

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paroxinor, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg paroksetyny *Paroxetine* (w postaci paroksetyny chlorowodoru półwodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletką powlekana zawiera 9,5 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Tabletki powlekane o barwie od białej do prawie białej, w kształcie zmodyfikowanej kapsułki, obustronnie wypukłe, z wytłoczoną liczbą „56” po jednej stronie tabletki oraz głęboką kreską dzielącą i literą „C” po drugiej stronie.

Tabletkę powlekaną można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- Epizodu ciężkiej depresji
- Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (nerwicy natręctw)
- Zaburzenia lękowego z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii
- Fobii społecznej
- Zaburzeń lękowych uogólnionych
- Zaburzenia stresowego pourazowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zaleca się podawanie paroksetyny raz na dobę, rano z pokarmem.

Sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy połykać w całości; nie żuć.

Epizody ciężkiej depresji

Zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Zwykle poprawa występuje u pacjentów po tygodniu leczenia, ale może również wystąpić dopiero od drugiego tygodnia terapii.

Podobnie jak w przypadku wszystkich przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, należy zweryfikować stosowane dawkowanie w ciągu 3-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie w odstępach czasowych zależnych od stanu klinicznego pacjenta i dostosować je w razie potrzeby po 3 lub 4 tygodniach terapii. U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na lek w dawce 20 mg dawkę można stopniowo zwiększyć o 10 mg maksymalnie do dawki 50 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Pacjentów z depresją należy leczyć wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, aby zapewnić ustąpienie objawów.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

Zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Dawka początkowa wynosi 20 mg na dobę; może być zwiększana stopniowo o 10 mg, do dawki zalecanej. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

Pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi należy leczyć wystarczająco długo, aby zapewnić ustąpienie objawów. Okres ten może trwać kilka miesięcy lub nawet dłużej (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii

Zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie od dawki 10 mg na dobę; następnie dawka powinna być stopniowo zwiększana o 10 mg, w zależności od odpowiedzi terapeutycznej, do dawki zalecanej. Małą dawkę początkową zaleca się w celu zmniejszenia do minimum ryzyka nasilenia objawów lęku napadowego, które zwykle występują w początkowym okresie leczenia choroby. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

Pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku należy leczyć wystarczająco długo, aby zapewnić ustąpienie objawów. Okres ten może trwać kilka miesięcy lub nawet dłużej (patrz punkt 5.1).

Fobia społeczna

Zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. W razie niewystarczającej odpowiedzi klinicznej po kilku tygodniach leczenia dawką zalecaną, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści ze stopniowego zwiększenia dawki o 10 mg, maksymalnie do 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia lękowe uogólnione

Zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. W razie niewystarczającej odpowiedzi klinicznej po kilku tygodniach leczenia dawką zalecaną, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści ze stopniowego zwiększenia dawki o 10 mg, maksymalnie do 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia stresowe pourazowe

Zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. W razie niewystarczającej odpowiedzi klinicznej po kilku tygodniach leczenia dawką zalecaną, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści ze stopniowego zwiększenia dawki o 10 mg, maksymalnie do 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

Szczególne populacje:

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

U osób w wieku podeszłym stwierdzano zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu, ale zakres stężeń leku był podobny jak u młodszych pacjentów. Dawkowanie należy rozpocząć od dawki początkowej stosowanej u osób dorosłych. Zwiększenie dawki może u niektórych pacjentów spowodować poprawę, ale nie należy przekraczać dawki maksymalnej 40 mg na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku 7–17 lat)

Paroksetyny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży, ponieważ w kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że powoduje u nich zwiększenie ryzyka zachowań samobójczych i wrogości. Ponadto nie wykazano w tych badaniach w pełni skuteczności leku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci w wieku poniżej 7 lat

Nie badano stosowania paroksetyny u dzieci w wieku poniżej 7 lat. Leku nie należy u nich stosować, dopóki jego bezpieczeństwo i skuteczność w tej grupie wiekowej nie zostaną potwierdzone.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek/wątroby

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) lub u osób z zaburzeniem czynności wątroby dochodzi do zwiększenia stężenia paroksetyny w osoczu. Pacjentom z takimi zaburzeniami należy podawać lek w dawkach zbliżonych do dolnej granicy zakresu proponowanych dawek.

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia paroksetyną

Należy unikać nagłego przerwania stosowania leku. Podczas kończenia leczenia paroksetyną dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres co najmniej 1–2 tygodni, aby zredukować ryzyko wystąpienia reakcji odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Schemat stopniowego zmniejszania dawki w badaniach klinicznych polegał na zmniejszaniu dawki dobowej o 10 mg co tydzień. Gdyby po zmniejszeniu dawki albo przerwaniu leczenia wystąpiły ciężkie objawy odstawienia, można rozważyć ponowne podawanie leku w dawce przepisanej poprzednio. W okresie późniejszym lekarz może dalej zmniejszać dawkę, ale bardziej stopniowo.

4.3 Przeciwwskazania

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

Paroksetyna jest przeciwwskazana do stosowania w skojarzeniu z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO). W wyjątkowych okolicznościach w skojarzeniu z paroksetyną można podać linezolid (antybiotyk będący odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO), pod warunkiem zapewnienia możliwości ścisłej obserwacji pacjenta pod kątem objawów zespołu serotoninowego i monitorowania ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Leczenie paroksetyną można rozpocząć:

- dwa tygodnie po przerwaniu podawania nieodwracalnego inhibitora MAO lub
- nie wcześniej niż po 24 godzinach od odstawienia odwracalnego inhibitora MAO (np. moklobemidu, linezolidu, chlorku metyloktioniny (błękit metylenowy, przedoperacyjny środek obrazujący, będący odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO)) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pomiędzy przerwaniem podawania paroksetyny a rozpoczęciem leczenia dowolnym inhibitorem MAO musi upłynąć co najmniej tydzień.

Paroksetyny nie należy stosować w skojarzeniu z tiorydazyną, ponieważ – podobnie jak inne produkty lecznicze hamujące enzym wątrobowy CYP450 2D6 – paroksetyna może wywoływać zwiększenie stężeń tiorydazyny w osoczu (patrz punkt 4.5). Podawanie tiorydazyny w monoterapii może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia w związku z tym ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes* oraz nagłego zgonu pacjenta.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Inhibitory monoaminooksydazy (inhibitory MAO)

Leczenie paroksetyną należy rozpoczynać ostrożnie, dwa tygodnie po zakończeniu stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO albo 24 godziny po przerwaniu terapii odwracalnym inhibitorem MAO. Dawkowanie paroksetyny należy zwiększać stopniowo, do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Paroxinor nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży przyjmujących leki przeciwdepresyjne, stwierdzono częstsze zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresję, zachowania buntownicze i złość) w porównaniu do stosujących placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych.

Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Samobójstwo/ myśli samobójcze lub pogorszenie kliniczne

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zachowań samobójczych). Ryzyko to utrzymuje się do wystąpienia znacznej remisji choroby. Nie zawsze w okresie pierwszych kilku tygodni lub nawet dłuższego okresu leczenia obserwuje się poprawę stanu pacjenta z depresją. Dlatego należy pacjentów ściśle obserwować do czasu, gdy stwierdzi się poprawę. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się w początkowych etapach powrotu do zdrowia.

Również inne choroby psychiczne stanowiące wskazanie do stosowania paroksetyny mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Stany te mogą ponadto występować jednocześnie z dużą depresją. Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi chorobami psychicznymi należy stosować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z dużą depresją.

U pacjentów z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie albo ze znacznego stopnia wyobrażeniami samobójczymi przed rozpoczęciem leczenia występuje większe ryzyko myśli samobójczych lub prób samobójczych. Osoby takie powinny być ściśle obserwowane podczas leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała istnienie zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu do placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Farmakoterapii powinna towarzyszyć ścisła obserwacja pacjentów, zwłaszcza tych z grupy wysokiego ryzyka, w szczególności na początku leczenia i po jego zmianach. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Akazyje/niepokój psychoruchowy

Podczas stosowania paroksetyny dochodziło do rozwoju akazyji, którą charakteryzuje uczucie niepokoju oraz pobudzenie psychomotoryczne, takie jak niemożność spokojnego siedzenia lub stania, zwykle związane z subiektywnie odczuwanym dyskomfortem. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego objawu jest największe w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpią takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Zespół serotoninowy/złośliwy zespół neuroleptyczny

W rzadkich przypadkach w związku z leczeniem paroksetyną mogą się pojawić objawy zespołu serotoninowego lub objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny, szczególnie podczas stosowania paroksetyny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym i/lub neuroleptycznym. Zespoły te mogą powodować wystąpienie stanów

zagrożających życiu. W razie wystąpienia takich zaburzeń (charakteryzujących się zespołem następujących objawów: hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, niestabilność autonomicznego układu nerwowego z możliwością szybkich zmian parametrów podstawowych czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, w tym splątanie, drażliwość, skrajne pobudzenie postępujące do majaczenia i śpiączki), należy przerwać stosowanie paroksetyny i zastosować objawowe leczenie podtrzymujące. Paroksetyny nie należy stosować w skojarzeniu z prekursorami serotoniny (takimi jak L-tryptofan, oksytryptan) z powodu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Mania

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, paroksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie paroksetyny u pacjentów w fazie manii.

Zaburzenie czynności nerek lub wątroby

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) może wpływać na wyrównanie glikemii. Może wystąpić konieczność zmiany dawkowania insuliny i/lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Ponadto, istnieją badania, które sugerują, że może wystąpić zwiększenie stężenia glukozy we krwi podczas jednoczesnego stosowania paroksetyny oraz prawastatyny (patrz punkt 4.5).

Padaczka

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, paroksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką.

Drgawki

Drgawki występowały u mniej niż 0,1% pacjentów leczonych paroksetyną. Należy przerwać podawanie leku w razie wystąpienia drgawek.

Leczenie elektrowstrząsami

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania paroksetyny i leczenia elektrowstrząsami.

Jaskra

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy SSRI, paroksetyna niezbyt często powoduje rozszerzenie źrenic. Należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Choroby serca

U pacjentów z chorobami serca należy stosować zwykłe środki ostrożności.

Hiponatremia

Hiponatremię zgłaszano rzadko, głównie u pacjentów w wieku podeszłym. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z predyspozycją do hiponatremii, na przykład z powodu przyjmowania pewnych leków lub pacjentów z marskością wątroby. Hiponatremia na ogół ustępuje po przerwaniu podawania paroksetyny.

Krwawienia

Podczas stosowania leków z grupy SSRI zgłaszano przypadki krwawienia do skóry: wybroczyn i plamicy. Opisywano także inne krwawienia, na przykład z przewodu pokarmowego i z dróg rodnych. Pacjenci w wieku podeszłym mogą być narażeni na większe ryzyko krwawienia z przyczyn niezwiązanych z miesiączkowaniem.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi wpływającymi na czynność płytek krwi lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia (np. atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak klozapina, pochodnymi fenotiazyny, większością trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasem acetylosalicylowym, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, inhibitorami cyklooksygenazy typu 2) oraz u pacjentów ze skłonnością do krwawienia lub stanami, które mogą predysponować do wystąpienia krwawienia w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

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

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwyty 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.

Interakcje z tamoksyfenem

Paroksetyna, silny inhibitor izoenzymu CYP2D6, może spowodować zmniejszenie stężenia endoksyfenu, jednego z najważniejszych czynnych metabolitów tamoksyfenu. Dlatego, jeśli to tylko możliwe, należy unikać podawania paroksetyny w trakcie stosowania tamoksyfenu (patrz punkt 4.5).

Objawy obserwowane podczas odstawiania paroksetyny

Po przerwaniu stosowania paroksetyny często występują objawy odstawienia, szczególnie jeżeli leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane wystąpiły po przerwaniu podawania leku u 30% pacjentów przyjmujących paroksetynę w porównaniu do 20% pacjentów przyjmujących placebo. Wystąpienie objawów odstawienia nie oznacza, że stosowanie produktu leczniczego jest związane z rozwojem uzależnienia.

Ryzyko objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki.

Po zakończeniu stosowania paroksetyny zgłaszano występowanie takich objawów jak: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, uczucia porażenia prądem i szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, niestabilność emocjonalna, drażliwość, zaburzenia widzenia. U większości pacjentów objawy te były łagodne lub umiarkowanie nasilone, niemniej jednak u niektórych mogą być ciężkie. Zwykle pojawiają się w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu podawania leku. W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano wystąpienie takich objawów u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku. Na ogół objawy te same zmniejszają się i zwykle ustępują w ciągu 2 tygodni. Niemniej jednak u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2–3 miesiące lub dłużej). Dlatego zaleca się powolne, stopniowe zmniejszanie dawki paroksetyny przed zakończeniem podawania leku przez okres kilku tygodni lub miesięcy według potrzeb pacjenta (patrz „Objawy występujące po przerwaniu leczenia paroksetyną”, w punkcie 4.2).

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy Paroxinor zawiera niewielką ilość laktozy. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki serotonergiczne

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy SSRI, jednoczesne podawanie leków serotonergicznych może wywołać objawy związane z działaniem serotoniny (czyli zespołu serotoninowego: patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaleca się ostrożność i ścisłą obserwację kliniczną w razie stosowania produktów leczniczych serotonergicznych (w tym L-tryptofanu, tryptanów, tramadolu, linezolidu, chlorku metylotioniny (błękitu metylenowego), leków z grupy SSRI, litu, petydyny, buprenorfiny i preparatów dziurawca zwyczajnego *Hypericum perforatum*) w skojarzeniu z paroksetyną. Ostrożność jest również wskazana przy podawaniu fentanylu podczas znieczulenia ogólnego lub w leczeniu przewlekłego bólu. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i inhibitorów MAO jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Pimozyd

W badaniu z pojedynczą niską dawką (2 mg) pimozydu podawaną jednocześnie z 60 mg paroksetyny wykazano zwiększenie średnio o 2,5 razy stężenia tego pierwszego leku. Można to tłumaczyć właściwościami paroksetyny polegającymi na hamowaniu aktywności CYP2D6. Ze względu na wąski zakres terapeutyczny pimozydu i stwierdzoną zdolność tego leku do wydłużania odstępu QT jednoczesne podawanie pimozydu z paroksetyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Enzymy metabolizujące leki

Pobudzenie lub hamowanie enzymów metabolizujących leki może wpływać na metabolizm i właściwości farmakokinetyczne paroksetyny.

W przypadku jednoczesnego podawania paroksetyny z inhibitorem enzymów metabolizujących leki należy rozważyć stosowanie paroksetyny w dawkach bliskich dolnej granicy zakresu dawkowania. Nie jest konieczne korygowanie dawki początkowej paroksetyny w przypadku jednoczesnego podawania ze znanymi induktorami enzymów metabolizujących leki (np. karbamazepiną, ryfampicyną, fenobarbitem, fenytoiną) lub z fosamprenawirem/rytonawirem. Późniejsze korygowanie dawkowania paroksetyny (po rozpoczęciu lub po przerwaniu stosowania induktora enzymów) powinno zależeć od działania klinicznego (tolerancji i skuteczności leczenia).

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Leki z grupy SSRI mogą zmniejszać aktywność cholinoesterazy osoczowej, co powoduje przedłużenie działania blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe miwakurium i suksametonium.

Fosamprenawir/rytonawir

Jednoczesne podawanie fosamprenawiru/rytonawiru w dawce 700/100 mg dwa razy na dobę z paroksetyną w dawce 20 mg na dobę zdrowym ochotnikom przez 10 dni prowadziło do znamienego zmniejszenia stężenia paroksetyny w osoczu o około 55%. Stężenia fosamprenawiru/rytonawiru w osoczu podczas jednoczesnego podawania paroksetyny były podobne do odpowiednich wartości w innych badaniach, co wskazuje na to, że paroksetyna nie wywierała istotnego wpływu na metabolizm fosamprenawiru/rytonawiru. Brak dostępnych danych na temat skutków jednoczesnego podawania paroksetyny i fosamprenawiru/rytonawiru przez okres dłuższy niż 10 dni.

Procyklidyna

Podawanie paroksetyny codzienne znamienne zwiększa stężenie procyklidyny w osoczu. W razie stwierdzenia działania cholinolitycznego należy zmniejszyć dawkę procyklidyny.

Leki przeciwpadaczkowe

Karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu. Jak się wydaje, jednoczesne stosowanie paroksetyny oraz wymienionych leków nie ma wpływu na ich właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne u pacjentów z padaczką.

Hamowanie CYP2D6 przez paroksetynę

Podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, w tym pozostałe leki z grupy SSRI, paroksetyna hamuje izoenzym CYP2D6 cytochromu wątrobowego P450. Hamowanie CYP2D6 może prowadzić do zwiększenia stężeń w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez ten enzym. Należą do nich niektóre trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. klomipramina, nortryptylina i dezypramina), leki neuroleptyczne z grupy pochodnych fenotiazyny (np. perfenazyna i tiorydazyna, patrz punkt 4.3), rysperydon, atomoksetyna, niektóre leki przeciwarytmiczne typu Ic (np. propafenon i flekainid) oraz metoprolol. Nie zaleca się stosowania paroksetyny w skojarzeniu z metoprololem u pacjentów z niewydolnością serca, ze względu na wąski indeks terapeutyczny metoprololu w tym wskazaniu.

W piśmiennictwie istnieją doniesienia o interakcji farmakokinetycznej między inhibitorami CYP2D6 a tamoksyfenem, prowadzącej do zmniejszenia o 65-75% stężenia w osoczu jednej z bardziej aktywnych form tamoksyfenu (endoksyfenu). W pewnych badaniach notowano zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu stosowanego jednocześnie z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI. Ponieważ nie można wykluczyć zmniejszenia skuteczności tamoksyfenu, należy unikać, jeśli to tylko możliwe, jednoczesnego jego stosowania z silnymi inhibitorami CYP2D6 (włącznie z paroksetyną) (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych psychotropowych, należy zalecić pacjentom unikanie napojów alkoholowych podczas leczenia paroksetyną.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Może wystąpić interakcja farmakodynamiczna między paroksetyną a doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych może prowadzić do nasilenia działania przeciwzakrzepowego i zwiększenia ryzyka krwotoku. Dlatego należy stosować paroksetynę ostrożnie u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy oraz inne leki przeciwplatek

Może wystąpić interakcja farmakodynamiczna między paroksetyną a niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym albo kwasem acetylosalicylowym. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i niesteroidowego leku przeciwzapalnego albo kwasu acetylosalicylowego może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwotoku (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących produkty z grupy SSRI jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi wpływającymi na czynność płytek krwi lub lekami zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak klozapina, pochodnymi fenotiazyny, większością trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwasem acetylosalicylowym, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, inhibitorami cyklooksygenazy typu 2). Należy również zachować ostrożność u pacjentów z krwawieniami lub ze stanami, które mogą predysponować do wystąpienia krwawienia, w wywiadzie.

Prawastatyna

W badaniach zaobserwowano interakcję między paroksetyną a prawastatyną, co może sugerować, że jednoczesne stosowanie paroksetyny i prawastatyny może spowodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Pacjenci z cukrzycą przyjmujący jednocześnie paroksetynę i prawastatynę mogą wymagać dostosowania dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych i (lub) insuliny (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują niewielkie zwiększenie ryzyka wad wrodzonych, zwłaszcza układu krążenia (np. ubytków przegrody międzykomorowej i międzyprzedsionkowej serca) związanych ze stosowaniem paroksetyny przez kobiety w pierwszym trymestrze ciąży. Mechanizm

tego zjawiska nie jest znany. Dane sugerują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą wrodzoną układu krążenia przez matki stosujące paroksetynę jest mniejsze niż 2/100, wobec oczekiwanej częstości tego typu wad wynoszącej około 1/100 w populacji ogólnej.

Paroksetynę można stosować podczas ciąży jedynie ze ścisłych wskazań. Lekarz przepisujący lek musi rozważyć możliwość zastosowania innych rodzajów leczenia u kobiet ciężarnych lub planujących zajście w ciążę.

Należy unikać nagłego przerwania stosowania paroksetyny podczas ciąży (patrz „Objawy występujące po przerwaniu leczenia paroksetyną”, punkt 4.2).

Należy obserwować noworodki, jeśli matka przyjmowała paroksetynę w późniejszych okresach ciąży, szczególnie w ostatnim trymestrze.

U noworodka, którego matka stosowała paroksetynę w późniejszych okresach ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: zespół ostrej niewydolności oddechowej, sinica, bezdech, drgawki, niestabilność temperatury, trudności z pobieraniem pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, nasilenie odruchów, drżenie, zdenerwowanie, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności ze snem. Objawy te mogą być spowodowane działaniem serotoninergicznym lub wynikać z przerwania leczenia. W większości przypadków powikłania występują natychmiast lub wkrótce (<24 godzin) po porodzie.

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie SSRI w czasie ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększyć ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż, podczas gdy w ogólnej populacji 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 na rozród, jednak nie wskazywały na bezpośrednie szkodliwe działania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Niewielkie ilości paroksetyny są wydzielane z mlekiem kobiecym. W opublikowanych badaniach stężenia leku w surowicy u niemowląt karmionych piersią były niewykrywalne (<2 ng/ml) albo bardzo niskie (<4 ng/ml). Nie obserwowano u tych niemowląt żadnych objawów działania produktu leczniczego. Ze względu na brak przewidywanego wpływu, można rozważyć karmienie piersią.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że stosowanie paroksetyny może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Wyniki badań *in vitro* na materiale ludzkim mogą sugerować jakieś działanie na nasienie, jednakże opisy przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI (włączając paroksetynę) wykazały, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Doświadczenia kliniczne wykazują, że paroksetyna nie wpływa na zdolności poznawcze i czynności psychomotoryczne. Niemniej jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich leków psychotropowych, należy ostrzec pacjentów, że może wystąpić zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Wprawdzie paroksetyna nie nasila zaburzeń sprawności umysłowej i motorycznej wywołanych przez alkohol, nie zaleca się jednak spożywania alkoholu podczas podawania paroksetyny.

4.8 Działania niepożądane

Nasilenie i częstość występowania niektórych działań niepożądanych wymienionych poniżej może zmniejszać się podczas kontynuowania leczenia; na ogół nie prowadzą one do przerwania leczenia. Działania niepożądane wymieniono poniżej z podziałem według układów narządów oraz częstości występowania. Częstości działań niepożądanych określono następująco:

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 zostać określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: nieprawidłowe krwawienie, głównie w obrębie skóry i błon śluzowych (w tym wybroczyny i krwawienie z dróg rodnych).

Bardzo rzadko: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: ciężkie i mogące zakończyć się zgonem reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy).

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie stężenia cholesterolu, zmniejszenie łaknienia.

Niezbyt często: zaburzenia kontroli glikemii odnotowano u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4).

Rzadko: hiponatremia.

Hiponatremię opisywano przede wszystkim u pacjentów w wieku podeszłym, a niekiedy w następstwie zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Zaburzenia psychiczne

Często: senność, bezsenność, pobudzenie, nietypowe sny (w tym koszmary senne).

Niezbyt często: splątanie, omamy.

Rzadko: reakcje maniakalne, lęk, depersonalizacja, napady paniki, akatyzyje (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: wyobrażenia i zachowania samobójcze¹, agresja², bruksizm.

Objawy te mogą także być spowodowane przez chorobę, z powodu której pacjent jest leczony.

¹ Zgłaszano przypadki wyobrażeń i zachowań samobójczych podczas leczenia paroksetyną lub wkrótce po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

² Przypadki agresji odnotowano podczas stosowania po wprowadzeniu produktów do obrotu.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, drżenie, ból głowy, zaburzenia koncentracji.

Niezbyt często: objawy pozapiramidowe.

Rzadko: drgawki, zespół niespokojnych nóg (ang. RLS, restless legs syndrome).

Bardzo rzadko: zespół serotoninowy (objawy mogą obejmować pobudzenie, splątanie, nadmierne pocenie się, omamy, nasilenie odruchów, mioklonie, dreszcze, tachykardię i drżenie).

Opisywano zaburzenia pozapiramidowe, w tym dystonię ustno-twarzową u pacjentów, którzy niekiedy mieli wcześniej zaburzenia ruchowe albo przyjmowali leki z grupy neuroleptyków.

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie.

Niezbyt często: rozszerzenie źrenic (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: ostra jaskra.

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: szумы uszne.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia zatokowa.

Rzadko: bradykardia.

Zaburzenia naczyńniowe

Niezbyt często: przejściowe podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego, niedociśnienie ortostatyczne.

Zwykle przejściowe podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego zgłaszano po leczeniu paroksetyną pacjentów, u których wcześniej występowało nadciśnienie lub lęk.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ziewanie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.

Często: zaparcie, biegunka, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Bardzo rzadko: krwawienia z przewodu pokarmowego.

Nieznana: mikroskopowe zapalenie jelita grubego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Bardzo rzadko: zdarzenia niepożądane ze strony wątroby (takie jak zapalenie wątroby, niekiedy związane z żółtaczką i/lub niewydolnością wątroby).

Zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Po wprowadzeniu leku na rynek w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano działania niepożądane ze strony wątroby (takie jak zapalenie wątroby, niekiedy związane z żółtaczką i/lub niewydolnością wątroby).

W razie utrzymującego się zwiększenia wskaźników czynnościowych wątroby należy rozważyć zakończenie podawania paroksetyny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pocenie się.

Niezbyt często: wysypki skórne, świąd.

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje skórne (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka), pokrzywka, nadwrażliwość na światło.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zaburzenia czynności seksualnych.

Rzadko: hiperprolaktynemia/mlekoktok, zaburzenia miesiączkowania (w tym nadmierne krwawienie miesiączkowe, plamienie, brak miesiączkowania, opóźnienie miesiączki i nieregularne miesiączkowanie).

Bardzo rzadko: priapizm.

Nieznana: Krwotok poporodowy*

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: bóle stawowe, bóle mięśniowe.

Badania epidemiologiczne, głównie prowadzone wśród pacjentów w wieku 50 lat i starszych, pokazują zwiększenie ryzyka złamań kości u chorych otrzymujących SSRI i TCA. Mechanizm związany z tym ryzykiem nie został poznany.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko: obrzęk obwodowy

Objawy obserwowane podczas odstawiania paroksetyny

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

Niezbyt często: pobudzenie, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, niestabilność emocjonalna, zaburzenia widzenia, kołatanie serca, biegunka, drażliwość.

Przerwanie stosowania paroksetyny (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Zgłaszano następujące objawy: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, uczucie porażenia prądem i szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, niestabilność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia.

U większości pacjentów te działania niepożądane były łagodne do umiarkowanie nasilonych i ustępowały samoistnie. Niemniej jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i/lub się przedłużać. Dlatego zaleca się, aby w przypadku braku dalszych wskazań do leczenia paroksetyną, dawka była stopniowo zmniejszana (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych nad stosowaniem leku u dzieci

Obserwowano następujące działania niepożądane:

Wzmożenie zachowań samobójczych (próby samobójcze i myśli samobójcze), samookaleczeń oraz nasilenie wrogości. Myśli i próby samobójcze obserwowano głównie podczas badań klinicznych u młodzieży z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Zwiększona wrogość występowała głównie u dzieci z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi, szczególnie w wieku poniżej 12 lat.

Ponadto obserwowano: zmniejszenie apetytu, drżenie, potliwość, wzmożoną aktywność ruchową, pobudzenie, chwiejność emocjonalną (płaczliwość, wahania nastroju), krwawienia związane z działaniami niepożądanymi, głównie w obrębie skóry i błon śluzowych.

Objawy obserwowane po zaprzestaniu leczenia/redukcji dawki paroksetyny to: chwiejność emocjonalna (płaczliwość, zmiany nastroju, samookaleczenia, myśli i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy, nudności i bóle brzucha (patrz punkt 4.4).

Więcej informacji dotyczących badań klinicznych u dzieci i młodzieży: patrz punkt 5.1.

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 dotyczące przedawkowania paroksetyny wskazują na szeroki margines bezpieczeństwa. Doświadczenia w zakresie przedawkowania paroksetyny wskazują na występowanie oprócz działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8 wymienionych poniżej działań niepożądanych: gorączka i mimowolne skurcze mięśni. Pacjenci na ogół powracali do zdrowia bez poważnych następstw, nawet po przyjęciu leku w dawkach do 2000 mg. Sporadycznie zgłaszano takie zdarzenia, jak śpiączka lub zmiany zapisu elektrokardiograficznego. Bardzo rzadko występowały zgony, na ogół w przypadkach, gdy paroksetyna była przyjmowana w połączeniu z innymi lekami psychotropowymi, z alkoholem lub bez alkoholu.

Leczenie

Nie jest znana swoista odtrutka.

Leczenie powinno obejmować takie środki ogólne, jakie stosuje się w terapii przedawkowania leków przeciwdepresyjnych. W ciągu kilku godzin od przedawkowania można rozważyć podanie 20-30 g węgla aktywowanego w celu zmniejszenia wchłaniania paroksetyny. Wskazane jest stosowanie leczenia podtrzymującego z częstą obserwacją parametrów podstawowych czynności życiowych i uważną obserwacją kliniczną. Leczenie zależy od wskazań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; Kod ATC: N06A B05

Mechanizm działania

Paroksetyna jest silnie działającym i selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotonina). Uważa się, że jej działanie przeciwdepresyjne oraz skuteczne działanie w terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, zespołu lęku społecznego/fobii społecznej, zaburzeń lękowych uogólnionych, zaburzeń stresowych pourazowych oraz zaburzeń lękowych z napadami lęku są związane ze swoistym hamowaniem wychwyty zwrotnego 5-HT w neuronach mózgu.

Paroksetyna nie ma podobieństwa chemicznego do trójpierścieniowych, czteropierścieniowych ani innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych.

Paroksetyna wykazuje słabe powinowactwo do receptorów cholinergicznym typu muskarynowego, a badania na zwierzętach wskazują na jej słabe działanie cholinolityczne.

Zgodnie z opisanym wybiórczym działaniem, w badaniach *in vitro* stwierdzono, że w przeciwieństwie do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych paroksetyna ma małe powinowactwo do receptorów adrenergicznych alfa-1, alfa-2 i beta, receptorów dopaminowych (D2), receptorów podobnych do receptorów 5-HT₁, receptorów 5-HT₂ i receptorów histaminowych (H₁). Ten brak oddziaływania na receptory postsynaptyczne w badaniach *in vitro* potwierdzają wyniki badań *in vivo*, w których stwierdzono brak działania hamującego na ośrodkowy układ nerwowy i brak właściwości hipotensyjnych.

Działanie farmakodynamiczne

Paroksetyna nie wpływa na czynności psychomotoryczne i nie nasila działania hamującego etanolu.

Podobnie jak inne selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego 5-HT, paroksetyna powoduje objawy nadmiernego pobudzenia receptora 5-HT, w przypadku podawania zwierzętom, którym wcześniej podano inhibitory monoaminooksydazy lub tryptofan.

Badania dotyczące zachowania oraz badania EEG wykazały, że paroksetyna ma słabe działanie pobudzające w dawkach na ogół większych od wymaganych do zahamowania wychwyty 5-HT. Właściwości pobudzające paroksetyny nie są tego samego rodzaju, co działanie amfetaminy. Badania na zwierzętach wskazują na to, że paroksetyna jest dobrze tolerowana pod względem działania na układ krążenia. Lek podawany zdrowym osobom nie prowadzi do istotnych klinicznie zmian ciśnienia tętniczego, tętna i EKG.

Badania wykazują, że – w przeciwieństwie do leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyt noradrenaliny – paroksetyna cechuje się znacznie zmniejszoną tendencją do hamowania hipotensyjnego działania guanetydyny. W leczeniu zaburzeń depresyjnych paroksetyna wykazuje podobną skuteczność jak standardowe leki przeciwdepresyjne.

Istnieją pewne dowody na to, że paroksetyna może mieć wartość terapeutyczną w leczeniu pacjentów, którzy nie reagują na standardowe leczenie.

Podawanie paroksetyny rano nie ma niekorzystnego wpływu na jakość ani na czas trwania snu. Ponadto po uzyskaniu odpowiedzi terapeutycznej na paroksetynę u pacjentów może nastąpić poprawa snu.

Analiza zdarzeń samobójczych u dorosłych

Odnosząca się do paroksetyny analiza kontrolowanych placebo badań przeprowadzonych u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększona częstość zachowań samobójczych u młodych dorosłych (w wieku od 18 do 24 lat), którym podawano paroksetynę, w porównaniu do placebo (2,29 % w porównaniu do 0,92%). W starszych grupach wiekowych podobnego zwiększenia częstości zachowań samobójczych nie zaobserwowano. U dorosłych pacjentów (w wieku powyżej 18 lat) z ciężkim epizodem depresyjnym, którym podawano paroksetynę, stwierdzono zwiększenie częstości zachowań samobójczych w porównaniu do placebo (0,32% w porównaniu do 0,05%); wszystkie ze zgłoszonych zdarzeń były próbami samobójczymi. Jednak w przypadku leczenia paroksetyną, większość prób samobójczych (8 z 11) wystąpiła u młodszych dorosłych (patrz punkt 4.4).

Odpowiedź na poszczególne dawki

W badaniach nad zastosowaniem stałej dawki leku obserwowano płaską krzywą zależności odpowiedzi od dawki, co sugeruje brak korzyści terapeutycznej po zastosowaniu dawek większych niż zalecane. Niemniej jednak istnieją pewne dane kliniczne, które wskazują, że zwiększanie dawki może być korzystne dla niektórych pacjentów.

Długotrwała skuteczność

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu depresji wykazano w prowadzonym przez 52 tygodnie badaniu, w którym stosowano lek w leczeniu podtrzymującym, w celu zapobiegania nawrotom: nawroty nastąpiły u 12% pacjentów otrzymujących paroksetynę (w dawce 20–40 mg na dobę) wobec 28% u pacjentów otrzymujących placebo.

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych określono w trzech badaniach prowadzonych przez 24 tygodnie, w których stosowano lek w leczeniu podtrzymującym, w celu zapobiegania nawrotom. W jednym z tych badań uzyskano znamiennej różnicę odsetka pacjentów z nawrotem między grupą paroksetyny (38%) a grupą placebo (59%).

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzeń lękowych z napadami lęku potwierdzono w prowadzonym przez 24 tygodnie badaniu, w którym stosowano lek w leczeniu podtrzymującym, w celu zapobiegania nawrotom. Nawroty nastąpiły u 5% pacjentów otrzymujących paroksetynę (w dawce 10–40 mg na dobę) w porównaniu do 30% pacjentów w grupie placebo. Podobne wyniki uzyskano w trwającym 36 tygodni badaniu w leczeniu podtrzymującym.

Nie wykazano wystarczająco długotrwałej skuteczności paroksetyny w leczeniu fobii społecznej, zaburzeń lękowych uogólnionych oraz zaburzeń stresowych pourazowych.

Działania niepożądane notowane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży

W krótkotrwałych (do 10-12 tygodni) badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży obserwowano następujące objawy niepożądane w grupie leczonych paroksetyną (występowały u co najmniej 2% pacjentów oraz co najmniej dwa razy częściej niż w grupie placebo): wzmożenie zachowań samobójczych (w tym próby samobójcze i myśli samobójcze), samookaleczenia oraz zwiększona wrogość. Myśli i próby samobójcze obserwowano głównie podczas badań klinicznych u młodzieży z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Zwiększona wrogość występowała głównie u dzieci z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi, szczególnie w wieku poniżej 12 lat. Inne objawy obserwowane częściej u chorych leczonych paroksetyną niż w grupie placebo to: zmniejszenie apetytu, drżenie, potliwość, wzmożona aktywność ruchowa, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (płaczliwość, wahania nastroju).

W badaniach przeprowadzonych podczas fazy zmniejszania dawki paroksetyny lub po całkowitym odstawieniu leku obserwowano następujące objawy (występowały u co najmniej 2% pacjentów i dwa razy częściej niż w grupie placebo): chwiejność emocjonalna (w tym: płaczliwość, wahania nastroju, samookaleczenia, myśli i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy, nudności i bóle brzucha (patrz punkt 4.4).

Podczas pięciu badań z użyciem grup równoległych, leczonych przez okres od ośmiu tygodni do ośmiu miesięcy, krwawienie, głównie w obrębie skóry i błon śluzowych obserwowano u pacjentów leczonych paroksetyną z częstością 1,74%, natomiast u pacjentów w grupie placebo częstość ta wynosiła 0,74%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Paroksetyna jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym i ulega metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Z powodu pierwszego przejścia przez wątrobę ilość paroksetyny dostępnej w krążeniu ogólnym jest mniejsza od ilości wchłoniętej z przewodu pokarmowego. W wyniku stosowania większych dawek pojedynczych lub po podaniu dawek wielokrotnych dochodzi do częściowego nasycenia efektu pierwszego przejścia oraz zmniejszenia klirensu osocznego paroksetyny. Powoduje to nieproporcjonalne zwiększenie stężeń paroksetyny w osoczu oraz niestale parametry farmakokinetyczne, a w rezultacie nieliniowe właściwości farmakokinetyczne. Niemniej jednak, odchylenia od właściwości liniowych są na ogół małe i dotyczą pacjentów, u których uzyskiwano małe stężenia leku w osoczu po podaniu paroksetyny w małych dawkach.

Stan stacjonarny osiągany jest po upływie od 7 do 14 dni od rozpoczęcia leczenia z użyciem postaci o natychmiastowym uwalnianiu lub zmodyfikowanym uwalnianiu. Jak się wydaje, właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się podczas długotrwałego leczenia.

Dystrybucja

Paroksetyna jest intensywnie przekazywana do tkanek. Obliczenia farmakokinetyczne wskazują, że tylko 1% paroksetyny w organizmie znajduje się w osoczu.

W stężeniach terapeutycznych paroksetyna jest związana w około 95% z białkami.

Nie stwierdzono korelacji między stężeniami paroksetyny w osoczu a jej działaniem klinicznym (działania niepożądane oraz skuteczność terapeutyczna).

Metabolizm

Głównymi metabolitami paroksetyny są polarne i sprzężone produkty oksydacji i metylacji leku, które są szybko usuwane z organizmu. Nie mają one względnej aktywności farmakologicznej i jest bardzo mało prawdopodobne, aby przyczyniały się do działania terapeutycznego paroksetyny.

Metabolizm nie zaburza selektywnego działania paroksetyny na wychwyt zwrotny 5-HT przez neurony.

Eliminacja

Na ogół mniej niż 2% dawki paroksetyny wydalana się w postaci niezmienionej z moczem, a 64% dawki jest wydalane z moczem w postaci metabolitów. Około 36% dawki jest wydalane z kałem, prawdopodobnie z żółcią; w tym paroksetyna w postaci niezmienionej stanowi poniżej 1% dawki. Oznacza to, że paroksetyna jest wydalana prawie całkowicie w drodze przemiany metabolicznej.

Wydalanie metabolitów przebiega dwufazowo: początkowo w następstwie metabolizmu pierwszego przejścia, a następnie poprzez układową eliminację paroksetyny.

Okres półtrwania w fazie eliminacji jest zmienny, ale na ogół wynosi około jednej doby.

Populacje szczególne

Pacjenci w wieku podeszłym i z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

U pacjentów w wieku podeszłym oraz u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub wątroby stwierdzano zwiększenie stężeń paroksetyny w osoczu, ale zakres stężeń leku był podobny do tego obserwowanego u zdrowych osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach właściwości toksykologicznych, które przeprowadzono na małpach *Rhesus* i na szczurach albinosach stwierdzono, że szlak metaboliczny leku jest podobny do opisywanego u ludzi. Jak można się było spodziewać w odniesieniu do amin lipofilowych, w tym trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, u szczurów wykryto fosfolipidozę. Fosfolipidozy nie obserwowano u naczelnych w badaniach trwających do jednego roku, w dawkach 6 razy większych od zalecanego zakresu dawek klinicznych.

Rakotwórczość: Nie stwierdzono działania rakotwórczego paroksetyny w dwuletnich badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach.

Genotoksyczność: Nie obserwowano działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* ani *in vivo*.

Badania nad toksycznością rozrodczą (działań toksycznych na układ rozrodczy) u szczurów wykazały wpływ paroksetyny na płodność samców i samic, wyrażający się przez zmniejszenie wskaźnika płodności i odsetka ciąży. U szczurów zaobserwowano zmniejszenie liczby noworodków oraz opóźnione kostnienie, związane prawdopodobnie z toksycznym działaniem na matkę a nie z bezpośrednim wpływem na płód/ noworodka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny (Calipharm)

Wapnia wodorofosforan dwuwodny (Ditab)

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Wapnia wodorofosforan

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki (Opadry White 15B58810):

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza 3 cP

Hypromeloza 6 cP

Makrogol 400

Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Paroxinor są dostępne w białych nieprzezroczystych blistrach z PVC/PVDC-Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

20, 30, 60 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17122

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 lipca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.02.2021