

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ARKETIS Tabletki 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ARKETIS Tabletki 20 mg: Każda tabletki zawiera 20 mg paroksetyny (w postaci paroksetyny chlorowodoru bezwodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

20 mg: okrągła, płaska tabletki o skośnie ściętych brzegach, w kolorze złamanej bieli, z wytłoczonym „20” po jednej stronie i rowkiem dzielącym. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- ciężkiego epizodu depresji,
- zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego,
- 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 wynosi 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 do potrzeb klinicznych po upływie 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, później zaś ponownie ocenić i modyfikować 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 przez dostatecznie długi okres, co najmniej 6 miesięcy, aby zapewnić ustąpienie objawów.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne

Zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od dawki 20 mg na dobę. Dawka może być zwiększana stopniowo o 10 mg do dawki zalecanej. Jeśli po kilku tygodniach

stosowania zalecanej dawki obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

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

Zaburzenie lękowe z napadami lęku

Zalecana dawka wynosi 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 zwiększania dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

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

Fobia społeczna

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

Zaburzenie lękowe uogólnione

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

Zaburzenie stresowe pourazowe

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

UWAGI OGÓLNE

Objawy obserwowane podczas odstawiania 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 leczenie, ale w bardziej stopniowym tempie.

Szczególne populacje pacjentów:

– Dzieci i młodzież (7-17 lat)

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

– Dzieci w wieku poniżej 7 lat

Zastosowanie paroksetyny nie było badane u dzieci w wieku poniżej 7 lat. Nie należy stosować paroksetyny w tej grupie wiekowej, dopóki nie zostaną przeprowadzone badania bezpieczeństwa i skuteczności leku.

– **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 młodych. Dawkowanie należy rozpoczynać od dawki początkowej zalecanej u dorosłych. U niektórych osób może być korzystne zwiększenie dawki. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 40 mg na dobę.

– **Niewydolność nerek/wątroby**

Zwiększenie stężenia paroksetyny w osoczu występuje u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub u pacjentów z niewydolnością wątroby. Z tego powodu dawka powinna być ograniczona do dolnego zakresu dawkowania.

Sposób podawania

Zaleca się podawanie paroksetyny raz na dobę, rano w trakcie posiłku.

W celu uniknięcia nieprzyjemnych miejscowych doznań (takich jak gorzki smak, pieczenie w gardle, drażniący kaszel lub uczucie dławienia się), tabletki nie należy ssać, żuć ani trzymać w jamie ustnej, ale natychmiast połknąć ją w całości, popijając dużą ilością wody (co najmniej 1 szklanka 150 ml).

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

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

Paroksetyna jest przeciwwskazana w skojarzeniu z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO). W wyjątkowych okolicznościach w skojarzeniu z paroksetyną można podać linezolid (antybiotyk będący odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem MAO), pod warunkiem że możliwa jest ścisła obserwacja pacjenta pod kątem objawów zespołu serotoninowego i monitorowanie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Leczenie paroksetyną można rozpocząć:

- 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 w przedoperacyjnej wizualizacji, który 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 cytochromu P-450 (CYP 2D6), paroksetyna może powodować zwiększenie stężenia tiorydazyny w osoczu (patrz punkt 4.5). Podanie samej tiorydazyny może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i związanych z tym ciężkich komorowych zaburzeń rytmu, takich jak *torsades de pointes* i nagłej śmierci.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Dzieci i młodzież

Paroksetyny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży otrzymujących leki przeciwdepresyjne częściej obserwowano zachowania związane z samobójstwem (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) w porównaniu do tych przyjmujących placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest paroksetyna, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych.

Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych, należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

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

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

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka.

Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Akatyzya/niepokój psychoruchowy

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

Zespół serotoninowy/Złośliwy zespół neuroleptyczny

W rzadkich przypadkach w związku z leczeniem paroksetyną, szczególnie podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznymi i (lub) neuroleptykami, może rozwinąć się zespół serotoninowy lub złośliwy zespół neuroleptyczny. Ponieważ zespoły te mogą stanowić potencjalne zagrożenie życia, w przypadku ich wystąpienia (grupa objawów takich jak hipertermia, sztywność mięśniowa, drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwością szybkich zmian w zakresie czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, w tym splątanie, drażliwość, ekstremalne pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę) należy przerwać leczenie paroksetyną i rozpocząć objawowe leczenie wspomagające. Z powodu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego

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

Mania

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność podczas stosowania paroksetyny u pacjentów z manią w wywiadzie.

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

Zaburzenia czynności seksualnych

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

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

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

Cukrzyca

Leczenie pacjentów z cukrzycą selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (*ang.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI) może zmieniać stopień kontroli stężenia glukozy we krwi. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych. Ponadto, istnieją badania sugerujące, że łączne podawanie paroksetyny i prawastatyny może powodować wzrost poziomu glukozy we krwi (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 pacjentów 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 paroksetyny 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 zamkniętym kątem przesączania lub jaskrą w wywiadzie.

Zaburzenia serca

U pacjentów z zaburzeniami serca należy zachować zwykłe środki ostrożności.

Hiponatremia

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

Krwawienia

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

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków 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, fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory COX-2), jak również u pacjentów z zaburzeniami krwawienia w wywiadzie lub stanami, które predysponują do wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.8).

Interakcje z tamoksyfenem

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

Objawy obserwowane podczas odstawiania paroksetyny

Objawy niepożądane podczas odstawiania paroksetyny występują często, szczególnie w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych objawy niepożądane podczas przerywania leczenia występowały u 30% pacjentów leczonych paroksetyną w porównaniu do 20% pacjentów przyjmujących placebo. Występowanie objawów odstawienia nie oznacza, że lek uzależnia lub wywołuje zależność.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania terapii, stosowanej dawki leku i szybkości zmniejszania dawki.

Zgłaszane były zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, uczucie porażenia prądem i szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia senné), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, stan splątania, pocenie się, ból głowy, biegunka, palpacje, chwiejność emocjonalna, drażliwość, zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu 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 2 tygodni, chociaż u części osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego zaleca się podczas odstawiania paroksetyny stopniowe zmniejszanie dawki przez okres kilku tygodni lub miesięcy w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki serotoninerгіczne

Podobnie jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, jednoczesne podawanie paroksetyny i leków serotoninerгіcznych może prowadzić do występowania objawów związanych z 5-HT (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4). Wymagana jest ścisła kontrola i zachowanie ostrożności podczas skojarzonego leczenia paroksetyną i lekami serotoninerгіcznymi (takimi jak L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, chlorek metylotioniny (błękit metylenowy), leki z grupy SSRI, sole litu, petydyna i preparaty zawierające ziele dziurawca - *Hypericum perforatum*). Należy także zachować ostrożność w przypadku stosowania fentanylu w znieczuleniu ogólnym lub w leczeniu bólu przewlekłego. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i inhibitorów MAO jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Pimozyd

W badaniu z zastosowaniem pojedynczej małej dawki (2 mg) pimozydu podawanej równocześnie z 60 mg paroksetyny, wykazano średnio 2,5-krotne zwiększenie stężenia pimozydu. Można to wyjaśnić znanymi właściwościami hamującymi CYP2D6 paroksetyny. Ze względu na wąski przedział terapeutyczny pimozydu i stwierdzoną zdolność tego leku do wydłużania odstępu QT, równoczesne stosowanie pimozydu i paroksetyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Enzymy metabolizujące leki

Metabolizm i farmakokinetyka paroksetyny mogą być zaburzone przez indukcję lub hamowanie aktywności enzymów metabolizujących leki.

W przypadku podawania paroksetyny w skojarzeniu z lekami hamującymi aktywność enzymów metabolizujących leki, należy pamiętać, aby zalecane dawki paroksetyny mieściły się w dolnym zakresie dawkowania.

Nie uważa się za konieczne dostosowanie początkowej dawki leku, jeśli ma być on podawany jednocześnie z lekiem indukującym enzymy metabolizujące leki (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina) lub z fosamprenawirem/rytonawirem. Wszelkie zmiany dawki paroksetyny (zarówno po rozpoczęciu lub po odstawieniu induktora enzymatycznego) powinny być dokonywane na podstawie oceny jego działania klinicznego (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.

Fosamprenawir/rytonawir

Jednoczesne podawanie fosamprenawiru/rytonawiru w dawce 700/100 mg dwa razy na dobę z paroksetyną w dawce 20 mg na dobę zdrowym ochotnikom przez 10 dni, obniżyło poziom paroksetyny w osoczu o około 55%. Stężenia fosamprenawiru/rytonawiru w osoczu podczas podawania paroksetyny było podobne do wartości referencyjnych z innych badań, wskazując, że paroksetyna nie miała istotnego wpływu na metabolizm fosamprenawiru/rytonawiru. Brak dostępnych danych na temat wpływu długotrwałego (powyżej 10 dni) stosowania paroksetyny i fosamprenawiru/rytonawiru.

Procyklidyna

Leczenie paroksetyną powoduje znaczne zwiększenie stężenia procyklidyny w osoczu. Jeśli dojdzie do wystąpienia objawów cholinolitycznych, dawkę procyklidyny należy zmniejszyć.

Leki przeciwpadaczkowe

Karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu: u pacjentów z padaczką jednoczesne podawanie produktu 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. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu innych jednocześnie podawanych leków, metabolizowanych przez ten izoenzym. Dotyczy to atomoksetyny, 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 z grupy 1c (np. propafenon i flekainid) i metoprololu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania paroksetyny i metoprololu podawanego w niewydolności serca ze względu na wąski indeks terapeutyczny metoprololu w tym wskazaniu.

W literaturze opisywano interakcje farmakokinetyczne pomiędzy inhibitorami CYP2D6 i tamoksyfenem, wykazujące 65-75% zmniejszenie stężenia w osoczu jednej z najbardziej aktywnych postaci tamoksyfenu, tj. endoksyfenu. W niektórych badaniach obserwowano zmniejszoną skuteczność tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania niektórych leków przeciwdepresyjnych SSRI. Ponieważ nie można wykluczyć zmniejszonego działania tamoksyfenu, w miarę możliwości należy unikać jego stosowania w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP2D6 (w tym z paroksetyną) (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych należy doradzić pacjentowi, aby unikał 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 nasilenia działania przeciwzakrzepowego i zwiększenia 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 leki przeciwplytkowe

Może dochodzić do interakcji farmakodynamicznych między paroksetyną a niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi/kwasem acetylosalicylowym. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i NLPZ/kwasu acetylosalicylowego może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4). Ostrożność zalecana jest u pacjentów stosujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami wpływającymi na czynność płytek krwi lub zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. atypowe neuroleptyki, takie jak klozapina, fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, NLPZ, inhibitory COX-2), jak również u pacjentów z zaburzeniami krwawienia w wywiadzie lub stanami, które predysponują do wystąpienia krwawienia.

Prawastatyna

W badaniach zaobserwowano interakcję pomiędzy paroksetyną i prawastatyną sugerującą, że jednoczesne podawanie paroksetyny i prawastatyny może prowadzić do wzrostu stężenia glukozy we krwi. U pacjentów z cukrzycą przyjmujących zarówno paroksetynę i prawastatynę może być wymagane dostosowanie dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych i/lub insuliny (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują zwiększenie ryzyka wystąpienia wad wrodzonych, szczególnie układu sercowo-naczyniowego (np. ubytków przegrody międzykomorowej i międzyprzedsionkowej) związanych ze stosowaniem paroksetyny w pierwszym trymestrze ciąży. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą wrodzoną układu krążenia przez matkę przyjmującą paroksetynę jest mniejsze niż 2/100 w porównaniu z przewidywaną częstością występowania tego typu wad wynoszącą około 1/100 w całej populacji.

Paroksetynę można stosować w ciąży tylko wtedy, kiedy istnieją ściśle wskazania do jej stosowania. Lekarz przepisujący lek musi rozważyć możliwość zastosowania alternatywnego leczenia u kobiet planujących ciążę i kobiet, które zaszyły w ciążę podczas leczenia paroksetyną. Należy unikać nagłego przerywania leczenia paroksetyną podczas ciąży (patrz „Objawy obserwowane podczas odstawiania paroksetyny”, punkt 4.2).

Należy obserwować noworodki, których matki przyjmowały paroksetynę 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, niestałość temperatury ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipotonia, hipertonia, hiperrefleksja, drżenie, zdenerwowanie, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności ze snem. Powyższe objawy mogą być zarówno spowodowane działaniem serotoninerгіcznym, jak i odstawieniem leku. W większości przypadków powikłania rozpoczynały się bezpośrednio albo wkrótce (<24 godzin) po porodzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie leków z grupy SSRI w ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. *Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn*, PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż. W ogólnej populacji występuje od 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

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

Karmienie piersią

Mała ilość paroksetyny jest wydzielana do mleka kobiecego. W opublikowanych badaniach stężenie paroksetyny w surowicy niemowląt karmionych piersią było niewykrywalne (<2 ng/ml) lub bardzo małe (<4 ng/ml). U tych niemowląt nie obserwowano objawów działania leku. Ponieważ nie przewiduje się wpływu na dziecko, można rozważyć karmienie piersią.

Płodność

Badania kliniczne na zwierzętach wykazały, że paroksetyna może wpływać na jakość spermy (patrz punkt 5.3). Wyniki badań *in vitro* ludzkiego materiału genetycznego mogą sugerować pewien wpływ na jakość spermy, jednak w oparciu o doniesienia o działaniach niepożądanych u ludzi, w przypadku niektórych leków z grupy SSRI (w tym paroksetyny) wydaje się, że efekt ten może być przemijający. Do tej pory nie obserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Doświadczenie kliniczne wykazało, że w czasie leczenia paroksetyną nie występuje zaburzenie procesów poznawczych ani czynności psychoruchowych. Mimo to, podobnie jak w przypadku wszystkich leków wpływających na czynności psychiczne, pacjenci zażywający paroksetynę powinni zachować ostrożność w trakcie kierowania pojazdami i obsługi urządzeń mechanicznych. Chociaż paroksetyna nie zwiększa wywołanych przez alkohol zaburzeń sprawności umysłowej i motorycznej, to jednoczesne stosowanie paroksetyny i alkoholu nie jest zalecane.

4.8 Działania niepożądane

Nasilenie i częstość występowania 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. Częstość występowania określono w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

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

Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Bardzo rzadko: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: ciężkie i potencjalnie śmiertelne reakcje alergiczne (w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy).

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone Secretion*, SIADH).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: wzrost poziomu cholesterolu, zmniejszenie apetytu.

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

Rzadko: hiponatremia.

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

Zaburzenia psychiczne

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

Niezbyt często: splątanie, omamy.

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

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

*Podczas leczenia paroksetyną lub we wczesnym okresie po przerwaniu leczenia donoszono o przypadkach wyobrażeń i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

**Przypadki agresji odnotowano podczas stosowania po wprowadzeniu produktów 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 mogą obejmować: pobudzenie, splątanie, pocenie się, omamy, hiperrefleksję, mioklonie, dreszcze, tachykardię i drżenie).

Objawy pozapiramidowe obejmujące dystonie ustno-twarzowe zgłaszali niekiedy pacjenci ze współistniejącymi chorobami narządu ruchu lub pacjenci, 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

Częstość nieznana: szумы uszne.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia zatokowa.

Rzadko: bradykardia.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: przemijające zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, hipotonia ortostatyczna.

Przemijające zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi zgłaszano po leczeniu paroksetyną, zazwyczaj u pacjentów z wcześniej istniejącym nadciśnieniem lub lękiem.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ziewanie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.

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

Bardzo rzadko: krwawienia z przewodu pokarmowego.

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 zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Po wprowadzeniu leku do obrotu doniesienia o zaburzeniach czynności wątroby (takich jak zapalenie wątroby, czasami związane z żółtaczką i (lub) niewydolnością wątroby) otrzymano bardzo rzadko. W przypadku długotrwałego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć odstawienie paroksetyny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pocenie się.

Niezbyt często: wysypka, świąd.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: ból stawów, ból mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zaburzenia czynności płciowych.

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

Bardzo rzadko: priapizm.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko: obrzęki obwodowe.

Efekt klasy

Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). Nie jest znany mechanizm prowadzący do tego ryzyka.

Objawy obserwowane podczas odstawiania paroksetyny

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

Niezbyt często: pobudzenie, nudności, drżenie, stany splątania, pocenie się, chwiejność emocjonalna, zaburzenia wzroku, palpacje, biegunka, drażliwość.

Przerwanie leczenia paroksetyną (zwłaszcza nagłe) zwykle prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Zgłaszane były zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, uczucie przechodzenia prądu, szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia senne), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, stany splątania, pocenie się, ból głowy, biegunka, palpacje, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia wzroku.

Zwykle 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 poprzez zmniejszanie dawek (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

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

Obserwowano następujące objawy niepożądane:

Nasilenie 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 u młodzieży z epizodem depresyjnym. Zwiększona wrogość występowała zwłaszcza wśród dzieci z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi, szczególnie wśród młodszych dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Dodatkowe obserwowane objawy to: zmniejszenie apetytu, drżenie, pocenie się, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość i wahania nastroju), działania niepożądane związane z krwawieniem głównie w obrębie skóry i błon śluzowych.

Zdarzenia obserwowane po odstawieniu/zmniejszeniu dawki paroksetyny: chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość, wahania nastroju, samookaleczenia, myśli samobójcze i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy, nudności i ból brzucha (patrz punkt 4.4).

Aby uzyskać więcej informacji na temat pediatrycznych badań klinicznych, 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dostępne dane dotyczące przedawkowania świadczą o szerokim marginesie bezpieczeństwa paroksetyny.

W wyniku przedawkowania paroksetyny, oprócz objawów opisanych w punkcie 4.8. Działania niepożądane, stwierdzano: gorączkę, i mimowolne skurcze mięśni. Objawy przedawkowania po zażyciu do 2000 mg paroksetyny ustępowały bez poważnych następstw. Śpiączka i zmiany w EKG występowały rzadko, a zgony opisywane były bardzo rzadko i zwykle wówczas, gdy paroksetyna przyjęta była jednocześnie z innymi lekami psychotropowymi, z alkoholem lub bez alkoholu.

Leczenie

Nie jest znana swoista odtrutka.

W przypadku przedawkowania należy prowadzić leczenie zgodne z ogólnie przyjętymi zasadami postępowania po przedawkowaniu innych leków przeciwdepresyjnych.

Jeżeli jest to możliwe, należy rozważyć podanie 20 do 30 g węgla aktywnego w ciągu kilku godzin po przedawkowaniu leku, w celu zmniejszenia wchłaniania paroksetyny. Wskazane jest stosowanie leczenia podtrzymującego z wnikliwą obserwacją pacjenta i monitorowaniem podstawowych czynności życiowych.

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 selektywnie działającym inhibitorem wychwyty zwrotnego 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotoniny). Uważa się, że przeciwdepresyjne działanie paroksetyny oraz skuteczność w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego, fobii społecznej, zaburzenia lękowego uogólnionego, zaburzenia stresowego pourazowego oraz zaburzenia lękowego z napadami lęku jest związane z wybiórczym hamowaniem wychwyty zwrotnego serotoniny w neuronach mózgu. Pod względem budowy chemicznej paroksetyna nie należy do grupy trójpierścieniowych, czteropierścieniowych oraz innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych.

Paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do receptorów cholinergicznym typu muskarynowego, a badania na zwierzętach wykazały jej słabe właściwości przeciwocholinergiczne.

Zgodnie z wybiórczym działaniem, badania *in vitro* wykazały, że w odróżnieniu od trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do receptorów: adrenergicznych alfa-1, alfa-2 i beta, dopaminergicznym (D2), serotoninergicznym

5-HT₁, 5-HT₂ i histaminergicznych (H₁). Ten brak interakcji z receptorami postsynaptycznymi *in vitro* potwierdziły badania *in vivo*, które wykazały, że paroksetyna nie wpływa hamująco na ośrodkowy układ nerwowy i nie ma właściwości hipotensyjnych.

Działanie farmakodynamiczne

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

Badania dotyczące zachowania i EEG wykazują, że paroksetyna w dawkach większych od wymaganych do zahamowania wychwytu zwrotnego serotoniny ma słabe działanie aktywujące. Własności 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 mających znaczenie kliniczne zmian ciśnienia krwi, czynności serca i EKG.

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

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

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

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

Analiza samobójstw u dorosłych

Analiza dotycząca paroksetyny w badaniach kontrolowanych placebo u dorosłych z zaburzeniami psychicznymi, wykazała większą częstość zachowań samobójczych u młodych osób dorosłych (w wieku 18-24 lat) leczonych paroksetyną niż placebo (2,19% vs 0,92%). W starszych grupach wiekowych nie obserwowano takiego wzrostu. U osób dorosłych z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (wszystkie grupy wiekowe) nastąpił wzrost częstości zachowań samobójczych u pacjentów leczonych paroksetyną w porównaniu z placebo (0,32% vs 0,05%); wszystkimi zdarzeniami były próby samobójcze. Jednak większość z tych prób (8 do 11) dotyczyła młodych osób dorosłych stosujących paroksetynę (patrz punkt 4.4).

Reakcja na dawkę

W badaniach z zastosowaniem stałej dawki leku krzywa odpowiedzi na dawkę była płaska, co nie sugeruje większej skuteczności podczas stosowania dawek większych niż zalecane. Jednakże, istnieją pewne dane kliniczne wskazujące, że zwiększenie dawki może być korzystne dla niektórych pacjentów.

Skuteczność długoterminowa

Długoterminową 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 (20-40 mg na dobę) w porównaniu do 28% pacjentów przyjmujących placebo.

Długoterminową skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego obserwowano w trzech 24 tygodniowych badaniach dotyczących leczenia podtrzymującego i zapobiegania nawrotom. W jednym z trzech badań osiągnięto znaczne różnice w liczbie nawrotów po paroksetynie (38%) w porównaniu do placebo (59%).

Długoterminową skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami lęku wykazano w trwającym 24 tygodnie badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego i zapobiegania nawrotom. Nawroty wystąpiły u 5% pacjentów przyjmujących paroksetynę (10-40 mg na dobę) w porównaniu do 30% pacjentów przyjmujących placebo. Wyniki zostały poparte przez trwające 36 tygodni badanie dotyczące leczenia podtrzymującego.

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

Zdarzenia niepożądane z badań klinicznych u dzieci

W krótkotrwałych (trwających do 10-12 tygodni) badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży przyjmujących paroksetynę obserwowano z częstością co najmniej 2% i występujące co najmniej dwa razy częściej niż w grupie placebo następujące zdarzenia niepożądane: nasilenie zachowań związanych z samobójstwem (w tym próby samobójcze i myśli samobójcze), samookaleczenia i nasilenie wrogości. Myśli samobójcze i próby samobójcze obserwowano głównie w badaniach klinicznych u młodzieży z dużą depresją. Nasilenie wrogości występowało szczególnie u dzieci z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi, a zwłaszcza u młodszych dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dodatkowe zdarzenia występujące częściej w grupach paroksetyny niż w grupach placebo: zmniejszenie łaknienia, drżenie, pocenie się, hiperkinezy, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płacz i zmiany nastroju).

W badaniach, w których stopniowo zmieniano dawkę leku, następujące objawy zgłaszano w fazie stopniowego zmniejszania dawki albo po zakończeniu podawania paroksetyny (z częstością co najmniej 2% i co najmniej dwa razy większą w porównaniu do grup placebo): chwiejność emocjonalna (w tym płacz, zmiany nastroju, samookaleczanie, myśli samobójcze i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy, nudności i bóle brzucha (patrz punkt 4.4).

W pięciu równoległych grupach w okresie od ośmiu tygodni do ośmiu miesięcy badań, u pacjentów leczonych paroksetyną obserwowano działania niepożądane związane z krwawieniem głównie w obrębie skóry i błon śluzowych, występujące z częstością 1,74% w porównaniu do 0,74% w grupie otrzymującej placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Paroksetyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym i podlega efektowi 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 klirens osoczowy występuje przy zwiększającym się nasyceniu organizmu lekiem, po zastosowaniu większych pojedynczych dawek lub po podaniu wielokrotnym. Powoduje to nieproporcjonalne zwiększenie stężenia 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 osiąga się po około 7 - 14 dniach od rozpoczęcia leczenia. Farmakokinetyka leku nie zmienia się podczas długotrwałego stosowania.

Dystrybucja

Paroksetyna jest w znacznym stopniu rozprowadzana do tkanek, a obliczenia farmakokinetyczne wskazują, że tylko 1% paroksetyny znajduje się w osoczu.

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

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

Metabolizm

Główne metabolity paroksetyny są polarne 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, aby przyczyniały się one do terapeutycznego działania paroksetyny.

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

Eliminacja

64% dawki paroksetyny jest wydalane z moczem w postaci metabolitów, mniej niż 2% w postaci niezmienniczej. Około 36% dawki jest wydalane z kałem, prawdopodobnie za pośrednictwem żółci (w postaci niezmienniczej mniej niż 1% dawki). Jak stąd wynika, 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 paroksetyny w fazie eliminacji jest zmienny, ale najczęściej wynosi około 1 doby.

Specjalne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku i osoby z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

U osób w podeszłym wieku i osób z ciężką niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby występuje zwiększone stężenie 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 na szczurach albinosach wykazały, że szlak metaboliczny paroksetyny jest podobny do opisywanego u ludzi. Jak oczekiwano w przypadku amin lipofilnych, w tym trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, u szczurów wykryto fosfolipidozę. Fosfolipidozy nie obserwowano w badaniach u naczelnych, trwających do jednego roku, z zastosowaniem dawek 6 razy większych niż dawki z zalecanego zakresu terapeutycznego.

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

Genotoksyczność: Nie obserwowano genotoksyczności w szeregu badań *in vitro* i *in vivo*.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów wykazały, że paroksetyna wpływa na płodność u obu płci poprzez zmniejszenie współczynników płodności i ciąży. U szczurów obserwowano zwiększoną śmiertelność młodych i opóźnienie kostnienia. Drugie z wymienionych działań było prawdopodobnie związane z toksycznym działaniem na matkę i nie jest uznane za wynik bezpośredniego wpływu na płód lub noworodka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Wapnia wodorofosforan dwuwodny (E 341)
Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E 551)
Magnezu stearynian (E 470b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Dostępne są opakowania zawierające 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 120, 180 lub 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

tel: (+4822) 679-51-35

faks: (+4822) 678-92-87

e-mail: vipharm@vipharm.com.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12829

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.2019