

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rexetin, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg paroksetyny (*Paroxetine*), w postaci 22,76 mg półwodnego chlorowodoru paroksetyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o średnicy około 9 mm, z linią podziału po jednej stronie i z wytłoczonym napisem "X20" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- ciężkiego epizodu depresji,
- zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego,
- zaburzenia lękowego z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii,
- fobii społecznej,
- zaburzenia lękowego uogólnionego,
- zaburzenia stresowego pourazowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ciężki epizod depresji:

Zalecana dawka dobową wynosi 20 mg.

Ogólnie, poprawa stanu pacjenta rozpoczyna się po jednym tygodniu, ale widoczna staje się od drugiego tygodnia leczenia. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, dawkowanie należy zweryfikować i, jeśli to konieczne, dostosować w ciągu 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie według oceny klinicznej. U niektórych pacjentów, u których reakcja na dawkę 20 mg jest niewystarczająca, dawkę można stopniowo zwiększać o 10 mg, w zależności od reakcji pacjenta, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę.

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

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne:

Zalecana dawka dobową wynosi 40 mg. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie od dawki 20 mg na dobę, a dawka może być zwiększana stopniowo o 10 mg, aż do osiągnięcia dawki zalecanej. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca,

niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

Pacjenci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym powinni być leczeni dostatecznie długo, aby zapewnić ustąpienie objawów. Okres ten może trwać kilka miesięcy lub nawet dłużej (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie lękowe z napadami lęku:

Zalecana dawka dobową wynosi 40 mg. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 10 mg na dobę i zwiększać ją stopniowo o 10 mg, w zależności od reakcji pacjenta, aż do osiągnięcia zalecanej dawki. Rozpoczynanie leczenia od małej dawki początkowej zalecane jest w celu zminimalizowania potencjalnego zaostrzenia objawów lęku napadowego, które, jak się ogólnie uznaje, występują w początkowym okresie leczenia tej choroby. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

Pacjenci z zaburzeniem lękowym z napadami lęku powinni być leczeni przez dostatecznie długi okres, aby zapewnić ustąpienie objawów. Okres ten może trwać kilka miesięcy lub nawet dłużej (patrz punkt 5.1).

Fobia społeczna:

Zalecana dawka dobową wynosi 20 mg. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę.

Długoterminowa terapia powinna być regularnie oceniana (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie lękowe uogólnione:

Zalecana dawka dobową wynosi 20 mg. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długoterminowa terapia powinna być regularnie oceniana (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie stresowe pourazowe:

Zalecana dawka dobową wynosi 20 mg. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długoterminowa terapia powinna być regularnie oceniana (patrz punkt 5.1).

Uwagi ogólne

Objawy odstawienia obserwowane po zaprzestaniu przyjmowania paroksetyny

Należy unikać nagłego przerywania leczenia (patrz punkt 4.4 i punkt 4.8).

W przeprowadzonych badaniach klinicznych stosowano schemat stopniowego odstawiania leku, w którym zmniejszono dobową dawkę paroksetyny co tydzień o 10 mg. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku lub po przerwaniu leczenia pojawią się trudne do zniesienia objawy, można rozważyć powrót do uprzednio stosowanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki leku, ale w sposób bardziej stopniowy.

Szczególne populacje

- Osoby w wieku podeszłym

U osób w wieku podeszłym występują zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu, ale zakres stężeń pokrywa się z obserwowanym u osób młodszych. Dawkowanie należy rozpoczynać od dawki początkowej zalecanej u dorosłych. U niektórych pacjentów może być użyteczne zwiększanie dawki, jednakże maksymalna dawka nie powinna być większa niż 40 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

- Dzieci i młodzież (7-17 lat)

Paroksetyny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży, ponieważ w kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie paroksetyny związane było ze zwiększeniem ryzyka zachowań samobójczych i wrogości. Ponadto, w badaniach tych nie wykazano odpowiedniej skuteczności paroksetyny (patrz punkty 4.4 i 4.8).

- Dzieci w wieku poniżej 7 lat

Zastosowanie paroksetyny nie było badane u dzieci w wieku poniżej 7 lat. Nie należy stosować paroksetyny w tej grupie wiekowej, dopóki bezpieczeństwo i skuteczność leku nie zostaną określone.

- Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby występuje zwiększenie stężenia paroksetyny w osoczu. Z tego powodu dawkowanie powinno być ograniczone do dolnego zakresu dawek.

Sposób podawania

Zaleca się, aby paroksetyna była podawana jeden raz na dobę, rano, podczas jedzenia. Tabletkę należy połykać w całości, nie należy jej żuć.

4.3 Przeciwwskazania

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie paroksetyny z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO). W wyjątkowych okolicznościach linezolid (antybiotyk, który jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO) można podawać w skojarzeniu z paroksetyną pod warunkiem, że możliwe jest prowadzenie ścisłej obserwacji objawów zespołu serotoninowego i monitorowanie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Leczenie paroksetyną może być rozpoczęte:

- po 2 tygodniach od zakończenia stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO, lub
- co najmniej po 24 godzinach od zakończenia stosowania odwracalnych inhibitorów MAO (np. moklobemidu, linezolidu, chlorku metylotioniny (błękit metylenowy: środek stosowany przedoperacyjnie w celu wizualizacji struktur; jest odwracalnym selektywnym inhibitorem MAO)).

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

Nie należy stosować paroksetyny jednocześnie z tiorydazyną, gdyż podobnie jak inne leki hamujące aktywność wątrobowego cytochromu CYP450 2D6, paroksetyna może powodować zwiększenie stężenia tiorydazyny w osoczu (patrz punkt 4.5). Podanie samej tiorydazyny może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i związanych z tym ciężkich komorowych zaburzeń rytmu, takich jak *torsades de pointes* i nagłej śmierci.

Nie należy stosować paroksetyny jednocześnie z pimozydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie paroksetyną powinno być ostrożnie rozpoczynane dwa tygodnie po zakończeniu leczenia z zastosowaniem nieodwracalnych inhibitorów MAO lub 24 godziny po zakończeniu leczenia odwracalnymi inhibitorami MAO. Dawki paroksetyny należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Paroksetyny nie powinno się stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Podczas badań klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (przeważnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli, na podstawie potrzeby klinicznej, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania, rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzeń oraz samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). To ryzyko utrzymuje się, dopóki nie wystąpi znacząca remisja. Gdy brak poprawy w pierwszych lub następnych tygodniach leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą, aż do czasu, kiedy wystąpi poprawa. Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych wykazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w leczeniu których stosuje się paroksetynę, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto, zaburzenia te mogą współwystępować z ciężkim epizodem depresyjnym. W związku z tym, podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi, należy zachować te same środki ostrożności, jak w przypadku leczenia pacjentów z ciężkim epizodem depresji.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ci, którzy przed rozpoczęciem leczenia wykazywali znaczne nasilenie myśli samobójczych, są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podczas leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększenie ryzyka zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu do placebo (patrz także punkt 5.1).

Pacjenci, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka, powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w trakcie farmakoterapii, zwłaszcza w jej wczesnej fazie lub po zmianie dawkowania.

Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni być ostrzeżeni o potrzebie obserwacji pod kątem jakichkolwiek objawów pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu. W razie wystąpienia tych objawów powinni natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej.

Aktywność/niepokój psychomotoryczny

Zastosowanie paroksetyny związane było z wystąpieniem aktywności, która charakteryzuje się poczuciem wewnętrznego niepokoju i pobudzeniem psychomotorycznym z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania, zazwyczaj związaną z subiektywnie odczuwanym wyczerpaniem. Objaw ten najczęściej występuje w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia. Zwiększanie dawki u pacjentów, u których rozwija się te objawy, może być szkodliwe.

Zespół serotoninowy/złośliwy zespół neuroleptyczny

W rzadkich przypadkach w związku z leczeniem paroksetyną, szczególnie podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami serotonergicznymi i (lub) neuroleptykami lub opioidami (np. tramadol, petydyna, buprenorfina lub jej połączenie z naloksonem) (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9), może rozwinąć się zespół serotoninowy lub objawy jak w złośliwym zespole neuroleptycznym. Ponieważ zespoły te mogą stanowić potencjalne zagrożenie życia, jeśli wystąpią (grupa objawów, takich jak hipertermia, objawy żołądkowo-jelitowe, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, sztywność mięśni, drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwością szybkich zmian w zakresie czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, w tym splątanie, drażliwość, skrajne pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę) należy przerwać leczenie paroksetyną i rozpocząć objawowe leczenie wspomagające. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego nie należy stosować

paroksetyny w leczeniu skojarzonym z prekursorami serotoniny (takimi jak L-tryptofan, oksytryptan) (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jeśli jednoczesne leczenie paroksetyną w skojarzeniu z innymi lekami serotonergicznymi i (lub) neuroleptykami lub opioidami (tramadol, petydyna, buprenorfina lub jej połączenie z naloksonem) jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas eskalacji dawki. Odstawienie leków serotonergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

Mania

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, należy ostrożnie stosować paroksetynę u pacjentów z manią w wywiadzie.

Należy przerwać leczenie paroksetyną u każdego pacjenta, u którego rozpoczyna się faza maniakalna.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Zalecana jest ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca

Leczenie pacjentów z cukrzycą lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) może zmieniać stopień kontroli stężenia glukozy we krwi. Dawkowanie insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych może wymagać dostosowania. Dodatkowo, niektóre badania wskazywały na możliwość zwiększenia stężenia glukozy we krwi podczas jednoczesnego stosowania paroksetyny i prawastatyny (patrz punkt 4.5).

Padaczka

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność podczas stosowania paroksetyny u pacjentów z padaczką.

Napady drgawkowe

U osób leczonych paroksetyną częstość występowania napadów drgawkowych jest mniejsza niż 0,1%. Lek należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpił napad drgawkowy.

Leczenie elektrowstrząsami (ECT)

Doświadczenie kliniczne dotyczące równoczesnego stosowania paroksetyny i leczenia elektrowstrząsami jest bardzo małe.

Jaskra

Paroksetyna, podobnie jak pozostałe leki z grupy SSRI, może powodować rozszerzenie źrenic i dlatego należy zachować ostrożność stosując paroksetynę u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub jaskrą w wywiadzie.

Zaburzenia serca

U pacjentów z zaburzeniami serca należy zachować zwykłe środki ostrożności.

Hiponatremia

Rzadko obserwowano hiponatremię, głównie u osób w podeszłym wieku. Należy zachować środki ostrożności u pacjentów z ryzykiem hiponatremii np. z powodu działania jednocześnie stosowanych leków i marskości wątroby. Hiponatremia zazwyczaj ustępuje po odstawieniu paroksetyny.

Krwawienia

Istnieją doniesienia o nieprawidłowościach polegających na krwawieniach w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica, podczas stosowania leków z grupy SSRI. Opisywano również inne krwawienia np. z przewodu pokarmowego lub z dróg rodnych. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8).

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko nie miesiączkowego krwawienia może być zwiększone.

Należy zachować ostrożność u pacjentów jednocześnie przyjmujących leki z grupy SSRI z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami wpływającymi na czynność płytek krwi lub innymi lekami zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak kłozapina, pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), kwas acetylosalicylowy, NLPZ, inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2), jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie lub stanami, które mogą predysponować do wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.8).

Interakcja z tamoksyfenem

Paroksetyna, silny inhibitor CYP2D6, może powodować zmniejszenie stężenia endoksyfenu, jednego z najważniejszych czynnych metabolitów tamoksyfenu. Dlatego też, jeżeli to możliwe, należy unikać stosowania paroksetyny podczas leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia obserwowane po zaprzestaniu podawania paroksetyny

Podczas odstawiania paroksetyny częste są objawy odstawienia, szczególnie w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych objawy niepożądane podczas przerywania leczenia występowały u 30% pacjentów leczonych paroksetyną i u 20% pacjentów przyjmujących placebo. Występowanie objawów odstawienia nie oznacza, że lek uzależnia lub wywołuje uzależnienie.

Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych podczas odstawiania leku zależy od wielu czynników, w tym od czasu trwania terapii, wielkości stosowanej dawki i tempa zmniejszania dawek.

Zgłaszane były zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, wrażenie wstrząsów elektrycznych, szum uszny), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia senne), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, palpacje, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u części 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. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu dwóch tygodni, chociaż u części osób mogą występować dłużej (dwa-trzy miesiące lub dłużej). Dlatego zaleca się podczas odstawiania paroksetyny stopniowe zmniejszanie dawki przez kilka tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2 „Objawy odstawienia obserwowane po zaprzestaniu podawania paroksetyny”).

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

Produkt leczniczy 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 serotoninerгіczne

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy SSRI, jednoczesne podawanie paroksetyny i leków serotoninerгіcznych może prowadzić do wystąpienia objawów związanych z działaniem serotoniny i może powodować zespół serotoninowy, stan potencjalnie zagrażający życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8). Wymagane jest zachowanie ostrożności i ścisła kontrola podczas skojarzonego leczenia paroksetyną i lekami serotoninerгіcznymi (takimi jak L-tryptofan, tryptany, linezolid, chlorek metylotioniny (błękit metylenowy), leki z grupy SSRI, lit, opioidy (np. tramadol, petydyna, buprenorfina lub jej połączenie z naloksonem) i produkty zawierające ziele dziurawca – *Hypericum perforatum*). Należy również

zachować ostrożność podczas stosowania fentanylu w znieczuleniu ogólnym lub w leczeniu przewlekłego bólu. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i inhibitorów MAO jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Pimozyd

W badaniu, w którym pojedynczą, małą dawkę pimozydu (2 mg) podano jednocześnie z paroksetyną w dawce 60 mg, wykazano średnio 2,5-krotne zwiększenie stężenia pimozydu. Można to tłumaczyć stwierdzonymi właściwościami paroksetyny, polegającymi na hamowaniu aktywności CYP2D6. W związku z wąskim zakresem terapeutycznym pimozydu i jego zdolnością wydłużania odstępu QT, jednoczesne stosowanie pimozydu i paroksetyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Enzymy metabolizujące leki

Farmakokinetyka i metabolizm paroksetyny mogą być zaburzone przez indukcję lub hamowanie aktywności enzymów metabolizujących leki.

W przypadku podawania paroksetyny w skojarzeniu ze środkami hamującymi aktywność enzymów metabolizujących leki, należy rozważyć stosowanie dawek paroksetyny mieszczących się w dolnym zakresie dawkowania.

Nie zachodzi potrzeba modyfikowania początkowej dawki paroksetyny, jeśli ma być ona podawana jednocześnie z lekami indukującymi enzymy metabolizujące leki (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina) lub z fozamprenawirem/rytonawirem. Wszelkie zmiany dawki paroksetyny (po rozpoczęciu leczenia lub przerwaniu leczenia induktorem enzymów) powinny być dokonywane na podstawie oceny działania klinicznego paroksetyny (tolerancja i skuteczność).

Produkty blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Stosowanie SSRI może obniżyć aktywność cholinesterazy w osoczu, co powoduje wydłużenie czasu blokady nerwowo-mięśniowej wywoływanej przez miwakurium i suksametonium.

Fozamprenawir/rytonawir

Jednoczesne stosowanie fozamprenawiru/rytonawiru w dawkach 700/100 mg dwa razy na dobę z paroksetyną w dawce 20 mg na dobę u zdrowych ochotników przez 10 dni znacząco zmniejsza stężenie paroksetyny w osoczu o około 55%. Stężenia fozamprenawiru/rytonawiru w osoczu podczas jednoczesnego stosowania paroksetyny były podobne do odpowiednich wartości w innych badaniach, wskazujących, że paroksetyna nie wpływa znacząco na metabolizm fozamprenawiru/rytonawiru. Brak dostępnych danych dotyczących długotrwałego (powyżej 10 dni) jednoczesnego stosowania paroksetyny z fozamprenawirem/rytonawirem.

Procyklidyna

Codziennie podawanie paroksetyny powoduje znaczne zwiększenie stężenia procyklidyny w osoczu. Jeśli wystąpią objawy przeciwcholinergiczne, dawkę procyklidyny należy zmniejszyć.

Leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu.

Jednoczesne podawanie nie wpływało na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne u pacjentów z padaczką.

Hamowanie CYP2D6 przez paroksetynę

Podobnie jak pozostałe leki przeciwdepresyjne, w tym inne leki z grupy SSRI, paroksetyna hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 wątrobowego cytochromu P-450. Hamowanie izoenzymu CYP2D6 może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu innych jednocześnie podawanych leków, metabolizowanych przez ten izoenzym. Dotyczy to niektórych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (np. klomipraminy, nortryptyliny i dezypraminy), neuroleptyków z grupy pochodnych fenotiazyny (np. perfenazyny i tiorydazyny, patrz punkt 4.3), rysperydonu, atomoksetyny, niektórych leków przeciwartmicycznych klasy 1 c (np. propafenon i flekainid) i metoprololu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania paroksetyny i metoprololu podawanego w niewydolności serca ze względu na jego wąski indeks terapeutyczny w tym wskazaniu.

W literaturze opisano interakcję farmakokinetyczną pomiędzy inhibitorami CYP2D6 a tamoksyfenem, skutkującą zmniejszeniem o 65-75% stężenia w osoczu jednej z czynnych form tamoksyfenu, tj.

endoksyfenu. W niektórych badaniach zaobserwowano zmniejszenie skuteczności tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI. Z uwagi na to, że nie można wykluczyć zmniejszenia skuteczności tamoksyfenu, należy, jeśli to możliwe, unikać jego jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP2D6 (w tym paroksetyną) (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych należy doradzić pacjentom, aby unikali spożywania alkoholu podczas przyjmowania paroksetyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Może dochodzić do interakcji farmakodynamicznej między paroksetyną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych może prowadzić do zwiększenia działania przeciwzakrzepowego i ryzyka krwawienia. Z tego powodu, podczas stosowania paroksetyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe, należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy oraz inne środki przeciwplytkowe.

Może dochodzić do interakcji farmakodynamicznych między paroksetyną a niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub kwasem acetylosalicylowym. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i NLPZ lub kwasu acetylosalicylowego może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4). Ostrożność zalecana jest u pacjentów stosujących leki z grupy SSRI jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami wpływającymi na czynność płytek krwi lub zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak klozapina, pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, NLPZ, inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2), jak i u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie lub stanami, które mogą predysponować do wystąpienia krwawienia.

Prawastatyna

W trakcie badań zaobserwowano interakcję pomiędzy paroksetyną i prawastatyną, wskazującą na możliwość zwiększenia stężenia glukozy we krwi podczas jednoczesnego podawania tych substancji czynnych. U pacjentów z cukrzycą stosujących paroksetynę jednocześnie z prawastatyną może być konieczne dostosowanie dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych i (lub) insuliny (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują zwiększenie ryzyka wystąpienia u płodu wrodzonych wad rozwojowych, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego (np. ubytki w przegrodzie międzykomorowej lub przegrodzie międzyprzedsionkowej serca) związane ze stosowaniem paroksetyny w pierwszym trymestrze ciąży. Mechanizm tych zmian jest nieznan. Dane sugerują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą układu sercowo-naczyniowego w wyniku narażenia na działanie paroksetyny stosowanej przez matkę w ciąży wynosi mniej niż 2/100 w porównaniu do spodziewanego wskaźnika występowania tego rodzaju wad rozwojowych w populacji ogólnej wynoszącego około 1/100.

Paroksetynę można podawać kobietom w ciąży tylko wtedy, kiedy istnieją ściśle wskazania do jej stosowania. U kobiet w ciąży lub u kobiet, które planują ciążę, lekarz powinien rozważyć alternatywną opcję leczenia. Należy unikać nagłego przerywania leczenia paroksetyną podczas ciąży (patrz „Objawy odstawienia obserwowane po zaprzestaniu podawania paroksetyny” punkt 4.2).

Należy obserwować noworodki, których matki kontynuowały przyjmowanie paroksetyny w późnym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze.

U noworodków, których matki stosowały paroksetynę w późnym okresie ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: zespół zaburzeń oddechowych, sinica, bezdech, drgawki, niestabilność temperatury ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipotonia, hipertonia, hiperrefleksja, drżenie, drżączka ze zdenerwowania, drażliwość, letarg, stały płacz, senność i trudności ze snem. Powyższe objawy mogą być spowodowane działaniem serotonergicznym lub mogą być objawami odstawienia. W większości przypadków powikłania rozpoczynały się bezpośrednio albo wkrótce (<24 godzin) po porodzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że zastosowanie leków z grupy SSRI w ciąży, w szczególności w jej późnym okresie, może zwiększyć ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborn* – PPHN). Zaobserwowane ryzyko wynosi w przybliżeniu pięć przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej ryzyko PPHN wynosi jeden-dwa przypadki na 1000 ciąż.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród, ale nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

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 4.4 i 4.8).

Karmienie piersią

Mała ilość paroksetyny jest wydzielana do mleka. W opublikowanych badaniach stężenie paroksetyny w surowicy niemowląt karmionych piersią było niewykrywalne (<2 nanogramy/ml) lub bardzo małe (<4 nanogramy/ml) i u tych niemowląt nie obserwowano oznak działania leku. Jeśli nie przewiduje się objawów, 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

Obserwacje kliniczne wykazały, że leczenie paroksetyną nie jest związane z zaburzeniem funkcji poznawczych ani psychomotorycznych. Mimo to, podobnie jak w przypadku wszystkich leków wpływających na czynności psychiczne, pacjenci powinni zachować ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Choć paroksetyna nie zwiększa wywołanych przez alkohol zaburzeń sprawności psychicznej i motorycznej, to jednoczesne stosowanie paroksetyny i alkoholu nie jest zalecane.

4.8 Działania niepożądane

Częstość i nasilenie niektórych z wymienionych poniżej działań niepożądanych mogą zmniejszać się w miarę trwania leczenia i na ogół nie prowadzą do przerwania terapii. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły 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 ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Nieprawidłowe krwawienie, przeważnie dotyczące skóry i błon śluzowych (w tym wybroczyny i krwawienia z dróg rodnych)		Trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego					Ciężkie i potencjalnie śmiertelne reakcje alergiczne (w tym <u>reakcje anafilaktoidalne</u> i obrzęk naczynioruchowy)	
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie stężenia cholesterolu, zmniejszenie apetytu	U pacjentów z cukrzycą zmiany stężenia glukozy (patrz punkt 4.4)	Hiponatremia ¹		
Zaburzenia psychiczne		Senność, bezsenność, pobudzenie, nietypowe marzenia senne (w tym koszmary senne)	Splątanie, omamy	Reakcje maniakalne, lęk, depersonalizacja, napady paniki, akatyzyja (patrz punkt 4.4) ²		Myśli samobójcze, zachowania samobójcze ³ i agresja (przypadki agresji odnotowano podczas stosowania po wprowadzeniu produktów do obrotu), bruksizm

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, drżenie, ból głowy, zaburzenia koncentracji	Objawy pozapiramidowe ⁴	Drgawki, zespół niespokojnych nóg (ang. <i>restless legs syndrome</i> – RLS)	Zespół serotoninowy (objawy mogą obejmować: pobudzenie, splątanie, pocenie się, omamy, hiperrefleksja, mioklonie, dreszcze, tachykardia i drżenie) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenic (patrz punkt 4.4)		Ostra jaskra	
Zaburzenia ucha i błędnika						Szumy uszne
Zaburzenia serca			Tachykardia zatokowa	Bradykardia		
Zaburzenia naczyniowe			Przemijające obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi ⁵ , niedociśnienie ortostatyczne			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Zaparcia, biegunka, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej			Krwawienia z przewodu pokarmowego	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zaburzenia czynności wątroby (takie jak zapalenie wątroby, czasami związane z żółtaczką i (lub) niewydolnością wątroby) ⁶	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pocenie się	Wysypka, świąd		Ciężkie reakcje skórne (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka), pokrzywka, nadwrażliwość na światło	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ⁷				Ból stawów, ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia seksualne			Hiperprolaktynemia/ mlekotek, zaburzenia miesiączkowania (w tym krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny, brak miesiączki, opóźnione i nieregularne miesiączki)	Priapizm	Krwotok poporodowy ⁸
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Osłabienie, zwiększenie masy ciała				

¹ Hiponatremia obserwowana była przeważnie u osób w podeszłym wieku i czasami związana była z zespołem niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

² Objawy te mogą być także spowodowane chorobą podstawową.

³ Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych odnotowano w trakcie leczenia paroksetyną lub w krótkim czasie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4). Występowanie tych objawów może być związane z chorobą podstawową.

⁴ Doniesienia o objawach pozapiramidowych, obejmujących dystonie ustno-twarzowe, otrzymywano niekiedy od pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami ruchowymi lub od pacjentów, którzy stosowali leki neuroleptyczne.

⁵ Przemijające obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi zgłaszane było po leczeniu paroksetyną, zazwyczaj u pacjentów z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym lub lękiem.

⁶ Zgłaszano występowanie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Doniesienia po wprowadzeniu leku do obrotu o zaburzeniach czynności wątroby (takich jak zapalenie wątroby, czasami związane z żółtaczką i (lub) niewydolnością wątroby) były bardzo rzadkie. W przypadku przedłużonego trwania zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć odstawienie paroksetyny.

⁷ Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i powyżej, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących SSRI i TLPD (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). Mechanizm wywołujący to ryzyko jest nieznan.

⁸ Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Objawy odstawienia obserwowane po zaprzestaniu podawania paroksetyny

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

Niezbyt często: pobudzenie, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, chwiejność emocjonalna, zaburzenia widzenia, palpacje, biegunka, drażliwość.

Przerwanie leczenia paroksetyną (zwłaszcza nagle) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Zgłaszane były zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, wrażenia wstrząsów elektrycznych i szum uszny), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia senn), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, palpacje, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia.

Ogólnie dolegliwości te są łagodne do umiarkowanych i ustępują samoistnie. Jednak u części pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Dlatego zaleca się, aby w przypadkach, gdy nie jest konieczne dalsze leczenie paroksetyną, lek odstawiać stopniowo przez zmniejszanie dawek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zdarzenia niepożądane opisane na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży

Zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane:

Wzmożenie zachowań związanych z samobójstwem (w tym próby samobójcze i myśli samobójcze), samouszkodzenia i zwiększona wrogość. Myśli i próby samobójcze obserwowano głównie w badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród młodzieży z ciężkim epizodem depresyjnym. Zwiększona wrogość występowała zwłaszcza wśród dzieci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, szczególnie wśród dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Ponadto zaobserwowano objawy, takie jak: zmniejszenie apetytu, drżenie, pocenie się, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość, wahania nastroju), zdarzenia niepożądane związane z krwawieniami, głównie skóry lub błon śluzowych.

Zaobserwowano podczas fazy stopniowego zmniejszania dawki lub po całkowitym zaprzestaniu podawania paroksetyny objawy, takie jak: chwiejność emocjonalna (w tym: płaczliwość, wahania nastroju, samouszkodzenia, myśli i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy, nudności i ból brzucha (patrz punkt 4.4).

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących badań klinicznych przeprowadzonych 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 przedmiotowe i podmiotowe

Dostępne dane dotyczące przedawkowania świadczą o szerokim marginesie bezpieczeństwa paroksetyny.

Na podstawie doświadczenia dotyczącego przedawkowania paroksetyny, oprócz objawów opisanych w punkcie 4.8 stwierdzano: gorączkę oraz mimowolne skurcze mięśni. Na ogół pacjenci powracali do zdrowia bez poważnych następstw po przyjęciu dawek do 2000 mg samej paroksetyny. Śpiączka i zmiany w EKG występowały rzadko, a zgony sporadycznie i zwykle wówczas, gdy paroksetynę przyjęto jednocześnie z innymi lekami psychotropowymi, z alkoholem lub bez alkoholu.

Leczenie

Nie jest znana swoista odtrutka.

Należy prowadzić leczenie zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami postępowania po przedawkowaniu jakiegokolwiek leku przeciwdepresyjnego. Można rozważyć podanie, jeśli to możliwe, 20-30 g węgla aktywowanego w ciągu pierwszych kilku godzin po przedawkowaniu w celu zmniejszenia absorpcji paroksetyny. Zaleca się leczenie podtrzymujące i częste monitorowanie podstawowych czynności życiowych oraz uważną obserwację pacjenta. Dalsze postępowanie powinno być dostosowane do sytuacji klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwdepresyjne - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06AB05

Mechanizm działania

Paroksetyna jest silnym i selektywnie działającym inhibitorem wychwytu zwrotnego 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotoniny). Uważa się, że przeciwdepresyjne działanie paroksetyny oraz skuteczność w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, fobii społecznej, zaburzenia lękowego uogólnionego, zaburzenia stresowego pourazowego oraz zaburzenia lękowego z napadami lęku jest wynikiem wybiórczego hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny w neuronach mózgowych. Pod względem budowy chemicznej paroksetyna nie należy do grupy trójpierścieniowych, czteropierścieniowych oraz innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych. Paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do receptorów muskarynowych, a badania na zwierzętach wykazały jej słabe właściwości antycholinergiczne.

Zgodnie z selektywnym działaniem, badania *in vitro* wykazały, że w odróżnieniu od trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do receptorów: adrenergicznych alfa1, alfa2 i beta, dopaminowych (D2), serotoninowych 5-HT1, 5-HT2 i

histaminowych (H1). Ten brak interakcji z receptorami postsynaptycznymi *in vitro* jest udowodniony przez badania *in vivo*, które wykazały, że paroksetyna nie wpływa hamująco na ośrodkowy układ nerwowy i nie ma właściwości hipotensyjnych.

Działanie farmakodynamiczne

Paroksetyna nie zaburza funkcji psychomotorycznych i nie wzmacnia hamującego działania etanolu. Podobnie jak i inne selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, paroksetyna wywołuje objawy nadmiernego pobudzenia receptorów serotoninowych po zastosowaniu jej u zwierząt uprzednio otrzymujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub tryptofan.

Badania dotyczące zachowania i EEG wykazują, że paroksetyna w dawkach powyżej tych wymaganych do zahamowania wychwytu zwrotnego serotoniny ma słabe działanie aktywujące.

Właściwości aktywujące nie są podobne do właściwości amfetaminy.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazują dobrą tolerancję paroksetyny przez układ sercowo-naczyniowy. Po podaniu zdrowym osobom paroksetyna nie wywołuje znaczących klinicznie zmian ciśnienia krwi, częstości akcji serca i EKG.

Badania wykazują, że w przeciwieństwie do leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyt zwrotny noradrenaliny, paroksetyna ma znacznie zredukowaną tendencję do hamowania działania przeciwnadciśnieniowego guanetydyny.

W leczeniu zaburzeń depresyjnych paroksetyna wykazuje skuteczność porównywalną do skuteczności standardowych leków przeciwdepresyjnych.

Istnieją również dowody, że paroksetyna może mieć wartość terapeutyczną u pacjentów, którzy nie zareagowali na standardowe leczenie.

Stosowanie paroksetyny rano nie ma żadnego szkodliwego wpływu ani na jakość, ani na długość snu. Co więcej, pacjenci reagując na leczenie paroksetyną, doświadczają poprawy snu.

Analiza zdarzeń samobójczych u dorosłych

Odnosząca się do paroksetyny analiza kontrolowanych placebo badań przeprowadzonych u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększoną częstość zachowań samobójczych u młodych dorosłych (w wieku od 18 do 24 lat), którym podawano paroksetynę, w porównaniu do placebo (2,19% w porównaniu do 0,92%). W starszych grupach wiekowych podobnego zwiększenia częstości zachowań samobójczych nie zaobserwowano.

U dorosłych pacjentów (wszystkie grupy wiekowe) 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).

Reakcja na dawkę

W badaniach ze stałą dawką leku krzywa odpowiedzi na dawkę była płaska, co nie wskazuje, by stosowanie dawek większych niż zalecane było bardziej skuteczne. Jednak pewne dane kliniczne wskazują, że zwiększenie dawki może być korzystne dla niektórych pacjentów.

Skuteczność długotrwała

Długotrwała skuteczność paroksetyny w leczeniu depresji została udowodniona w trwającym 52 tygodnie badaniu, dotyczącym leczenia podtrzymującego i zapobiegania nawrotom.

Nawroty depresji wystąpiły u 12% pacjentów przyjmujących paroksetynę (w dawce 20-40 mg na dobę) w porównaniu do 28% pacjentów przyjmujących placebo.

Długotrwała skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego została zbadana w trzech 24-tygodniowych badaniach, dotyczących leczenia podtrzymującego i zapobiegania nawrotom. W jednym z trzech badań osiągnięto znaczne różnice w odsetku nawrotów pomiędzy paroksetyną (38%) i placebo (59%).

Długotrwała skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku została udowodniona w trwającym 24 tygodnie badaniu, dotyczącym leczenia podtrzymującego i zapobiegania nawrotom. Nawroty wystąpiły u 5% pacjentów przyjmujących paroksetynę (w dawce

10-40 mg na dobę) w porównaniu do 30% pacjentów przyjmujących placebo. Wyniki zostały poparte przez trwające 36 tygodni badanie, dotyczące leczenia podtrzymującego.

Długotrwała skuteczność paroksetyny w leczeniu fobii społecznej, zaburzenia lękowego uogólnionego i zaburzenia stresowego pourazowego nie została wystarczająco udowodniona.

Zdarzenia niepożądane opisane na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży

W przeprowadzonych u dzieci i młodzieży krótkotrwałych (do 10-12 tygodni) badaniach klinicznych obserwowano w grupie leczonych paroksetyną następujące zdarzenia niepożądane (występowały u co najmniej 2% pacjentów i dwa razy częściej niż w grupie placebo): wzmożenie zachowań związanych z samobójstwem (w tym próby samobójcze i myśli samobójcze), samouszkodzenia i zwiększona wrogość. Myśli i próby samobójcze obserwowano głównie w badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród młodzieży z ciężkim epizodem depresyjnym. Zwiększona wrogość występowała zwłaszcza wśród dzieci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, szczególnie wśród dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dodatkowe zdarzenia obserwowane częściej w grupie leczonych paroksetyną w porównaniu z grupą przyjmujących placebo to: zmniejszenie apetytu, drżenie, pocenie się, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość, wahania nastroju).

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

W pięciu równoległych badaniach grupowych obejmujących od ośmiu tygodni do ośmiu miesięcy leczenia u pacjentów leczonych paroksetyną zaobserwowano zdarzenia niepożądane związane z krwawieniami, głównie skóry lub błon śluzowych, z częstością 1,74%, w porównaniu do 0,74% w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Paroksetyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia. Z powodu efektu pierwszego przejścia ilość paroksetyny dostępna w krążeniu układowym jest mniejsza niż ilość wchłonięta z przewodu pokarmowego. Częściowe wysycenie efektu pierwszego przejścia i zmniejszony osoczowy klirens występują przy zwiększającym się nasyceniu organizmu lekiem, po zastosowaniu większych pojedynczych dawek lub po podawaniu wielokrotnym. Efektem tego są nieproporcjonalne zwiększenia stężeń paroksetyny w osoczu i dlatego parametry farmakokinetyczne nie są stałe, co powoduje, że kinetyka leku jest nieliniowa. Jednakże nieliniowość ogólnie jest nieznaczna i ograniczona do tych osób, u których stężenie w osoczu po zastosowaniu małych dawek jest małe.

Stężenie leku w stanie stacjonarnym ustala się po 7 do 14 dniach leczenia postaciami leku o natychmiastowym lub kontrolowanym uwalnianiu, a farmakokinetyka leku nie zmienia się podczas długotrwałego stosowania.

Dystrybucja

Paroksetyna jest rozlegle rozprowadzana do tkanek i obliczenia farmakokinetyczne wskazują, że tylko 1% paroksetyny znajduje się w osoczu.

Około 95% paroksetyny w stężeniach terapeutycznych jest związane z białkami.

Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem paroksetyny w osoczu krwi a działaniem klinicznym (działania niepożądane i skuteczność).

Metabolizm

Główne metabolity paroksetyny mają strukturę polarną i są skoniugowanymi produktami oksydacji i metylacji. Metabolity te są łatwo usuwane z organizmu. Biorąc pod uwagę względny brak aktywności

farmakologicznej metabolitów paroksetyny, jest mało prawdopodobne, by przyczyniały się do terapeutycznego działania paroksetyny.

Metabolizm nie zaburza selektywnego działania paroksetyny na neuronalny wychwyt zwrotny serotoniny.

Eliminacja

Około 64% dawki paroksetyny jest wydalane z moczem w postaci metabolitów (w postaci niezmięnionej mniej niż 2%), około 36% jest wydalane z kałem, prawdopodobnie z żółcią (w postaci niezmięnionej mniej niż 1% dawki). Wynika z tego, że paroksetyna jest wydalana prawie wyłącznie na drodze przemiany metabolicznej.

Wydalanie metabolitów jest dwufazowe. Początkowo jest wynikiem metabolizmu pierwszego przejścia, a następnie układowej eliminacji paroksetyny.

Okres półtrwania w fazie eliminacji paroksetyny jest zmienny, najczęściej wynosi około jednej doby.

Specjalne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku i osoby z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

U osób w podeszłym wieku i osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami czynności wątroby występuje zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu, ale zakres stężeń pokrywa się z zakresem stężeń u zdrowych dorosłych osób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne przeprowadzone na małpach (*Rhesus*) i szczurach albinosach wykazały, że przemiany metaboliczne paroksetyny są podobne do opisywanych u ludzi. Jak oczekiwano w przypadku amin lipofilnych, w tym trójpięścieniowych leków przeciwdepresyjnych, u szczurów wykryto fosfolipidozę. Fosfolipidozy nie obserwowano w badaniach u naczelnych, trwających do jednego roku, z zastosowaniem dawek sześć razy większych od zalecanego zakresu dawek klinicznych.

Rakotwórczość: w trwających dwa lata badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach, paroksetyna nie wykazała działania rakotwórczego.

Genotoksyczność: nie obserwowano genotoksyczności w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Badania na szczurach dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały wpływ paroksetyny na płodność samców i samic, wyrażający się przez zmniejszenie wskaźnika płodności i odsetka ciąży. U szczurów obserwowano zwiększoną śmiertelność młodych i opóźnienie kostnienia. Drugi z wymienionych efektów był prawdopodobnie związany z toksycznym działaniem na matkę i nie jest uważany za bezpośredni wpływ na płód lub noworodka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: wapnia wodorofosforan dwuwodny, karboksymetyloskrobia sodowa, hypromeloza, magnezu stearynian.

Otoczka: hypromeloza, makrogol 400, makrogol 6000, polisorbata 80, tytanu dwutlenek E 171.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

W tekturowym pudełku znajduje się 30 tabletek powlekanych pakowanych w blistry z folii PVC/Aluminium.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapeszt
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10063

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.10.2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO