

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paroxetine Aurovitas, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 20 mg paroksetyny (w postaci paroksetyny chlorowodoru półwodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 10 mg laktozy jednowodnej w tabletkę powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Białe lub prawie białe obustronnie wypukłe tabletkę powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczoną liczbą „56” z jednej strony oraz literą „C” i z głębokim rowkiem dzielącym z drugiej strony.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE 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

Zalecaną dawką leku jest 20 mg na dobę. Ogólnie, poprawa stanu pacjenta rozpoczyna się po jednym tygodniu, ale widoczna staje się od drugiego tygodnia terapii.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, dawkowanie należy zweryfikować i, jeśli to konieczne, dostosować w ciągu 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, następnie ponownie ocenić na podstawie wyników leczenia. U niektórych pacjentów, u których reakcja na dawkę 20 mg jest niewystarczająca, dawka leku może być stopniowo zwiększana 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.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

Zalecaną dawką leku jest 40 mg na dobę. Pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od dawki 20 mg na dobę. Dawka może być zwiększana stopniowo o 10 mg, do uzyskania wielkości 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.

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).

Zaburzenia lękowe z napadami lęku

Zalecaną dawką leku jest 40 mg na dobę. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 10 mg na dobę i zwiększać ją stopniowo o 10 mg w zależności od reakcji pacjenta na leczenie, aż do dawki zalecanej. Rozpoczynanie leczenia od małej dawki początkowej zalecane jest w celu zredukowania do minimum potencjalnego zaostrzenia objawów lęku napadowego, które, jak ogólnie się uznaje, występuje 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.

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

Fobia społeczna

Zalecaną dawką leku jest 20 mg na dobę. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długoterminowa terapia powinna być regularnie oceniana (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia lękowe i uogólnione

Zalecaną dawką leku jest 20 mg na dobę. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długotrwałą terapię należy regularnie oceniać (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia stresowe pourazowe

Zalecaną dawką leku jest 20 mg na dobę. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długotrwałą terapię należy regularnie oceniać (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 zmniejszano

dobową dawkę paroksetyny co tydzień o 10 mg. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku lub po przerwaniu leczenia pojawią się trudne do zniesienia objawy, należy rozważyć powrót do uprzednio stosowanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki leku, ale w sposób bardziej stopniowy.

Szczególne populacje:

- **Pacjenci w podeszłym wieku**

U osób w podeszłym wieku obserwuje się zwiększenie 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 zwiększenie dawki. 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 wykazano w kontrolowanych badaniach klinicznych, 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, dopóki bezpieczeństwo i skuteczność leku w tej grupie wiekowej nie zostaną określone.

- **Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby**

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub u pacjentów z niewydolnością wątroby dochodzi do zwiększenia 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, w trakcie spożywania posiłku. Tabletkę należy połykać bez rozgryzania.

4.3 Przeciwwskazania

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie paroksetyny z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO). W wyjątkowych okolicznościach linezolid (antybiotyk, który jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO) można podać w skojarzeniu z paroksetyną pod warunkiem, że możliwe jest prowadzenie ścisłej kontroli 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 nieselektywnym 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 enzymu wątrobowego 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

Dzieci i młodzież

Paroksetyny nie powinno się stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa i 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. Jeżeli, na podstawie potrzeby klinicznej, zostanie jednak podjęta 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.

Inhibitorami monoaminooksydazy (MAO)

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

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). To ryzyko utrzymuje się, dopóki nie wystąpi wyraźna remisja. W przypadku braku poprawy w pierwszych lub następnych tygodniach leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą, aż do czasu, kiedy wystąpi poprawa. Doświadczenie kliniczne wykazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

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

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ci, którzy przed rozpoczęciem terapii wykazywali znacznego stopnia 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 u pacjentów w wieku poniżej 25 lat zwiększenie ryzyka zachowań samobójczych w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu do placebo (patrz 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 wszelkich oznak pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu. W razie wystąpienia tych objawów powinni natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej.

Akatzja/niepokój psychomotoryczny

Zastosowanie paroksetyny związane jest z wystąpieniem akatzji, 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 rozwiną 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, może rozwinąć się zespół serotoninowy lub objawy jak w złośliwym zespole neuroleptycznym. Połączenie objawów, takich jak pobudzenie, sztywność, drżenie, mioklonie, hipertermia, zmiany stanu psychicznego, w tym splątanie, drażliwość, skrajne pobudzenie prowadzące do majaczenia i śpiączki, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi gwałtownymi fluktuacjami parametrów życiowych, nieprawidłowości nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe mogą wskazywać na rozwój tego stanu. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie SSRI i rozpocząć leczenie objawowe produktem leczniczym o działaniu serotonergicznym. Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego nie należy stosować paroksetyny w leczeniu skojarzonym z prekursorami serotoniny (takimi jak L-tryptofan, oksytryptan) (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne podawanie leku [nazwa własna] i innych leków serotonergicznymi, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotonergicznymi jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

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 maniakałna.

Niewydolność nerek lub wątroby

Zalecana jest ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca

Leczenie pacjentów z cukrzycą selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) może zmieniać stopień kontroli stężenia glukozy we krwi. Dawkowanie insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych może wymagać dostosowania. Ponadto, przeprowadzone badania wskazują na możliwość wystąpienia podwyższonego stężenia glukozy we krwi w wypadku równoczesnego przyjmowania 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

Doświadczenie kliniczne dotyczące równoczesnego stosowania produktu leczniczego Paroxetine Aurovitas i leczenia elektrowstrząsami jest bardzo małe.

Jaskra

Paroksetyna, podobnie jak pozostałe leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, 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

Zmniejszenie stężenia sodu w osoczu obserwowano rzadko, głównie u osób w podeszłym wieku. Należy zachować środki ostrożności u pacjentów z ryzykiem hiponatremii, np. z powodu jednocześnie stosowanych leków i marskości wątroby. Hiponatremia zazwyczaj ustępuje po odstawieniu paroksetyny.

Krwawienia

Istnieją doniesienia o nieprawidłowościach dotyczących krwawień w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica, podczas stosowania leków z grupy SSRI. Opisywano również inne krwawienia, np. krwawienia z przewodu pokarmowego lub dróg rodnych. U pacjentek w podeszłym wieku ryzyko krwawienia niezwiązanego z miesiączką może być zwiększone.

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

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 klozapina, pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory COX-2), jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie lub stanami, które mogą predysponować do wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia seksualne

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)/inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) mogą powodować objawy zaburzeń seksualnych (patrz punkt 4.8). Istnieją doniesienia o długotrwałych zaburzeniach seksualnych, w których objawy utrzymują się pomimo przerwania stosowania SSRI/SNRI.

Interakcja z tamoksyfenem

Paroksetyna, silny inhibitor CYP2D6, może powodować zmniejszenie stężenia endoksyfenu, jednego z najważniejszych czynnych metabolitów tamoksyfenu. Z tego względu, 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 leku i tempa zmniejszania dawek.

Zgłaszane były zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, wrażenie wstrząsów elektrycznych, szum uszny), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia sennie), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, palpacje, chwiejność emocjonalna,

drażliwość, 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 „Objawy odstawienia obserwowane po zaprzestaniu podawania paroksetyny” punkt 4.2).

Produkt leczniczy Paroxetine Aurovitas zawiera niewielką ilość laktozy. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki serotonergiczne

Podobnie jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, jednoczesne podawanie paroksetyny i leków serotonergicznymi może prowadzić do objawów związanych z działaniem serotoniny (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4 i punkt 4.4).

Wymagane jest zachowanie ostrożności i ścisła kontrola podczas skojarzonego leczenia paroksetyną i lekami serotonergicznymi (takimi jak L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, chlorek metylotioniny (błękit metylenowy) leki z grupy SSRI, lit, petydyna i preparaty 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).

Produkty lecznicze zawierające buprenorfinę

Paroxetine Aurovitas należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi buprenorfinę, ponieważ zwiększa się ryzyko zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (patrz punkt 4.4).

Prawastatyna

Interakcja między paroksetyną i prawastatyną zaobserwowana w badaniach wskazuje, że jednoczesne podawanie paroksetyny i prawastatyny może prowadzić do wzrostu stężenia glukozy we krwi. U pacjentów z cukrzycą przyjmujących zarówno paroksetynę jak i prawastatynę może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych i (lub) insuliny (patrz punkt 4.4).

Pimozyd

W badaniu, w którym pojedynczą, małą dawkę pimozydu (2 mg) podano jednocześnie z paroksetyną w dawce 60 mg, wykazano około 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 produktu leczniczego Paroxetine Aurovitas, jeśli ma być on podawany 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).

Związki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Produkty lecznicze z grupy SSRI mogą zmniejszać aktywność cholinesterazy osoczowej, powodując wydłużenie bloku nerwowo-mięśniowego wywołwanego 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: Codzienne podawanie paroksetyny powoduje znaczne zwiększenie stężenia procyklidyny w osoczu. Jeśli wystąpią objawy antycholinergiczne, dawkę procyklidyny należy zmniejszyć.

Leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu. U pacjentów z padaczką jednoczesne podawanie nie wpływało na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków przeciwpadaczkowych.

Hamowanie CYP2D6 przez paroksetynę Podobnie jak pozostałe leki przeciwdepresyjne, w tym inne selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, 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 1c (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 selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. 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 przeciwpłytkowe

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 selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny 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 COX-2), jak i u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie lub stanami, które mogą predysponować do wystąpienia krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Dane uzyskane w trakcie badań na zwierzętach wykazały, że paroksetyna może mieć wpływ na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Dane z badań *in vitro* z wykorzystaniem materiału ludzkiego mogą sugerować wpływ na jakość nasienia, jednak opisy przypadków zgłaszanych podczas stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI (w tym paroksetyny) wykazały, że działanie to jest przemijające. Wpływ na płodność u ludzi nie został do tej pory określony.

Ciąża

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują zwiększenie ryzyka wystąpienia u płodów 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.

Paroksetyna może być stosowana 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 temperatura ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, drżączka ze zdenerwowania, drażliwość, letarg, stały płacz, senność i trudności ze snem. Powyższe objawy mogą być spowodowane działaniem serotoninerгіcznym 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 do dwóch przypadków 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 4.6 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 nanogramów/ml) lub bardzo małe (< 4 nanogramów/ml) i u tych niemowląt nie obserwowano oznak działania leku. Jeśli nie przewiduje się objawów, można rozważyć karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Choć paroksetyna nie zwiększa wywołanych przez alkohol zaburzeń sprawności psychicznej i motorycznej, to jednocześnie 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 $< 1/1\ 000$),

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

częstość nieznana (nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: nieprawidłowe krwawienie, przeważnie dotyczące skóry i błon śluzowych (w tym wybroczyny oraz krwawienia z dróg rodnych), leukopenia.

Bardzo rzadko: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: ciężkie i zagrażające życiu reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy).

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie stężenia cholesterolu, zmniejszenie apetytu.

Niezbyt często: zaburzenia stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4).

Rzadko: hiponatremia.

Hiponatremia obserwowana była przeważnie u osób w podeszłym wieku i czasami związana była z zespołem niewłaściwego wydzielania ADH.

Zaburzenia psychiczne

Często: senność, bezsenność, pobudzenie, nieprawidłowe marzenia senne (w tym koszmary senne).

Niezbyt często: splątanie, omamy.

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

Częstość nieznana: bruksizm, myśli samobójcze, zachowania samobójcze*, agresja*.

* Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych odnotowano w trakcie leczenia paroksetyną lub w krótkim czasie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

* Przypadki agresji odnotowano podczas stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Objawy te mogą być także spowodowane chorobą podstawową.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Niezbyt często: objawy pozapiramidowe.

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

Bardzo rzadko: zespół serotoninowy (objawy: pobudzenie, splątanie, pocenie się, omamy, hiperrefleksja, mioklonie, dreszcze, tachykardia i drżenie).

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

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie.

Niezbyt często: rozszerzenie źrenic (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: ostra jaskra.

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstotliwość nieznana: szумы uszne.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia zatokowa.

Rzadko: bradykardia.

Zaburzenia naczyniowe

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

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ziewanie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.

Często: zaparcia, biegunka, wymioty, suchość jamy ustnej.

Bardzo rzadko: krwawienia z przewodu pokarmowego.

Częstość nieznana: mikroskopowe zapalenie jelita grubego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby (takie jak zapalenie wątroby, czasami związane z żółtaczką i (lub) niewydolnością wątroby).

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 razie przedłużonego trwania zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć odstawienie paroksetyny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pocenie się.

Niezbyt często: wysypka, świąd.

Bardzo rzadko: 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

Rzadko: ból stawów, ból mięśni.

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.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zaburzenia seksualne.

Rzadko: hiperprolaktynemia/mlekoktok, zaburzenia miesiączkowania (w tym krwotoczna miesiączka, nieprawidłowe krwawienie z macicy, brak miesiączki, opóźniona miesiączka i nieregularna miesiączka).

Bardzo rzadko: priapizm.

Częstość nieznana: krwotok poporodowy*.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko: obrzęki obwodowe.

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

Na ogół 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 w badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży

Zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane:

Wzmożenie zachowań związanych z samobójstwem (w tym próby samobójcze i myśli samobójcze), samookaleczaniem 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 następujące zdarzenia niepożądane: 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 następujące działania niepożądane podczas fazy stopniowego zmniejszania dawki lub po całkowitym zaprzestaniu podawania paroksetyny: 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 do 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. Po przedawkowaniu paroksetyny, oprócz objawów opisanych w punkcie 4.8, stwierdzano: gorączkę oraz mimowolne skurcze mięśni. Na ogół pacjenci powracali do zdrowia bez poważnych następstw po zażyciu dawek do 2000 mg samej paroksetyny. Śpiączka i zmiany w EKG występowały rzadko, a zgony bardzo rzadko 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 zgodne z ogólnie przyjętymi zasadami postępowania po przedawkowaniu jakiegokolwiek leku przeciwdepresyjnego. Można rozważyć podanie, jeśli to możliwe, 20-30 g węgla aktywnego w ciągu pierwszych kilku godzin po przedawkowaniu w celu zmniejszenia absorpcji paroksetyny. Zaleca się leczenie podtrzymujące i 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 wychwyty zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06AB05.

Mechanizm działania

Paroksetyna jest silnym i wybiórczo 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 ani innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych.

Paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do receptorów muskarynowych. Badania na zwierzętach wykazały jej słabe właściwości przeciwcholinergiczne.

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.

Efekty 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 krążenia. Po podaniu zdrowym osobom paroksetyna nie wywołuje znaczących klinicznych 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.

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 między paroksetyną (38%) a placebo (59%).

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku udowodniono 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.

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

Zdarzenia niepożądane opisane w badaniach 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 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

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.

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 (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 zgłoszone zdarzenia były próbami samobójczymi. Jednak w przypadku leczenia paroksetyną, większość prób samobójczych (8 z 11) wystąpiła u młodszych dorosłych (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Paroksetyna dobrze wchłania się 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 występuje 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 około 7-14 dniach leczenia postaciami leku o natychmiastowym lub kontrolowanym uwalnianiu. 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.

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

Nie wykazano zależności między stężeniami paroksetyny w osoczu 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

Okolo 64% dawki paroksetyny jest wydalane z moczem w postaci metabolitów (w postaci niezmięnionej mniej niż 2%), okolo 36% jest wydalane z kałem, prawdopodobnie z żółcią (w postaci niezmięnionej paroksetyny mniej niż 1% dawki). Wynika z tego, że paroksetyna wydalana jest 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 okolo jednej doby.

Specjalne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku i osoby z niewydolnością nerek lub wątroby

U osób w podeszłym wieku i osób z ciężką niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby występują zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu, ale zakres stężeń pokrywa się z zakresem stężeń u zdrowych dorosłych.

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 wypadku amin lipofilnych, w tym trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, u szczurów wykryto fosfolipidozę. U naczelnych nie obserwowano fosfolipidozy w badaniach 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 wielu badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Badania na szczurach dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały, że paroksetyna wpływa na płodność samców i samic poprzez zmniejszenie indeksu płodności i częstości występowania 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

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Wapnia wodorofosforan
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki

20 mg:

Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza (E464)
Makrogol
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Paroxetine Aurovitas tabletki powlekane są dostępne w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 i 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 23909

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-04-05

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2023-12-27