar dacă este absolut necesar. Medicul care prescrie va trebui să analizeze opțiunea de tratamente alternative la gravide sau la femeile care plănuiesc să rămână gravide. În timpul sarcinii, trebuie evitată întreruperea bruscă (vezi „Simptome de sevraj observate la întreruperea administrării paroxetinei“, pct. 4.2 Doze și mod de administrare).

Este necesară supravegherea nou-născuților dacă utilizarea de paroxetină de către mamă continuă în stadiile avansate ale sarcinii, în special în trimestrul trei de sarcină.

La nou-născut, după utilizarea de paroxetină de către mamă în stadiile avansate ale sarcinii, pot să apară următoarele simptome: detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, instabilitate a temperaturii, dificultăți de alimentare, vărsături, hipoglicemie, hipertonie, hipotonie, hiperreflexie, tremor, nervozitate, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și tulburări de somn. Aceste simptome se pot datora fie efectelor serotoninergice fie simptomelor de sevraj. În majoritatea situațiilor, complicațiile debutează imediat sau la scurt timp (<24 de ore) după naștere.

Datele epidemiologice sugerează că utilizarea ISRS în sarcină, în special în fazele finale ale acesteia, poate conduce la un risc crescut de hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului. Riscul observat a fost de aproximativ 5 cazuri la 1000 de sarcini. În populația generală, incidența hipertensiunii pulmonare persistente a nou-născutului este de 1 - 2 cazuri la 1000 de sarcini.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere, dar nu indică efecte nocive directe în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrio-fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță).

Alăptarea

Cantități mici de paroxetină se excretă în laptele uman. În studiile publicate, concentrațiile plasmatice la sugarii alăptați au fost nedetectabile (<2 nanograme/ml) sau foarte scăzute (<4 nanograme/ml) și, la acești sugari, nu s-au observat semne de reacții adverse la medicament. Deoarece nu este anticipată apariția niciunui efect, poate fi luată în considerare alăptarea.

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

Experiența clinică a demonstrat că tratamentul cu paroxetină nu se asociază cu afectarea funcției cognitive sau psihomotorii. Cu toate acestea, similar tuturor medicamentelor psihoactive, pacienții trebuie preveniți în legătură cu capacitatea lor de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deși paroxetina nu accentuează afectarea abilităților mentale și motorii provocate de alcoolul etilic, nu este recomandată utilizarea concomitentă de paroxetină și alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Unele dintre reacțiile adverse medicamentoase prezentate mai jos se pot reduce ca intensitate și frecvență o dată cu continuarea tratamentului și nu duc, în general, la întreruperea acestuia. 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 $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$), inclusiv raportări izolate.

Tulburări hematologice și limfatic

Mai puțin frecvente: sângerări anormale, predominant la nivelul pielii și mucoaselor (inclusiv echimoze și sângerări ginecologice)

Foarte rare: trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții alergice severe și care pot pune viața în pericol (incluzând reacții anafilactoide și edem angioneurotic).

Tulburări endocrine

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

Tulburări metabolice și de nutriție

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

Mai puțin frecvente: la pacienții cu diabet zaharat s-a raportat afectarea controlului glicemiei (vezi pct. 4.4).

Rare: hiponatremie

Hiponatremia 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).

Cu frecvență necunoscută: agresivitate, ideeație suicidară, comportament suicidar.

În cadrul experienței după punerea pe piață au fost observate cazuri de agresivitate iar 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, dificultăți de concentrare

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)
S-au primit rapoartări de tulburări extrapiramidale, incluzând distonie oro-facială, privind pacienți care prezentau, uneori, tulburări de motilitate 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

Cu frecvență necunoscută: tinitus.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie sinusală
Rare: bradicardie.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: creșteri sau scăderi tranzitorii ale valorilor tensiunii arteriale, hipotensiune arterială posturală.
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 enzimelor hepatice
Foarte rare: evenimente hepatice (cum este hepatită, uneori asociată cu icter și/sau insuficiență hepatică)
S-a raportat creșterea valorilor enzimelor hepatice. De asemenea, după punerea pe piață, s-au primit foarte rar rapoartări 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 persistente.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: transpirații
Mai puțin frecvente: erupții cutanate tranzitorii, prurit
Foarte rare: reacții adverse cutanate grave (incluzând eritem multiform, 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 (incluzând menoragie, metroragie, amenoree, întârzierea menstruației și menstruație neregulată)
Foarte rare: priapism.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: artralгии, mialгии.

Studiile epidemiologice, efectuate în special la pacienți în vârstă de 50 de ani și peste, demonstrează un risc crescut de fracturi osoase în cazul pacienților cărora li se administrează ISRS și ATC. Mecanismul care stă la baza acestui risc nu este cunoscut.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie, creștere ponderală

Foarte rare: edeme periferice.

SIMPTOME DE SEVRAJ OBSERVATE LA ÎNTRERUPEREA 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.

Oprirerea administrării de paroxetină (mai ales dacă este bruscă) duce frecvent la simptome de sevraj. 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, transpirații, 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, pot fi severe și/sau persistente. 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).

REAȚII ADVERSE DIN STUDIILE CLINICE LA COPII

Următoarele reacții adverse au fost observate:

Intensificare a comportamentelor legate de suicid (incluzând tentative de suicid și ideeație suicidară), comportamente de autovătămare și ostilitate crescută. Ideeația suicidară și tentativele de suicid au fost observate, în principal, în studiile clinice efectuate la adolescenți cu tulburare depresivă majoră.

Ostilitatea crescută a apărut mai ales la copiii cu tulburare obsesiv compulsivă și în special la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Alte evenimente care au fost observate: scăderea apetitului alimentar, tremor, transpirații, hiperkinezie, agitație, instabilitate emoțională (incluzând plâns și modificări ale dispoziției), evenimente adverse hemoragice în special la nivelul pielii și al mucoaselor.

Evenimentele observate după întreruperea/scăderea treptată a dozei de paroxetină sunt: instabilitate emoțională (incluzând plâns, modificări ale dispoziției, autovătămare, ideeație suicidară și tentative de suicid), nervozitate, amețeli, greață și durere abdominală (vezi pct. 4.4).

Vezi pct. 5.1 pentru informații suplimentare privind studiile clinice efectuate la copii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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

Simptome și semne

Din informațiile disponibile referitoare la supradozajul cu paroxetină reiese o marjă largă de siguranță. Experiența cu supradozajul cu paroxetină a indicat faptul că, pe lângă simptomele menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse“, s-au raportat febră și contracții musculare involuntare. Pacienții s-au recuperat, în general, fără sechele grave, chiar în cazul administrării de doze de până la 2000 mg paroxetină, utilizată singură. Au fost raportate ocazional evenimente cum sunt coma sau modificările ECG, foarte

rar cu evoluție letală, dar, în general, acestea s-au produs când paroxetina a fost administrată împreună cu alte medicamente psihotrope, cu sau fără alcool etilic.

Tratament

Nu se cunoaște un antidot specific.

Tratamentul trebuie să conste în măsuri generale utilizate în tratamentul supradozajului cu orice antidepressiv. Pentru a reduce absorbția paroxetinei, poate fi luată în considerare administrarea a 20-30 g cărbune activat, dacă acest lucru este posibil în primele ore de la ingestia supradozei de paroxetină. Este indicat tratament de susținere a funcțiilor vitale, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă. Monitorizarea pacientului trebuie făcută în funcție de starea clinică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidepressive – inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină, codul ATC: N06A B05.

Mecanism de acțiune

Paroxetina este un inhibitor potent și selectiv al recaptării 5-hidroxitriptaminei (5-HT, serotonină) și se consideră că acțiunea antidepressivă și eficacitatea sa în tratamentul TOC, tulburării de anxietate socială/fobiei sociale, tulburării anxioase generalizate, tulburării de stres post-traumatic și tulburării de panică sunt determinate de inhibarea specifică a recaptării 5-HT, la nivelul neuronilor cerebrali.

Paroxetina nu este înrudită chimic cu antidepressivele triciclice, tetraciclice sau cu alte antidepressive disponibile.

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

În concordanță cu această acțiune selectivă, studiile *in vitro* au evidențiat faptul că, spre deosebire de antidepressivele triciclice, paroxetina are afinitate mică pentru receptorii adrenergici alfa₁, alfa₂ și beta, pentru receptorii dopaminergici (D₂), pseudo 5-HT₁, 5-HT₂ și receptorii histaminergici (H₁). Această lipsă de interacțiune cu receptorii postsinaptici *in vitro* este susținută de către studiile *in vivo*, care demonstrează absența proprietăților de deprimare a SNC și de scădere a tensiunii arteriale.

Efecte farmacodinamice

Paroxetina nu afectează funcția psihomotorie și nu potențează efectele de deprimare asociate etanolului.

Similar altor inhibitori selectivi ai recaptării 5-HT, paroxetina determină simptome ale stimulării în exces a receptorilor 5-HT, atunci când se utilizează la animale la care s-au administrat anterior inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) sau triptofan.

Studiile comportamentale și studiile EEG evidențiază faptul că paroxetina are proprietăți slab stimulatorie, la doze în general mai mari decât cele necesare pentru inhibarea recaptării 5-HT. Proprietățile stimulatorie nu sunt de tip „amfetaminic“. Studiile la animale indică faptul că paroxetina este bine tolerată la nivelul sistemului cardiovascular. După administrarea la subiecți sănătoși, paroxetina nu produce modificări semnificative clinic ale tensiunii arteriale, frecvenței cardiace și ECG.

Studiile evidențiază faptul că, spre deosebire de antidepressivele care inhibă recaptarea de noradrenalină, paroxetina are o tendință mult redusă de a inhiba efectele antihipertensive ale guanetidinei.

În cadrul tratamentului tulburărilor depresive, paroxetina prezintă eficacitate comparabilă cu antidepressivele standard.

De asemenea, există unele dovezi care indică faptul că paroxetina poate avea valoare terapeutică la pacienții care nu au răspuns la tratamentul standard.

Administrarea paroxetinei diminuează nu are niciun efect dăunător, nici asupra calității și nici asupra duratei somnului. Mai mult chiar, este probabil ca pacienții să prezinte ameliorarea somnului, pe măsură ce răspund la tratamentul cu paroxetină.

Analiza tendințelor suicidare la adulți

O analiză privind paroxetina a studiilor controlate placebo, efectuate la adulți cu tulburări psihice, a indicat o frecvență crescută a comportamentelor suicidare la adulții tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 24 de ani) tratați cu paroxetină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (2,19% comparativ cu 0,92%). În grupurile cu vârste mai mari nu s-a observat o astfel de creștere. La adulții cu tulburare depresivă majoră (de toate vârstele), a existat o creștere a frecvenței comportamentului suicidar la pacienții tratați cu paroxetină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (0,32% comparativ cu 0,05%); toate evenimentele au fost reprezentate de tentative de suicid. Cu toate acestea, în cazul paroxetinei, majoritatea acestor tentative (8 din 11) au survenit la adulții tineri (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Răspunsul în funcție de doză

În studiile cu doză fixă se observă o curbă aplatizată a răspunsului în funcție de doză, care nu sugerează vreun avantaj din punct de vedere al eficacității asociat utilizării de doze mai mari decât dozele recomandate. Cu toate acestea, există anumite date clinice care sugerează faptul că pentru anumiți pacienți creșterea treptată a dozelor poate fi benefică.

Eficacitatea pe termen lung

Eficacitatea utilizării pe termen lung a paroxetinei în tratamentul depresiei a fost demonstrată într-un studiu privind terapia de întreținere, cu durată de 52 de săptămâni, cu protocol de prevenire a recăderilor: 12% dintre pacienții tratați cu paroxetină (20 – 40 mg pe zi) au prezentat recădere, comparativ cu 28% în cazul pacienților la care s-a administrat placebo.

Eficacitatea utilizării pe termen lung a paroxetinei în tratamentul tulburării obsesiv compulsive a fost investigată în trei studii privind terapia de întreținere, cu durată de 24 de săptămâni, cu protocol de prevenire a recăderilor. Într-unul dintre cele trei studii s-a obținut o diferență semnificativă între procentul de recăderi din cadrul grupului de tratament cu paroxetină (38%) comparativ cu cel din cadrul grupului la care s-a administrat placebo (59%).

Eficacitatea utilizării pe termen lung a paroxetinei în tratamentul tulburării de panică a fost demonstrată într-un studiu privind terapia de întreținere, cu durată de 24 de săptămâni, cu protocol de prevenire a recăderilor: 5% dintre pacienții tratați cu paroxetină (10-40 mg pe zi) au prezentat recădere, comparativ cu 30% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Acest fapt a fost susținut de un studiu privind terapia de întreținere, cu durată de 36 de săptămâni.

Eficacitatea utilizării pe termen lung a paroxetinei în tratamentul tulburării de anxietate socială, a tulburării anxioase generalizate și a tulburării de stres post-traumatic nu a fost demonstrată suficient.

Evenimente adverse din studiile clinice la copii

În studiile clinice de scurtă durată (până la 10-12 săptămâni), efectuate la copii și adolescenți, au fost observate următoarele evenimente adverse la pacienții tratați cu paroxetină, cu o frecvență de cel puțin 2% și cel puțin dublă comparativ cu placebo: intensificare a comportamentelor legate de suicid (incluzând tentativele de suicid și ideea suicidară), comportamente de autovătămare și ostilitate crescută. Ideea suicidară și tentativele de suicid au fost observate, în principal, în studiile clinice efectuate la adolescenți cu tulburare depresivă majoră. Ostilitatea crescută a apărut în special la copiii cu tulburare obsesiv compulsivă și mai ales la copiii cu vârsta sub 12 ani. Alte evenimente care au fost observate mai frecvent în grupul de tratament cu paroxetină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo au fost: scăderea apetitului alimentar, tremor, transpirații, hiperkinezie, agitație, instabilitate emoțională (incluzând plâns și modificări ale dispoziției).

În studiile care au utilizat o schemă terapeutică de reducere a dozelor, simptomele raportate în timpul fazei de scădere a dozelor sau la întreruperea administrării de paroxetină, cu o frecvență de cel puțin 2% și cel puțin dublă comparativ cu placebo au fost: instabilitate emoțională (incluzând plâns, modificări ale dispoziției, autovătămare, ideea suicidară și tentativă de suicid), nervozitate, amețeli, greață și durere abdominală (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

În cinci studii cu grupuri paralele cu o durată de opt săptămâni până la opt luni de tratament, evenimentele adverse hemoragice apărute în special la nivelul pielii și mucoaselor au fost observate la

pacienții tratați cu paroxetină cu o frecvență de 1,74 % comparativ cu 0,74 % observată în cazul pacienților care au primit placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Paroxetina se absoarbe bine după administrarea orală și este metabolizată la nivelul primului pasaj. 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 parametri farmacocinetici inconstanți, determinând o cinetică non-liniară. Totuși, non-liniaritatea este, în general, mică și este limitată la subiecții la care se obțin concentrații plasmatice mici cu 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 (evenimente 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 de prim 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 insuficiență renală/hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate au fost efectuate la maimuțe rhesus și la șobolani albinoși; la ambele specii, calea metabolică este similară cu cea descrisă la om. Așa cum este de așteptat cu aminele lipofile, incluzând antidepresivele triciclice, s-a detectat fosfolipidoză la șobolan. Fosfolipidoza nu a fost observată în studiile efectuate la primat, cu durată de până la un an, în cadrul cărora s-au administrat doze de 6 ori mai mari decât dozele clinice recomandate.

Carcinogeneză: în studiile cu durată de doi ani, efectuate la șoareci și șobolani, paroxetina nu a avut efect tumorigen.

Genotoxicitate: nu s-a observat genotoxicitate într-o serie de teste *in vitro* și *in vivo*.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani au demonstrat faptul că paroxetina afectează fertilitatea la masculi și femele prin reducerea gradului de fertilitate și a ratei de graviditate. La șobolani, s-au observat creșterea mortalității puilor și întârzierea osificării. Acestea din urmă au fost, probabil, legate de toxicitatea maternă și nu sunt considerate un efect direct asupra fătului/nou-născutului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Comprimatul de 20 mg

Nucleul comprimatului:

Hidrogenfosfat de calciu dihidrat

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Hipromeloză

Macrogol 400

Polisorbat 80

Dioxid de titan (E171).

Comprimatul de 30 mg

Nucleul comprimatului:

Hidrogenfosfat de calciu dihidrat

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Hipromeloză

Macrogol 400

Polisorbat 80

Dioxid de titan (E171)

Indigotină (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

SEROXAT 20 mg comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al-hârtie a câte 7 comprimate filmate

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al-hârtie a câte 10 comprimate filmate

Toate blisterele prezintă închidere securizată pentru copii.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

SEROXAT 30 mg comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al-hârtie a câte 15 comprimate filmate

Toate blisterele prezintă închidere securizată pentru copii.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SEROXAT 20 mg
GLAXOSMITHKLINE (IRELAND) LIMITED
12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

SEROXAT 30 mg
SmithKline Beecham Limited
980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS,
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Seroxat 20 mg, comprimate filmate
601/2008/01-02

Seroxat 30 mg, comprimate filmate
602/2008/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019