

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xetanor 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg paroksetyny, co odpowiada 22,2 mg bezwodnego chlorowodoru paroksetyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe lub prawie białe tabletki powlekane, o średnicy 10 mm, z linią podziału po obu stronach i nacięciem po bokach, z literą „P” na jednej stronie i liczbą „20” na 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 to 20 mg na dobę. Ogólna poprawa stanu klinicznego 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, następnie ponownie ocenić na podstawie wyników leczenia. U niektórych pacjentów, u których odpowiedź kliniczna na dawkę 20 mg jest niewystarczająca, dawkę produktu leczniczego można zwiększać stopniowo o 10 mg, w zależności od odpowiedzi klinicznej 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 to 40 mg na dobę. Pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od dawki 20 mg na dobę. Dawka może być zwiększana stopniowo o 10 mg, do wielkości dawki zalecanej. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź kliniczna 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 to 40 mg na dobę. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 10 mg na dobę i zwiększać ją stopniowo o 10 mg w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie, aż do dawki zalecanej. Rozpoczynanie leczenia od małej dawki początkowej zalecane jest w celu zminimalizowania potencjalnego nasilenia objawów lęku napadowego, co, jak się ogólnie uznaje, występuje w początkowym okresie leczenia choroby. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki, obserwowana odpowiedź kliniczna 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 powinni być leczeni dostatecznie długo, aby zapewnić ustąpienie objawów. Okres ten może trwać kilka miesięcy lub nawet dłużej (patrz punkt 5.1).

Fobia społeczna

Zalecana dawka to 20 mg na dobę. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź kliniczna na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie lękowe uogólnione

Zalecana dawka to 20 mg na dobę. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź kliniczna na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie stresowe pourazowe

Zalecana dawka to 20 mg na dobę. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź kliniczna na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane (patrz punkt 5.1).

Uwagi ogólne

Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu stosowania paroksetyny

Należy unikać nagłego odstawiania produktu leczniczego (patrz punkty 4.4 i 4.8). W badaniach klinicznych stosowano schemat stopniowego odstawiania produktu leczniczego, w którym zmniejszano dobową dawkę paroksetyny co tydzień o 10 mg. Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia wystąpią nietolerowane przez pacjenta objawy, należy rozważyć powrót do poprzednio stosowanej dawki. Następnie, lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku obserwuje się 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 pomocne zwiększenie dawki. Maksymalna dawka nie powinna być większa niż 40 mg na dobę.

Dzieci i młodzież (7-17 lat)

Paroksetyny nie należy stosować u 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.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu obserwuje się u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Z tego powodu dawkowanie powinno być ograniczone do dolnego zakresu dawek.

Sposób podawania

Zalecane jest podawanie produktu leczniczego Xetanor raz na dobę, rano, w trakcie posiłku. Tabletkę należy połykać bez rozgryzania.

4.3 Przeciwwskazania

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

Lecytyna sojowa (E322) może zawierać białko sojowe i w związku z tym, u osób uczulonych na orzeszki ziemne lub soję, mogą wystąpić reakcje uczuleniowe.

Przeciwwskazane jest stosowanie paroksetyny jednocześnie z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO). W wyjątkowych okolicznościach linezolid (antybiotyk, który jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO) można stosować w skojarzeniu z paroksetyną pod warunkiem, że możliwe jest prowadzenie ścisłej kontroli objawów zespołu serotoninowego oraz monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.5).

Leczenie paroksetyną można rozpocząć:

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

Co najmniej jeden tydzień powinien upłynąć od zakończenia leczenia paroksetyną do rozpoczęcia leczenia jakimkolwiek inhibitorem MAO.

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie paroksetyną należy rozpocząć ostrożnie dwa tygodnie po zakończeniu leczenia z zastosowaniem nieodwracalnych inhibitorów MAO lub 24 godziny po zakończeniu leczenia z zastosowaniem odwracalnych inhibitorów MAO.

Dawkę paroksetyny należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej 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. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, niż w grupie, której podawano placebo. Jeżeli mimo to zostanie podjęta decyzja o rozpoczęciu leczenia, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych co do bezpieczeństwa stosowania paroksetyny u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się, aż do wystąpienia wyraźnej remisji. W przypadku braku poprawy w pierwszych lub następnych tygodniach leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą, aż do czasu, kiedy wystąpi poprawa. Z ogólnego doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach 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 ciężkimi epizodami depresyjnymi. Dlatego, podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi, należy zachować takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkim epizodem depresyjnym.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ci, którzy przed rozpoczęciem leczenia wykazują znaczny stopień myśli samobójczych, stanowią grupę wysokiego ryzyka wystąpienia myśli lub prób samobójczych i powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą podczas leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała większe ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka, powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w trakcie stosowania paroksetyny, zwłaszcza we wczesnym okresie leczenia lub po zmianie dawki. Pacjentów (i opiekunów pacjentów) należy poinformować o potrzebie obserwacji pod kątem wszelkich oznak pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, myśli lub zachowań samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu. W razie wystąpienia tych objawów powinni natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej.

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie paroksetyny może powodować wystąpienie aktyzji, która charakteryzuje się poczuciem wewnętrznego niepokoju i pobudzeniem psychoruchowym z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania, zazwyczaj związaną z subiektywnie odczuwanym wyczerpaniem. Objaw ten najczęściej występuje w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia. Zwiększenie dawki u pacjentów, u których objawy te wystąpią, 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, opioidami (np. buprenorfiną) i (lub) neuroleptykami, może rozwinąć się zespół serotoninowy lub objawy jak w złośliwym zespole neuroleptycznym. Ponieważ zespoły te mogą stanowić potencjalne zagrożenie dla życia, jeśli wystąpią (grupa objawów, takich jak hipertermia, sztywność mięśni, drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego, 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 rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów i rozpocząć objawowe leczenie wspomagające. Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego nie należy stosować paroksetyny jednocześnie z prekursorami serotoniny (takimi jak L-tryptofan, oksytryptan) (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5). Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotoninerгіcznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Mania

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, paroksetynę należy stosować ostrożnie 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. Może być konieczna zmiana dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym. 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 napadów drgawkowych jest mniejsza niż 0,1%. Produkt leczniczy Xetanor należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpił napad drgawkowy.

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenia kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania paroksetyny z elektrowstrząsami są niewielkie.

Jaskra

Podobnie jak pozostałe leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, paroksetyna może powodować rozszerzenie źrenic, dlatego należy zachować ostrożność stosując paroksetynę u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Zaburzenia serca

U pacjentów z zaburzeniami czynności serca należy zachować zwykłe środki ostrożności.

Hiponatremia

Podczas leczenia paroksetyną rzadko obserwowano zmniejszenie stężenia sodu (hiponatremię) w osoczu, głównie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem hiponatremii, np. z powodu jednocześnie stosowanych leków i marskości wątroby. Hiponatremia zazwyczaj ustępuje po odstawieniu paroksetyny.

Krwawienia

Podczas stosowania produktów leczniczych z grupy SSRI informowano o nieprawidłowych krwawieniach w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica. Informowano również o innych

krwawieniach, np. z przewodu pokarmowego lub dróg rodnych. U pacjentek w podeszłym wieku ryzyko krwawienia niezwiązanego z miesiączką może być większe.

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących produkty lecznicze z grupy SSRI jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi wpływającymi na czynność płytek krwi lub innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak klozapina, pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), inhibitory COX-2), a także u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie lub stanami, które mogą predysponować do wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.8).

Interakcje z tamoksyfenem

Paroksetyna, silny inhibitor CYP2D6, może zmniejszać stężenie 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 zakończeniu stosowania paroksetyny

Objawy odstawienia występują często po przerwaniu leczenia paroksetyną, szczególnie gdy leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po przerwaniu leczenia występowały u 30% pacjentów leczonych paroksetyną w porównaniu do 20% pacjentów przyjmujących placebo. Występowanie objawów odstawienia nie oznacza, że lek uzależnia lub wywołuje uzależnienie. Ryzyko objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, do których należą czas trwania leczenia, wielkości stosowanej dawki i szybkość zmniejszania dawki. Zgłaszano zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje, wrażenie wstrząsów elektrycznych i szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia sienne), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunkę, kołatanie serca, chwiejność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu produktu leczniczego, jednak istnieją bardzo rzadkie doniesienia o ich wystąpieniu u pacjentów, którzy przez nieuwagę pominęli dawkę. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu dwóch tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się 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).

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) 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.

Substancje pomocnicze:

Lecytyna sojowa (E322) może zawierać białko sojowe i w związku z tym, u osób uczulonych na orzeszki ziemne lub soję, mogą wystąpić reakcje uczuleniowe.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną 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 produktów leczniczych z grupy SSRI, jednoczesne podawanie paroksetyny i leków serotoninerгіcznych może prowadzić do wystąpienia objawów związanych z działaniem serotoniny (zespół serotoninowy; patrz punkt 4.4). Konieczne jest zachowanie ostrożności i ścisła kontrola kliniczna podczas skojarzonego leczenia paroksetyną i lekami serotoninerгіcznymi (takimi jak L-tryptofan, pochodne tryptanu, opioidy (np. buprenorfina, tramadol), linezolid, chlorek metylotioniny (błękit metylenowy), produkty lecznicze z grupy SSRI, lit, petydyna i preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*). Należy również zachować ostrożność stosując fentanyl podczas znieczulenia ogólnego oraz leczenia przewlekłego bólu. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane ze względu 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 około 2,5-krotne zwiększenie stężenia pimozydu. Można to tłumaczyć znanymi właściwościami paroksetyny, polegającymi na hamowaniu aktywności CYP2D6. Ze względu na wąski zakres terapeutyczny pimozydu i możliwość wydłużania przez niego odstępu QT, jednoczesne stosowanie pimozydu i paroksetyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Enzymy metabolizujące produkty lecznicze

Metabolizm i farmakokinetyka paroksetyny mogą być zaburzone przez pobudzenie lub hamowanie aktywności enzymów metabolizujących produkty lecznicze. Podając paroksetynę w skojarzeniu z produktem leczniczym o znanym działaniu hamującym aktywność enzymów metabolizujących produkty lecznicze, należy rozważyć stosowanie dawek paroksetyny mieszczących się w dolnym zakresie dawkowania. Nie jest konieczne dostosowanie początkowej dawki paroksetyny, jeśli ma być ona podawana jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu pobudzającym enzymy metabolizujące produkty lecznicze (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina) lub z fozamprenawirem/rytonawirem. Wszelkie zmiany dawki paroksetyny (po rozpoczęciu leczenia lub po przerwaniu leczenia produktem leczniczym pobudzającym enzymy) powinny być dokonywane na podstawie oceny działania klinicznego (tolerancji i skuteczności).

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 i paroksetyny 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 wartości referencyjnych uzyskanych w innych badaniach. Wynika z tego, że paroksetyna nie wpływa znacząco na metabolizm fozamprenawiru/rytonawiru. Nie ma danych dotyczących długotrwałego (powyżej 10 dni) jednoczesnego stosowania paroksetyny i fozamprenawiru/rytonawiru.

Procyklidyna

Codienne stosowanie paroksetyny znacznie zwiększa stężenie procyklidyny w osoczu. Jeśli wystąpią objawy antycholinergiczne, dawkę procyklidyny należy zmniejszyć.

Leki przeciwpadaczkowe

Karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu.

U pacjentów z padaczką jednoczesne stosowanie paroksetyny nie wpływało na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków przeciwpadaczkowych.

Hamowanie CYP2D6 przez paroksetynę

Podobnie jak pozostałe leki przeciwdepresyjne, w tym inne produkty lecznicze z grupy SSRI, paroksetyna hamuje aktywność enzymu CYP2D6 wątrobowego cytochromu P450. Hamowanie enzymu CYP2D6 może prowadzić do zwiększenia stężeń w osoczu innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych metabolizowanych przez ten enzym. Dotyczy to niektórych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (np. klomipraminy, nortryptyliny i dezypraminy), neuroleptyków z grupy pochodnych fenotiazyny (np. perfenazyny i tiorydazyny, patrz punkt 4.3), rysperydonu, atomoksetyny, niektórych leków przeciwaritmicznych klasy 1c (np. propafenonu i flekainidu) 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, co powodowało zmniejszenie 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, jeśli to możliwe, należy unikać jego jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP2D6 (w tym z 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 leki przeciwzakrzepowe, należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy oraz inne leki przeciwplatek

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

Prawastatyna

Interakcja pomiędzy paroksetyną i prawastatyną zaobserwowana w badaniach wykazuje, że jednoczesne stosowanie paroksetyny i prawastatyny może prowadzić do wzrostu stężenia glukozy we krwi. U pacjentów z cukrzycą, otrzymujących jednocześnie paroksetynę i prawastatynę, może być konieczne dostosowanie dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych i (lub) insuliny (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z niektórych badań epidemiologicznych wynika, że stosowanie paroksetyny w pierwszym trymestrze ciąży wiąże ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych, szczególnie układu sercowo-naczyniowego (np. ubytki w przegrodzie międzykomorowej lub w przegrodzie międzyprzedsionkowej

serca). Mechanizm tych zmian jest nieznany. Z danych wynika, 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 bezwzględne wskazania. U kobiet w ciąży lub u kobiet, które planują ciążę lekarz powinien rozważyć alternatywną metodę leczenia. Należy unikać nagłego przerywania stosowania paroksetyny w ciąży (patrz punkt 4.2).

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).

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, wahania temperatury ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, drżączka ze zdenerwowania, drażliwość, letarg, nieustanny płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być spowodowane działaniem serotoninergicznym lub mogą być objawami odstawienia. W większości przypadków powikłania ujawniają się natychmiast lub wkrótce (<24 godzin) po porodzie.

Z badań epidemiologicznych wynika, że stosowanie w ciąży leków z grupy SSRI, szczególnie w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. PPHN - Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Zaobserwowane ryzyko wynosi około pięć przypadków na 1000 ciąż. W ogólnej populacji obserwuje się jeden do dwóch przypadków PPHN 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).

Karmienie piersią

Paroksetyna w niewielkiej ilości jest wydzielana do mleka kobiecego. W opublikowanych badaniach, stężenia paroksetyny w surowicy niemowląt karmionych piersią były 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.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że stosowanie paroksetyny może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Wyniki badań *in vitro* z wykorzystaniem materiału ludzkiego mogą sugerować wpływ na jakość nasienia, jednak opisy przypadków zgłoszonych podczas stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI (w tym paroksetynę) wykazały, że działanie to jest przemijające. Wpływ na płodność u ludzi nie został do tej pory określony.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Obserwacje kliniczne wykazały, że leczenie paroksetyną nie jest związane z zaburzeniem funkcji poznawczych i psychoruchowych. Jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych wpływających na czynności psychiczne, pacjenci powinni zachować ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mimo że paroksetyna nie zwiększa wywołanych przez alkohol zaburzeń sprawności psychicznej i ruchowej, 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 leczenia.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania.

Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Bardzo rzadko: małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: ciężkie i zagrażające życiu reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktoidalne 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 pacjentów w podeszłym wieku i czasami związana była z zespołem niewłaściwego wydzielania hormonu ADH.

Zaburzenia psychiczne

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

Niezbyt często: splątanie, omamy.

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

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

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

Przypadki agresji obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Objawy te mogą być także spowodowane chorobą podstawową.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, drżenie, bóle głowy, zaburzenia koncentracji.

Niezbyt często: objawy pozapiramidowe.

Rzadko: drgawki, zespół niespokojnych nóg.

Bardzo rzadko: zespół serotoninowy (objawy mogą obejmować pobudzenie, splątanie, pocenie się, omamy, hiperrefleksję, drgawki kloniczne mięśni, dreszcze, tachykardię i drżenie mięśni).

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

Nieznana: szumy 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 w jamie 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).

Obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu również bardzo rzadko zgłaszano zaburzenia czynności wątroby (takie jak zapalenie wątroby, czasami związane z żółtaczką i (lub) niewydolnością wątroby). Jeśli zwiększona aktywność enzymów wątrobowych utrzymuje się, należy rozważyć przerwanie leczenia paroksetyną.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pocenie się.

Niezbyt często: wysypka, świąd.

Bardzo rzadko: ciężkie skórne reakcje uczuleniowe (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka), pokrzywka, nadwrażliwość na światło.

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

Krwotok poporodowy zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

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 w grupie pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm prowadzący do ryzyka nie jest znany.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko: obrzęki obwodowe.

Objawy odstawienia obserwowane po zakończeniu stosowania paroksetyny

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czucia, zaburzenia snu, lęk, ból głowy.
Niezbyt często: pobudzenie, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, chwiejność emocjonalna, zaburzenia widzenia, kołatanie serca, biegunka, drażliwość.

Przerwanie leczenia paroksetyną (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Zgłaszane były zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czucia (w tym parestezje, wrażenie wstrząsów elektrycznych i szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia senné), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia.

Zwykle dolegliwości te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępują samoistnie; jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Dlatego też, gdy nie jest konieczne dalsze leczenie paroksetyną, zaleca się stopniowe odstawianie produktu leczniczego przez zmniejszanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży

Obserwowano następujące działania niepożądane:

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

Dodatkowo zaobserwowano następujące działania niepożądane: zmniejszenie apetytu, drżenie, pocenie się, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość, wahania nastroju) oraz działania niepożądane związane z krwawieniami, głównie skóry i błon śluzowych.

Zaobserwowano następujące działania niepożądane podczas etapu stopniowego zmniejszania dawki lub po całkowitym zaprzestaniu podawania paroksetyny: chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość, wahania nastroju, samouszkodzenia, myśli samobójcze i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, nudności i bóle 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, stwierdzono gorączkę i mimowolne skurcze mięśni. Na ogół

pacjenci powracali do zdrowia bez poważnych następstw nawet po zażyciu dawek do 2 000 mg samej paroksetyny. Śpiączka i zmiany w EKG występowały rzadko, a zgony bardzo rzadko i zwykle wtedy, gdy paroksetynę przyjęto jednocześnie z innymi lekami psychotropowymi, z alkoholem lub bez alkoholu.

Leczenie

Nie jest znana swoista odtrutka.

Leczenie należy prowadzić zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami postępowania po przedawkowaniu jakiegokolwiek leku przeciwdepresyjnego. Jeżeli od przedawkowania minęło kilka godzin, to można rozważyć podanie 20 do 30 g węgla aktywowanego, aby zmniejszyć wchłanianie paroksetyny. Zaleca się również leczenie podtrzymujące i monitorowanie 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: N06A B05

Mechanizm działania

Paroksetyna jest silnym i selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotoniny). Uważa się, że przeciwdepresyjne działanie paroksetyny oraz skuteczność w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, lęku społecznego (fobii społecznej), zaburzenia lękowego uogólnionego, zaburzenia stresowego pourazowego oraz lęku napadowego 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 cholinergicznym receptorów muskarynowych. 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* został potwierdzony w badaniach *in vivo*, które wykazały, że paroksetyna nie wpływa hamująco na ośrodkowy układ nerwowy i nie ma właściwości hipotensyjnych.

Działanie farmakodynamiczne

Paroksetyna nie zaburza funkcji psychoruchowych i nie wzmaga hamującego działania etanolu.

Podobnie jak inne selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, paroksetyna wywołuje objawy nadmiernego pobudzenia receptorów serotoninowych po jej zastosowaniu u zwierząt otrzymujących wcześniej inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO) lub tryptofan.

Badania dotyczące zachowania i badania EEG wykazują, że paroksetyna, w dawkach większych niż te wymagane 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 klinicznie zmian ciśnienia krwi, częstości akcji serca i EKG.

Badania wykazują, że w odróżnieniu od leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyt zwrotny noradrenaliny, paroksetyna ma znacznie mniejszą zdolność 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 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 (we wszystkich grupach wiekowych) 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 wskazuje, że stosowanie dawek większych niż zalecane nie będzie bardziej skuteczne. Jednak pewne dane kliniczne wskazują, że zwiększenie dawki może być korzystne dla niektórych pacjentów.

Skuteczność długotrwała

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu depresji wykazano w trwającym 52 tygodnie badaniu, dotyczącym leczenia podtrzymującego i zapobiegania nawrotom. Nawroty depresji wystąpiły u 12% pacjentów przyjmujących paroksetynę (w dawce 20 do 40 mg na dobę) w porównaniu do 28% pacjentów przyjmujących placebo.

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego oceniono w trzech trwających 24 tygodnie badaniach, dotyczących leczenia podtrzymującego i zapobiegania nawrotom. W jednym z trzech badań osiągnięto znaczną różnicę w odsetku nawrotów między paroksetyną (38%) i placebo (59%).

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu lęku napadowego wykazano w trwającym 24 tygodnie badaniu, dotyczącym leczenia podtrzymującego i zapobiegania nawrotom. Nawroty wystąpiły u 5% pacjentów przyjmujących paroksetynę (w dawce 10 do 40 mg na dobę) w porównaniu do 30% pacjentów przyjmujących placebo. Wyniki zostały potwierdzone w trwającym 36 tygodni badaniu, dotyczącym leczenia podtrzymującego.

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

Działania 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 objawy niepożądane, występujące u co najmniej 2% pacjentów i dwa razy częściej niż w grupie placebo: zwiększoną częstość zachowań związanych z samobójstwem (w tym próby samobójcze i myśli samobójcze), samouszkodzenia i zwiększoną wrogość. Myśli i próby samobójcze obserwowano głównie w badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród młodzieży z ciężkim epizodem depresyjnym. Zwiększona wrogość występowała szczególnie wśród dzieci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, głównie u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane częściej w grupie leczonych paroksetyną w porównaniu z grupą przyjmujących placebo to: zmniejszenie apatytu, 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 objawy, występujące u co najmniej 2% pacjentów i dwa razy częściej niż w grupie placebo: chwiejność emocjonalną (w tym płaczliwość,

wahania nastroju, samouszkodzenia, myśli i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, nudności i bóle brzucha (patrz punkt 4.4).

W pięciu równoległych badaniach, w których leczenie trwało od 6 tygodni do ośmiu miesięcy, w grupie leczonych paroksetyną zaobserwowano działania niepożądane związane z krwawieniami, głównie skóry i błon śluzowych, występujące z częstością 1,74% w porównaniu do 0,74% w grupie placebo.

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 metabolizmu pierwszego przejścia i zmniejszony osoczowy klirens występuje przy zwiększającym się nasyceniu organizmu lekiem, po zastosowaniu większych pojedynczych dawek lub po podaniu wielokrotnym. Efektem tego są nieproporcjonalne zwiększenia stężeń paroksetyny w osoczu i dlatego parametry farmakokinetyczne nie są stałe, co powoduje, że kinetyka leku jest nieliniowa. Jednak nieliniowość ogólnie jest nieznaczna i występuje u tych osób, u których stężenie w osoczu po zastosowaniu małych dawek jest niewielkie. Stężenie leku w stanie stacjonarnym ustala się po 7 do 14 dniach od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem postaci leku o natychmiastowym lub kontrolowanym uwalnianiu. Farmakokinetyka leku nie zmienia się podczas długotrwałego stosowania.

Dystrybucja

Paroksetyna jest w znacznym stopniu 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 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 wychwyty zwrotny serotoniny.

Eliminacja

Około 64% dawki paroksetyny jest wydalane w moczu w postaci metabolitów, natomiast w postaci niezmięnionej mniej niż 2%. Około 36% dawki paroksetyny jest wydalane w kale, prawdopodobnie z żółcią, w tym w postaci niezmięnionej mniej niż 1%. Wynika z tego, że paroksetyna jest wydalana prawie wyłącznie w wyniku przemiany metabolicznej. Wydalanie metabolitów jest dwufazowe. Początkowo w wyniku metabolizmu pierwszego przejścia, a następnie układowej eliminacji paroksetyny. Okres półtrwania w fazie eliminacji paroksetyny jest zmienny, najczęściej wynosi około jednej doby.

Specjalne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby występują zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu, ale zakres stężeń pokrywa się z zakresem stężeń u zdrowych osób 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 przypadku amin lipofilnych, w tym trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, u szczurów wykryto fosfolipidozę. Fosfolipidozy nie obserwowano w badaniach na 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, nie wykazano działania rakotwórczego paroksetyny.

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

Badania u szczurów dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały wpływ paroksetyny na płodność samców i samic, wyrażający się przez zmniejszenie wskaźnika płodności i odsetka cięż. U szczurów zaobserwowano zmniejszenie liczby noworodków oraz opóźnione kostnienie. Drugi z wymienionych efektów był prawdopodobnie związany z toksycznym działaniem na matkę a nie z bezpośrednim wpływem na płód lub noworodka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka tabletki:

Eudragit E100

Opadry ABM White:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Lecytyna sojowa (E322)

Guma ksantan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister: Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Pojemnik polipropylenowy: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/Aluminium

Tabletki pakowane są w blistry umieszczone w tekturowym pudełku po 20, 30, 60, 100 tabletek powlekanych. Każdy blister zawiera 10 tabletek.

Pojemnik polipropylenowy (biały, cylindryczny pojemnik) z białym okrągłym wieczkiem LDPE i środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy). Pojemnik zawiera 20, 30, 60, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert Str. 23
40764 Langenfeld
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12074

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.02.2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.01.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.12.2023