

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parogen, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg paroksetyny (w postaci bezwodnego chlorowodoru paroksetyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, wielkości 8 mm, wypukłe tabletki powlekane, o średnicy około 8 mm, z wytłoczonym napisem „P2” i rowkiem dzielącym po jednej stronie oraz napisem „G” po drugiej stronie.

Rowek dzielący służy jedynie do przełamania tabletki w celu jej łatwiejszego połknięcia, a nie do podzielenia tabletki na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- epizodu dużej depresji
- zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego
- zespołu lęku napadowego z lub bez agorafobii
- zespołu lęku społecznego/ fobii społecznej
- zespołu lęku uogólnionego
- zespołu stresu pourazowego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W celu uzyskania zalecanych dawek można skorzystać z produktów zawierających inne dawki leku.

EPIZOD DUŻEJ DEPRESJI

Zalecana dawka wynosi 20 mg raz dziennie. Zazwyczaj poprawa stanu chorych następuje po tygodniu leczenia, ale zdarza się, że jest widoczna dopiero w drugim tygodniu terapii.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, dawkowanie produktu należy ponownie ocenić i w razie potrzeby odpowiednio zmodyfikować w ciągu 3-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia oraz w późniejszym okresie, jeśli będzie to klinicznie uzasadnione. U niektórych chorych, u których odpowiedź na dawkę 20 mg jest niewystarczająca, dawkę można stopniowo zwiększać, jednorazowo o 10 mg, maksymalnie do 50 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Pacjenci z depresją powinni być leczeni dostatecznie długo, (co najmniej przez 6 miesięcy), aby zapewnić ustąpienie objawów.

ZABURZENIE OBSESYJNO-KOMPULSYJNE

Zalecana dawka wynosi 40 mg dziennie. Pacjenci powinni zaczynać leczenie od dawki 20 mg na dobę. Dawkę tę można stopniowo zwiększać, jednorazowo o 10 mg, aż do uzyskania dawki zalecanej. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki odpowiedź na leczenie jest nadal niezadowalająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dalszego stopniowego zwiększenia dawki, maksymalnie do 60 mg dziennie.

Chorzy z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi powinni być leczeni dostatecznie długo, aby mieć pewność, że objawy ustąpiły. Leczenie może trwać kilka miesięcy lub nawet dłużej (patrz punkt 5.1.).

ZESPÓŁ LĘKU NAPADOWEGO

Zalecana dawka dobową wynosi 40 mg. Pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od 10 mg dziennie. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie dawkę tę należy stopniowo zwiększać, jednorazowo o 10 mg, aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki, aby zminimalizować ryzyko nasilenia objawów lękowych, co - jak wiadomo - może wystąpić w pierwszym okresie leczenia tej choroby. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki odpowiedź na leczenie jest nadal niezadowalająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dalszego stopniowego zwiększenia dawki, maksymalnie do 60 mg dziennie.

Chorzy z zespołem lęku napadowego powinni być leczeni dostatecznie długo, aby mieć pewność, że objawy ustąpiły. Leczenie może trwać kilka miesięcy lub nawet dłużej (patrz punkt 5.1.).

ZESPÓŁ LĘKU SPOŁECZNEGO/ FOBIA SPOŁECZNA

Zalecana dawka dobową wynosi 20 mg. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki odpowiedź na leczenie jest nadal niezadowalająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dalszego stopniowego zwiększania dawki, jednorazowo o 10 mg, maksymalnie do 50 mg dziennie. Leczenie długoterminowe należy regularnie oceniać (patrz punkt 5.1.).

ZESPÓŁ LĘKU UOGÓLNIONEGO

Zalecana dawka wynosi 20 mg dziennie. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki odpowiedź na leczenie jest nadal niezadowalająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dalszego stopniowego zwiększania dawki, jednorazowo o 10 mg, maksymalnie do 50 mg dziennie. Leczenie długoterminowe należy regularnie oceniać (patrz punkt 5.1.).

ZESPÓŁ STRESU POURAZOWEGO

Zalecana dawka wynosi 20 mg dziennie. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki odpowiedź na leczenie jest nadal niezadowalająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dalszego stopniowego zwiększania dawki, jednorazowo o 10 mg, maksymalnie do 50 mg dziennie. Leczenie długoterminowe należy regularnie oceniać (patrz punkt 5.1.).

INFORMACJE OGÓLNE

OBJAWY ODSTAWIENIA OBSERWOWANE PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA PAROKSETYNĄ

Należy unikać nagłego odstawiania produktu (patrz punkty 4.4. i 4.8.). Schemat stopniowego odstawiania produktu stosowany w badaniach klinicznych polegał na zmniejszaniu dawki dobowej o 10 mg w odstępach tygodniowych. Jeśli po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu wystąpią bardzo dokuczliwe objawy, można rozważyć powrót do wcześniej stosowanej dawki. Po takim epizodzie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku obserwuje się zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu, ale zakres stwierdzanych stężeń pokrywa się z wartościami obserwowanymi u osób młodszych. Dawka początkowa produktu powinna być taka sama, jak dawka początkowa u osób dorosłych. U niektórych pacjentów może być potrzebne zwiększenie dawki, jednak maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 40 mg.

Dzieci i młodzież (od 7. do 17. roku życia)

Paroksetyna nie powinna być stosowana u dzieci i młodzieży, gdyż kontrolowane badania kliniczne wykazały, że stosowanie paroksetyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych i agresji. Poza tym w badaniach tych skuteczność produktu nie została należycie wykazana (patrz punkty 4.4. i 4.8.).

Dzieci poniżej 7. roku życia

Nie badano stosowania paroksetyny u dzieci poniżej 7. roku życia. Nie należy stosować paroksetyny, dopóki jej bezpieczeństwo i skuteczność w tej grupie wiekowej nie zostanie potwierdzone.

Niewydolność nerek/ wątroby

U pacjentów z poważnym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min.) oraz u chorych z upośledzoną czynnością wątroby stwierdza się podwyższone stężenia paroksetyny w osoczu. W związku z tym należy stosować dawki znajdujące się na dolnej granicy zalecanego zakresu dawkowania.

Sposób podawania

Zaleca się przyjmowanie paroksetyny raz dziennie, rano podczas posiłku. Tabletkę należy połykać bez rozgryzania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie paroksetyny w połączeniu z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAOI) jest przeciwwskazane.

W wyjątkowych wypadkach paroksetynę można stosować w skojarzeniu z linezolidem (antybiotyk, który jest odwracalnym niewybiórczym IMAO) pod warunkiem, że możliwa jest ścisła obserwacja pacjenta pod kątem objawów zespołu serotoninowego i kontrolowanie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.5).

Leczenie paroksetyną można rozpocząć:

- po 2 tygodniach od zakończenia stosowania nieodwracalnego MAOI lub
- po, co najmniej 24 godzinach od zakończenia stosowania odwracalnego MAOI, np. moklobemid, linezolid, chlorek metyloktioniny (błękit metylenowy; przedoperacyjny środek wizualizujący, który jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO).

Co najmniej 1 tydzień powinien upłynąć od przerwania leczenia paroksetyną do rozpoczęcia leczenia którymkolwiek inhibitorem MAO.

Paroksetyny nie należy stosować jednocześnie z tiorydazyną, gdyż - podobnie jak inne leki hamujące aktywność wątrobowego enzymu CYP450 2D6 - paroksetyna może zwiększać stężenie tiorydazyny w osoczu (patrz punkt 4.5.). Podawanie samej tiorydazyny może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i związanych z tym ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak *torsade de pointes* oraz do nagłego zgonu.

Paroksetyny nie należy stosować jednocześnie z pimozydem (patrz punkt 4.5.).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie paroksetyną należy ostrożnie rozpoczynać po 2 tygodniach od zakończenia terapii nieodwracalnym MAOI lub po 24 godzinach od zakończenia terapii odwracalnym MAOI. Dawkowanie paroksetyny należy zwiększać stopniowo aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej (patrz punkty 4.3. i 4.5.).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować paroksetyny w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby i myśli samobójcze) i wrogość (głównie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i nastolatków leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupach kontrolnych przyjmujących placebo.

Jeżeli na podstawie potrzeby klinicznej podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem objawów związanych z samobójstwem. Poza tym brakuje danych na temat bezpieczeństwa produktu w terapii przewlekłej u dzieci i młodzieży, szczególnie danych dotyczących wpływu produktu na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój intelektualny i behawioralny.

Samobójstwo/ myśli samobójcze lub pogorszenie kliniczne

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko takie utrzymuje się, aż do momentu uzyskania istotnej remisji. W związku z tym, że pierwsze tygodnie leczenia a nawet dłuższy okres terapii może nie przynieść znaczącej poprawy, pacjenci muszą być w tym czasie starannie monitorowani. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może się zwiększyć w pierwszym okresie zdrowienia.

Inne zaburzenia psychiczne, w leczeniu, których przepisywana jest paroksetyna, również mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zachowań związanych z samobójstwem. Poza tym zaburzenia te mogą współistnieć depresją endogenną. Dlatego w leczeniu chorych z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować taką samą ostrożność, jak w czasie leczenia chorych z depresją endogenną.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci wykazujący przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi u dorosłych pacjentów z chorobami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów poniżej 25 roku życia, stosujących leki przeciwdepresyjne (patrz również punkt 5.1).

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, pojawienie się zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Akatyzja/ niepokój psychoruchowy

Stosowanie paroksetyny może wiązać się z rozwojem akatyzji, którą cechuje wewnętrzne poczucie niepokoju ruchowego i pobudzenie psychoruchowe z niezdolnością do pozostania w pozycji siedzącej lub stojącej, zazwyczaj z towarzyszącym subiektywnym dyskomfortem. Objawy te najczęściej

występują w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia. Zwiększenie dawki u pacjentów z objawami akatyzji może być szkodliwe.

Zespół serotoninowy/ złośliwy zespół neuroleptyczny

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych paroksetyną, szczególnie stosowaną w skojarzeniu z innymi lekami serotonergicznymi i/lub neuroleptycznymi, może rozwinąć się zespół serotoninowy lub objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny. Ponieważ zespoły te mogą prowadzić stanów zagrażających życiu (charakterystyczny zestaw objawów to hipertermia, sztywność mięśni, drgawki miokloniczne, zaburzenia wegetatywne z możliwością szybkich zmian w zakresie czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, w tym splątanie, drażliwość, skrajne pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączka), należy przerwać leczenie paroksetyną i zastosować odpowiednie objawowe leczenie wspomagające. Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego nie należy stosować paroksetyny w połączeniu z prekursorami serotoniny (jak np. –tryptofan, oksytryptan). (Patrz punkty 4.3. i 4.5.).

Mania

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność stosując paroksetynę u chorych z manią w wywiadzie. Paroksetynę należy odstawić u każdego pacjenta, u którego rozpoczyna się faza maniakałna.

Niewydolność nerek/ wątroby

Zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i u chorych z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2.).

Cukrzyca

U chorych na cukrzycę stosowanie leku z grupy SSRI może zaburzyć kontrolę glikemii. Konieczna może okazać się modyfikacja dawki insuliny i(lub) doustnego leku hipoglikemizującego. Ponadto, brak jest badań wskazujących na możliwość wzrostu poziomu glukozy we krwi podczas jednoczesnego stosowania paroksetyny i prawastatyny (patrz punkt 4.5).

Padaczka

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność stosując paroksetynę u chorych na padaczkę.

Drgawki

U pacjentów leczonych paroksetyną częstość napadów drgawkowych jest mniejsza niż 0,1%.
U każdego pacjenta, u którego doszło do drgawek, produkt należy odstawić.

Terapia elektrowstrząsami

Kliniczne doświadczenie z jednoczesnym stosowaniem paroksetyny i terapii elektrowstrząsami jest niewielkie.

Jaskra

Podobnie jak inne leki z grupy SSRI, paroksetyna może powodować rozszerzenie źrenicy. Należy zachować ostrożność stosując paroksetynę u osób z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Choroby serca

U pacjentów z chorobami serca należy zachować typowe środki ostrożności.

Hiponatremia

W rzadkich przypadkach, głównie u osób w podeszłym wieku, opisywano hiponatremię. Należy zachować ostrożność również u pacjentów z ryzykiem rozwojem hiponatremii, np. z powodu

jednocześnie stosowanych leków i marskości wątroby. Hiponatremia zwykle ustępuje po odstawieniu paroksetyny.

Krwawienia

Podczas stosowania leków z grupy SSRI opisywano nieprawidłowe krwawienia w obrębie skóry, takie jak wybroczyny i plamica. Opisywano również inne krwawienia, np. z przewodu pokarmowego i dróg rodnych. U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko krwawienia niezwiązanego z miesiączką może być zwiększone.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami o znanym wpływie na czynność płytek krwi lub innymi lekami mogącymi zwiększać ryzyko krwawienia (np. atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi takimi jak kłozapina, fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory COX-2) jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie lub stanami mogącymi predysponować do wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.8).

Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Interakcja z tamoksyfenem

Paroksetyna, silny inhibitor CYP2D6, może prowadzić do zmniejszenia stężenia endoksyfenu, jednego z najważniejszych aktywnych metabolitów tamoksyfenu. Dlatego w trakcie leczenia tamoksyfenem, w miarę możliwości należy unikać stosowania paroksetyny (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia paroksetyną

Po przerwaniu leczenia, zwłaszcza nagłym, często występują objawy z odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych objawy niepożądane związane z przerwaniem leczenia występowały u 30% pacjentów leczonych paroksetyną w porównaniu z 20% pacjentów otrzymujących placebo. Występowanie objawów odstawienia nie oznacza, że lek uzależnia psychicznie lub fizycznie.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników, między innymi od czasu trwania, stosowanej dawki, a także od szybkości jej zmniejszania.

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, uczucie przechodzenia prądu elektrycznego i szum w uszach), zaburzenia snu (w tym intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności, drżenie, splątanie, poty, bóle głowy, biegunkę, kołatanie serca, chwiejność emocjonalną, rozdrażnienie oraz zaburzenia widzenia. Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.

Zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni odstawiania leku, ale istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez nieuwagę pominęli dawkę leku.

Objawy te przeważnie ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u części osób mogą utrzymywać się dłużej (do 2-3 miesięcy lub dłużej). Dlatego podczas odstawiania paroksetyny zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od stanu pacjenta (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki serotoninerdyczne

Podobnie jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), jednoczesne stosowanie paroksetyny i leków serotoninerdycznych może prowadzić do występowania działań związanych z 5-HT (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4). Zaleca się ostrożność i ścisłą kontrolę podczas skojarzonego leczenia paroksetyną i lekami serotoninerdycznymi [takimi jak L-tryptofan, tryptany, opioidy (np. buprenorfina, tramadol), linezolid, chlorek metyloktioniny (błękit metylenowy), SSRI, lit, petydyna i preparaty z ziela dziurawca – *Hypericum perforatum*]. Zalecana jest także ostrożność przy stosowaniu fentanylu w znieczuleniu ogólnym oraz w leczeniu przewlekłego bólu. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i inhibitorów MAO (monoaminooksydazy) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Pimozyd

W badaniu, w którym jednocześnie z paroksetyną w dawce 60 mg, podawano pojedynczą, niewielką dawkę pimozydu (2 mg), wykazano podwyższone stężenia pimozydu średnio o 2,5 raza. Działanie to można wyjaśnić znanym hamującym wpływem paroksetyny na izoenzym CYP2D6. Jednoczesne stosowanie pimozydu i paroksetyny jest przeciwwskazane ze względu na wąski przedział terapeutyczny pimozydu i jego znany wpływ na wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.3).

Enzymy metabolizujące leki

Metabolizm i farmakokinetyka paroksetyny mogą być zaburzone w wyniku pobudzenia lub hamowania enzymów metabolizujących leki.

Jeśli paroksetyna ma być podawana w skojarzeniu z lekiem o znanym działaniu hamującym aktywność enzymów metabolizujących leki, należy zwrócić uwagę na to, aby zastosować paroksetynę w dawkach mieszczących się na dolnej granicy zalecanego zakresu dawkowania.

Nie jest konieczne dostosowanie początkowej dawki leku, jeśli ma on być podawany jednocześnie z lekami o znanym działaniu indukującym enzymy metabolizujące lek (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina) lub z fosamprenawirem/rytonawirem. Wszelkie późniejsze zmiany dawki (po włączeniu lub zaprzestaniu stosowania leku indukującego enzymy) należy przeprowadzać na podstawie oceny działania klinicznych (tolerancji i skuteczności).

Związki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Produkty lecznicze z grupy SSRI mogą zmniejszać aktywność cholinestrazy osoczowej, powodując wydłużenie bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego przez miwakurium i suksametonium.

Fosamprenawir/rytonawir:

Jednoczesne podawanie przez 10 dni fosamprenawiru / rytonawiru w dawce odpowiednio 700/100 mg dwa razy dziennie jednocześnie z paroksetyną w dawce dobowej 20 mg zdrowym ochotnikom znacząco (o około 55%) zmniejszało stężenie paroksetyny w osoczu. Stężenia fosamprenawiru/rytonawiru w osoczu w czasie jednoczesnego podawania paroksetyny były podobne do wartości referencyjnych z innych badań, co wskazuje na brak istotnego wpływu paroksetyny na metabolizm fosamprenawiru/rytonawiru. Brak dostępnych danych dotyczących długotrwałego skojarzonego stosowania paroksetyny z fosamprenawirem i rytonawirem przez okres dłuższy niż 10 dni.

Procyklidyna:

Codziennie podawanie paroksetyny znacząco zwiększa stężenie procyklidyny w osoczu. W razie wystąpienia objawów przeciwcholinergicznym należy zmniejszyć dawkę procyklidyny.

Leki przeciwdrgawkowe:

Karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu. Wydaje się, że u pacjentów z padaczką jednoczesne stosowanie tych leków z paroksetyną nie ma żadnego wpływu na profil farmakokinetyki/farmakodynamiki.

Siła hamowania CYP2D6 przez paroksetynę

Podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, w tym inne SSRI, paroksetyna hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 wątrobowego cytochromu P450. Hamowanie CYP2D6 może doprowadzić do wzrostu stężenia innych, jednocześnie stosowanych leków metabolizowanych przez ten enzym. Dotyczy to niektórych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (np. klomipraminy, nortryptyliny i dezypraminy), neuroleptyków z grupy pochodnych fenotiazyny (np. perfenazyny i tiorydazyny, patrz punkt 4.3. Przeciwwskazania), rysperydonu, atomoksetyny, niektórych leków antyarytmicznych klasy Ic (np. propafenonu i flekainidu) oraz metoprololu. Nie zaleca się stosowania paroksetyny jednocześnie z metoprololem podawanym z powodu niewydolności serca z uwagi na wąski indeks terapeutyczny metoprololu w tym wskazaniu.

Opisywano w literaturze interakcje farmakokinetyczne pomiędzy inhibitorami CYP2D6 i tamoksyfenem, powodujące zmniejszenie o 65-75% stężenia w osoczu endoksyfenu będącego jednym z najbardziej aktywnych metabolitów tamoksyfenu. Zaobserwowano w niektórych badaniach zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu stosowanego jednocześnie z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI. Ponieważ nie można wykluczyć zmniejszenia skuteczności tamoksyfenu, należy w miarę możliwości unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu z silnymi inhibitorami CYP2D6 (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, pacjentom przyjmującym paroksetynę należy odradzać picie alkoholu.

Doustne leki przeciwkrzepliwe

Między paroksetyną a doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi może dochodzić do interakcji farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i doustnych antykoagulantów może prowadzić do nasilenia działania przeciwkrzepliwego i zwiększać ryzyko krwawienia. Z tego względu paroksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.4.).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy i inne leki przeciwplatek

Między paroksetyną a niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub kwasem acetylosalicylowym może dochodzić do interakcji farmakodynamicznych. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub kwasu acetylosalicylowego może zwiększać ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4.).

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi o znanym wpływie na czynność płytek krwi lub zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak klozapina, fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, NLPZ, inhibitory COX-2), jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie lub stanami, które predysponują do wystąpienia krwawienia.

Prawastatyna

W badaniach obserwowano interakcje pomiędzy paroksetyną a prawastatyną, wskazujące, że jednoczesne podawanie paroksetyny i prawastatyny może prowadzić do wzrostu stężenia glukozy

we krwi. Pacjenci z cukrzycą stosujący zarówno paroksetynę jak i prawastatynę mogą wymagać dostosowania dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych i / lub insuliny patrz punkt 4.4

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że paroksetyna może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Badania *in vitro* z zastosowaniem materiału ludzkiego mogą wskazywać na pewien wpływ na jakość nasienia, ale z opisów przypadków zastosowania niektórych leków z grupy SSRI (w tym paroksetyny) u ludzi wynika, że działanie to jest odwracalne. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

Ciąża

W kilku badaniach epidemiologicznych sugerowano zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych, zwłaszcza sercowo-naczyniowych (np. ubytków przegrody międzyprzedsionkowej i międzykomorowej) związanych ze stosowaniem paroksetyny w pierwszym trymestrze ciąży. Mechanizm powstawania tych wad nie jest znany. Dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą układu krążenia przez matkę przyjmującą paroksetynę jest mniejsze niż 2/100, podczas gdy analogiczna częstość takich wad w populacji ogólnej wynosi około 1/100.

Paroksetynę w czasie ciąży można stosować tylko wtedy, gdy istnieją ścisłe wskazania. Lekarz przepisujący lek kobietom w ciąży lub planującym ciążę musi rozważyć możliwość zastosowania alternatywnego leczenia. Należy unikać nagłego przerywania leczenia w okresie ciąży (patrz punkt 4.4: „Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia paroksetyną” i punkt 4.2.).

Należy obserwować stan noworodków, których matki przyjmowały paroksetynę w późnym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze.

U noworodków, których matki przyjmowały paroksetynę w późnym okresie ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia oddychania, sinica, bezdech, drgawki, wahania temperatury ciała, trudności ze ssaniem, wymioty, hipoglikemia, nadciśnienie, hipotonia, hyperrefleksja, drżenia, niepokój ruchowy, rozdrażnienie, śpiączka, przedłużający się płacz, senność, zaburzenia snu. Objawy te mogą wiązać się albo z działaniem serotoninerгіcznym albo odstawieniem leku. W większości przypadków zaburzenia takie występują natychmiast albo wkrótce (<24 h) po porodzie.

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie inhibitorów SSRI u kobiet w ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż, podczas gdy w populacji ogólnej PPHN występuje w 1 lub 2 przypadkach na 1000 ciąż.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ produktu na procesy rozrodcze, ale nie wykazały bezpośredniego szkodliwego działania na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród i rozwój postnatalny (patrz punkt 5.3.).

Karmienie piersią

Niewielkie ilości paroksetyny są wydzielane do mleka kobiecego. W opublikowanych badaniach stężenia produktu w surowicy niemowląt karmionych piersią były niewykrywalne (<2 mg/nl) lub

bardzo niskie (<4 ng/ml). U niemowląt tych nie obserwowano oznak działania leku. Ponieważ działania takie nie są przewidywane, można rozważyć karmienie piersią

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie paroksetyną nie wiąże się z upośledzeniem funkcji poznawczych i psychomotorycznych. Podobnie jednak jak w przypadku wszystkich leków psychoaktywnych, pacjentom należy zalecić ostrożność odnośnie prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Chociaż paroksetyna nie nasila niekorzystnego wpływu alkoholu na funkcje psychiczne i motoryczne, nie zaleca się jednoczesnego stosowania paroksetyny i picia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Nasilenie i częstość występowania niektórych z wymienionych poniżej działań niepożądanych może zmniejszać się w trakcie leczenia i na ogół nie prowadzą one do przerwania terapii. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			nieprawidłowe krwawienie, przeważnie w obrębie skóry i błon śluzowych (w tym wybroczyny oraz krwawienia z dróg rodnych)		trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego					ciężkie i potencjalnie śmiertelne reakcje alergiczne (w tym reakcja anafilaktoidalna i obrzęk naczynioruchowy)	
Zaburzenia endokrynologiczne					zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
					antydiuretycznego (ang. <i>syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion</i> , SIADH) ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu, zwiększenie stężenia cholesterolu	zaburzenia kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4)	hiponatremia ¹		
Zaburzenia psychiczne		senność, bezsenność, pobudzenie, niezwykle sny (w tym koszmary)	splątanie, omamy	reakcje maniakalne, lęk, depersonalizacja, napady paniki, akatyzyja (patrz punkt 4.4),		bruksizm, napady agresji ² , myśli i zachowania samobójcze ²
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, drżenia, ból głowy, zaburzenia koncentracji	zaburzenia pozapiramidowe	drgawki, zespół niespokojnych nóg (ang. <i>restless legs syndrome</i> , RLS)	zespół serotoninowy (objawy mogą obejmować: pobudzenie, splątanie, obfite poty, omamy, hiperrefleksję, mioklonie, dreszcze, tachykardię i drżenia) ³	
Zaburzenia oka		nieostre widzenie	rozszerzenie źrenic (patrz punkt 4.4)		ostra jaskra	
Zaburzenia ucha i błędnika						szum w uszach
Zaburzenia serca			tachykardia zatokowa	bradykardia.		
Zaburzenia naczyniowe			przejściowy wzrost lub spadek ciśnienia			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
			tętniczego ⁴ , niedośnienie ortostatyczne			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		ziewanie				
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	zaparcia, biegunka, wymioty, suchość w jamie ustnej			krwawienie z przewodu pokarmowego	mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych ⁵	powikłania wątrobowe (jak zapalenie wątroby, czasami z towarzyszącą żółtaczką i/lub niewydolnością wątroby) ⁵	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		poty	wysypka skórna, świąd skóry		nasilone skórne reakcje niepożądane (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica rozplywna naskórka), pokrzywka, nadwrażliwość na światło	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				bóle stawów ⁶ , bóle mięśni ⁶		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia seksualne			Hiperprolaktynemia/ mlekotok, zaburzenia miesiączkowania (w tym krwotoczna miesiączka, nieprawidłowe krwawienie z macicy, brak miesiączki, opóźniona miesiączka i nieregularna miesiączka)	priapizm	krwotok poporodowy ⁷
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie, przyrost masy ciała			obrzęki obwodowe	

¹ Hiponatremię obserwowano przeważnie u pacjentów w podeszłym wieku i czasami związana była z zespołem nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

² Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki napadów agresji. Opisano przypadki wyobrażeń i zachowań samobójczych w trakcie leczenia paroksetyną oraz we wczesnym okresie po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4). Objawy te mogą być również wynikiem choroby podstawowej.

³ Opisywano zaburzenia pozapiramidowe, w tym dystonię ustno-twarzową, u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą układu ruchu lub stosujących leki neuroleptyczne.

⁴ Przejściowe wzrosty lub spadki ciśnienia tętniczego opisywano po leczeniu paroksetyną głównie u chorych ze stwierdzonym wcześniej nadciśnieniem lub lękiem.

⁵ Opisywano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Doniesienia o incydentach związanych z wątrobą (zapalenie wątroby, czasami związane z żółtaczką i/lub niewydolnością wątroby) po wprowadzeniu produktu na rynek również były bardzo rzadkie. Jeśli utrzymują się nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, należy rozważyć odstawienie produktu.

⁶ Badania epidemiologiczne, głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących SSRI i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm powstawania takiego ryzyka nie jest znany

⁷ Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu leczenia paroksetyną

Często: zawroty głowy, zaburzenia czucia, zaburzenia snu, lęk, bóle głowy.

Niezbyt częste: pobudzenie, nudności, drżenie, splątanie, poty, chwiejność emocjonalna, zaburzenia widzenia, kołatanie serca, biegunka, rozdrażnienie.

Odstawienie paroksetyny (szczególnie nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Opisywano zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, uczucie przechodzenia prądu elektrycznego, szum w uszach), zaburzenia snu (w tym intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności, drżenie, splątanie, poty, bóle głowy, biegunkę, kołatanie serca, chwiejność emocjonalną, rozdrażnienie oraz zaburzenia widzenia.

Na ogół objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i ulegają samoistnemu ustąpieniu, ale u niektórych pacjentów mogą być bardzo nasilone i (lub) utrzymywać się dłużej. W związku z tym, kiedy stosowanie paroksetyny nie jest już konieczne, zaleca się powolne odstawianie produktu przez stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2. i 4.4.).

Dzieci i młodzież

Obserwowano następujące zdarzenia niepożądane podczas badań klinicznych u dzieci i młodzieży: Nasilone zachowania związane z samobójstwem (w tym myśli i próby samobójcze), samouszkodzenia oraz zwiększoną wrogość. Myśli i próby samobójcze były obserwowane głównie w badaniach klinicznych obejmujących nastolatki z dużym zaburzeniem depresyjnym. Zwiększona wrogość występowała szczególnie u dzieci z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi, zwłaszcza u dzieci młodszych poniżej 12. roku życia.

Dodatkowo obserwowano zdarzenia takie jak: zmniejszenie apetytu, drżenie, pocenie się, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płacz i wahania nastroju), zdarzenia niepożądane związane z krwawieniami zwłaszcza ze skóry i błon śluzowych.

Zdarzeniami obserwowanymi po zaprzestaniu podawania/zmniejszeniu dawki paroksetyny były: chwiejność emocjonalna (w tym płacz, wahania nastroju, samouszkodzenia, myśli i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy, nudności i ból brzucha (patrz punkt 4.4).

Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania więcej informacji o pediatrycznych badaniach klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Dostępne informacje na temat przedawkowania paroksetyny wskazują na szeroki margines bezpieczeństwa.

Doświadczenie dotyczące przedawkowania paroksetyny wykazuje, że oprócz objawów wymienionych w punkcie 4.8 występowała gorączka i mimowolne skurcze mięśni. Pacjenci na ogół wracali do

zdrowia bez poważnych następstw nawet po przyjęciu dawek sięgających 2000 mg. Sporadycznie zgłaszano zdarzenia, takie jak śpiączka oraz zmiany w EKG, bardzo rzadko prowadzące do zgonu, jednak występujące na ogół przy przyjmowaniu paroksetyny w połączeniu z innymi lekami psychotropowymi, z, lub bez alkoholu.

Leczenie

Nie jest znana swoista odtrutka.

Należy wdrożyć ogólnie przyjęte zasady postępowania po przedawkowaniu dowolnego leku przeciwdepresyjnego. W miarę możliwości można rozważyć podanie 20-30 g węgla aktywowanego w ciągu kilku godzin po przedawkowaniu w celu zmniejszenia wchłaniania paroksetyny. Wskazana jest opieka podtrzymująca z częstym monitorowaniem objawów czynności życiowych i dokładną obserwacją. Leczenie pacjenta należy prowadzić według wskazań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne - selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06A B05

Mechanizm działania

Paroksetyna jest silnym i selektywnym inhibitorem wychwyty 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotonina). Uważa się, że jej działanie przeciwdepresyjne oraz skuteczność w leczeniu zespołu natręctw, zespołu lęku społecznego/ fobii społecznej, lęku uogólnionego, zespołu stresu pourazowego i lęku napadowego wiąże się z wybiórczym hamowaniem wychwyty 5-HT w neuronach mózgu.

Chemicznie paroksetyna różni się od trójpierścieniowych, czteropierścieniowych i innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych.

Paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do cholinergicznym receptorów muskarynowych, a badania na zwierzętach wykazały bardzo słabe właściwości antycholinergiczne.

Zgodnie z tym selektywnym działaniem badania *in vitro* wykazały, że w przeciwieństwie do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do receptorów alfa₁, alfa₂ i beta-adrenergicznych, receptorów dopaminergicznym (D₂), 5-HT₁-podobnych, 5-HT₂ i histaminowych (H₁). Ten brak interakcji z receptorami postsynaptycznymi *in vitro* znalazł swoje odbicie w badaniach *in vivo*, które wykazały brak działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy i brak działania hipotensyjnego.

Właściwości farmakodynamiczne

Paroksetyna nie upośledza funkcji psychoruchowych i nie nasila depresyjnego działania etanolu.

Podobnie jak inne selektywne inhibitory wychwyty 5-HT paroksetyna podawana zwierzętom wcześniej otrzymującym inhibitory monoamino oksydazy (MAO) lub tryptofan wywołuje objawy nadmiernej stymulacji receptorów 5-HT.

Badania behawioralne i EEG wskazują, że paroksetyna w dawkach przewyższających dawki wymagane do zahamowania wychwyty 5-HT ma słabe działanie aktywujące. Właściwości pobudzające nie mają charakteru podobnego do działania amfetaminy.

Badania na zwierzętach wskazują, że paroksetyna jest dobrze tolerowana przez układ krążenia. Po podaniu u zdrowych osób paroksetyna nie powodowała istotnych klinicznie zmian ciśnienia tętniczego, zmian częstości pracy serca ani zmian w EKG.

Badania dowodzą, że w przeciwieństwie do leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyty noradrenaliny paroksetyna ma dużo słabszą tendencję do hamowania hipotensyjnego działania guanetydyny.

W leczeniu zaburzeń depresyjnych paroksetyna wykazuje skuteczność porównywalną ze standardowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Istnieją również dowody na to, że paroksetyna może mieć znaczenie terapeutyczne u chorych, u których nie powiodła się terapia standardowa.

Dawki paroksetyny przyjmowane rano nie mają niekorzystnego wpływu ani na jakość, ani na czas trwania snu. Co więcej, jest wysoce prawdopodobne, że u chorych, którzy odpowiedzą na terapię paroksetyną, sen ulegnie poprawie.

Analiza skłonności samobójczych u dorosłych

Specyficzna dla paroksetyny analiza badań kontrolowanych placebo u osób dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała wyższą częstotliwość zachowań samobójczych u młodych dorosłych (w wieku 18-24 lat) leczonych paroksetyną w porównaniu z placebo (2,19% vs 0,92%). W starszych grupach wiekowych, nie obserwowano takiego wzrostu. U osób dorosłych z zaburzeniami depresyjnymi (w każdym wieku), obserwowano wzrost częstotliwości zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących paroksetynę w porównaniu z placebo (0,32% vs 0,05%); wszystkie te zdarzenia były próbami samobójczymi. Jednak większość z tych prób dla paroksetyny (8 z 11) miała miejsce u młodych osób dorosłych (patrz punkt 4.4).

Reakcja na dawkę

W badaniach z ustalonymi dawkami stwierdza się płaską krzywą dawka-odpowiedź, co sugeruje, że stosowanie dawek większych niż zalecane nie zapewnia przewagi w zakresie skuteczności leczenia. Istnieją jednak dane kliniczne sugerujące, że stopniowe zwiększanie dawki może przynieść korzyści niektórym chorym.

Skuteczność długotrwała

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w depresji wykazano w trwającym 52 tygodnie badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego w celu zapobiegania nawrotom. Nawrót choroby stwierdzono u 12% chorych leczonych paroksetyną (20-40 mg dziennie) w porównaniu z 28% pacjentów w grupie placebo.

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych oceniano w 3 badaniach trwających po 24 tygodnie, w których stosowano leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom. W jednym z tych badań stwierdzono istotną różnicę w odsetkach pacjentów, u których doszło do nawrotu, między grupą paroksetyny (38%), a grupą placebo (59%).

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu zespołu lęku napadowego wykazano w trwającym 24 tygodnie badaniu, w którym stosowano leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom: nawrót choroby nastąpił u 5% chorych leczonych paroksetyną (10-40 mg dziennie) i u 30% pacjentów przyjmujących placebo. Wyniki te potwierdzono w 36-tygodniowym badaniu z leczeniem podtrzymującym.

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu zespołu lęku społecznego, zespołu lęku uogólnionego oraz zespołu stresu pourazowego nie została odpowiednio udowodniona.

Zdarzenia niepożądane występujące w pediatrycznych badaniach klinicznych

W krótkookresowych (trwających do 10-12 tygodni) badaniach klinicznych dzieci i nastolatków obserwowano następujące zdarzenia niepożądane, u co najmniej 2% pacjentów leczonych paroksetyną występujące z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż w grupie placebo: nasilone zachowania związane z samobójstwem (w tym myśli i próby samobójcze), samouszkodzenia oraz zwiększoną wrogość. Myśli i próby samobójcze występowały głównie w badaniach klinicznych obejmujących nastolatki z dużym zaburzeniem depresyjnym. Zwiększona wrogość występowała szczególnie u dzieci z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi, zwłaszcza u dzieci młodszych poniżej 12. roku życia. Dodatkowymi zdarzeniami obserwowanymi częściej w grupie leczonej paroksetyną niż w grupie otrzymującej placebo były: zmniejszenie apetytu, drżenie, pocenie się, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płacz i wahania nastroju). W badaniach z zastosowaniem schematu zmniejszania dawki leku, objawy zgłaszane w trakcie fazy zmniejszenia dawki lub po zaprzestaniu podawania paroksetyny występujące u co najmniej 2% pacjentów oraz z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż po podawaniu placebo obejmowały: chwiejność emocjonalną (w tym płacz, wahania nastroju, samouszkodzenia, myśli i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy, nudności i ból brzucha (patrz punkt 4.4).

W badaniach pięciu równoległych grup leczonych od 8 tygodni do 8 miesięcy, zdarzenia niepożądane związane z krwawieniami zwłaszcza ze skóry i błon śluzowych, były obserwowane u pacjentów leczonych paroksetyną z częstością 1,74% w porównaniu z częstością 0,74% obserwowaną u pacjentów otrzymujących placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Paroksetyna dobrze się wchłania po podaniu doustnym i jest poddawana metabolizmowi pierwszego przejścia. Z uwagi na metabolizm pierwszego przejścia ilość paroksetyny obecna w krążeniu systemowym jest mniejsza niż ilość wchłonięta z przewodu pokarmowego. W przypadku większego obciążenia organizmu produktem w następstwie podania większej dawki pojedynczej lub podania dawek wielokrotnych dochodzi do częściowego nasycenia efektu pierwszego przejścia i zmniejszenia klirensu osoczkowego. To prowadzi do nieproporcjonalnego wzrostu stężenia paroksetyny. Z tego względu parametry farmakokinetyczne nie są stałe, a farmakokinetyka jest nieliniowa. Nieliniowy charakter farmakokinetyki jest jednak słabo wyrażony i ograniczony do tych osób, które osiągają małe osoczkowe stężenia produktu przy małych dawkach.

Stan równowagi dynamicznej jest osiągany w ciągu 7-14 dni od rozpoczęcia leczenia produktami o natychmiastowym lub kontrolowanym uwalnianiu, a farmakokinetyka produktu wydaje się nie zmieniać w czasie leczenia przewlekłego.

Dystrybucja

Paroksetyna podlega intensywnej dystrybucji do tkanek, a obliczenia farmakokinetyczne wskazują, że tylko 1% paroksetyny obecnej w organizmie znajduje się w osoczu.

W stężeniach terapeutycznych około 95% paroksetyny wiąże się z białkami osocza.

Nie wykazano korelacji między stężeniami paroksetyny w osoczu a efektem klinicznym (działania niepożądane i skuteczność).

Metabolizm

Główne metabolity paroksetyny są to polarne i skonjugowane produkty oksydacji i metylacji, które łatwo się wydalają. W świetle względnego braku aktywności farmakologicznej jest bardzo mało prawdopodobne, aby przyczyniały się one do terapeutycznego efektu paroksetyny.

Metabolizm nie ogranicza selektywnego działania paroksetyny na neuronalny wychwyty 5-HT.

Wydalanie

Mniej niż 2% podanej dawki paroksetyny wydalą się z moczem w postaci niezmienionej, natomiast około 64% dawki w postaci metabolitów. Około 36% dawki wydalą się z kałem, prawdopodobnie przez żółć, z czego niezmieniona paroksetyna stanowi mniej niż 1%. Paroksetyna jest więc eliminowana prawie całkowicie na drodze przemian metabolicznych.

Wydalanie metabolitów jest dwufazowe. Początkowo jest wynikiem metabolizmu pierwszego przejścia, później zaś wiąże się z układową eliminacją paroksetyny.

Okres półtrwania jest zmienny, ale zwykle wynosi 1 dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku i osoby z niewydolnością nerek/wątroby

U osób w podeszłym wieku, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby stężenie paroksetyny w osoczu jest zwiększone, ale zakres stężeń stwierdzanych produktu w osoczu pokrywa się z wartościami spotykanymi u zdrowych osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne prowadzono u małp rebusów i szczurów albinosów. U obu gatunków szlak metaboliczny paroksetyny jest podobny, jak u człowieka. Jak można było oczekiwać w przypadku amin lipofilnych, do których należą m.in. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, u szczurów stwierdzano fosfolipidozę. Fosfolipidozy nie obserwowano w badaniach u naczelnych trwających do 1 roku i wykorzystujących dawki 6 razy wyższe od zalecanego zakresu dawek klinicznych.

Rakotwórczość: W trwających 2 lata badaniach prowadzonych na myszach i szczurach paroksetyna nie wykazywała działania rakotwórczego.

Genotoksyczność: W serii testów *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono genotoksyczności produktu.

Badania toksycznego wpływu na rozród u szczurów wykazały, że paroksetyna ma wpływ na płodność samców i samic zmniejszając wskaźnik płodności i wskaźnik ciężowy. U szczurów obserwowano większą śmiertelność młodych i opóźnienie kostnienia. To drugie działanie ma prawdopodobnie związek z toksycznym wpływem produktu na samicę, a nie z bezpośrednim działaniem na płód/novorodka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

Eudargit E100: butylometakrylanu, (2-dimetyloaminoetylo)metakrylanu i metylometakrylanu kopolimer (1:2:1)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25° C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z białego HDPE z zamknięciem z PP z zabezpieczonym przed dziećmi wewnętrznym szczelnym zamknięciem oraz środkiem pochłaniającym wilgoć.

Blister

Opakowania po 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 58, 60, 98, 100, 200, 250 lub 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11962

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

06.12.2005 / 21.05.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2021