

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paxtin 20, 20 mg, tabletki powlekane

Paxtin 40, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Paxtin 20

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg paroksetyny (*Paroxetinum*) w postaci paroksetyny chlorowodoru.

Paxtin 40

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg paroksetyny (*Paroxetinum*) w postaci paroksetyny chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Paxtin 20

Biała, okrągła, dwudzielną tabletki z wrażliwym na nacisk rowkiem ułatwiającym przełamywanie, oznaczona symbolem PX 20.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Paxtin 40

Biała, okrągła, czterodzielną tabletki z wrażliwym na nacisk rowkiem ułatwiającym przełamywanie, oznaczona symbolem PX 40.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- epizodu dużej 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

EPIZOD DUŻEJ DEPRESJI

Zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Poprawa stanu zdrowia pacjenta rozpoczyna się przeważnie po jednym tygodniu, ale widoczna staje się od drugiego tygodnia leczenia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, dawkowanie należy weryfikować

i w razie konieczności dostosować do potrzeb klinicznych w ciągu 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie modyfikować w zależności od wyników leczenia.

U niektórych pacjentów, u których reakcja na dawkę 20 mg jest niewystarczająca, dawkę leku można stopniowo zwiększać o 10 mg w zależności od reakcji pacjenta, do maksymalnej dawki 50 mg na dobę.

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

ZABURZENIE OBSESYJNO-KOMPULSYJNE

Zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od dawki 20 mg na dobę. Dawkę tę można zwiększać stopniowo o 10 mg do dawki zalecanej. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę. Pacjenci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym powinni być leczeni dostatecznie długo, aby zapewnić ustąpienie objawów. Leczenie 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, aż do dawki zalecanej. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki początkowej w celu zredukowania do minimum ryzyka zaostrzenia objawów lęku napadowego, które, jak się ogólnie uznaje, występuje na początku leczenia. Jeżeli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

Pacjenci z zaburzeniem lękowym z napadami lęku powinni być leczeni dostatecznie długo, aby zapewnić ustąpienie objawów. Leczenie 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 odpowiedź jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie należy oceniać regularnie (patrz punkt 5.1).

ZABURZENIE LĘKOWE UOGÓLNIONE

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

ZABURZENIE STRESOWE POURAZOWE

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

UWAGI OGÓLNE

OBJAWY OBSERWOWANE PODCZAS ODSTAWIANIA PAROKSETYNY

Należy unikać nagłego przerywania leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8). W badaniach klinicznych stosowano schemat stopniowego odstawiania leku, w którym zmniejszano dobową dawkę paroksetyny co tydzień o 10 mg. Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub przerywaniu leczenia wystąpią objawy, które nie są tolerowane przez pacjenta, należy rozważyć powrót do poprzednio stosowanej dawki, a następnie kontynuować bardziej stopniowe zmniejszanie dawki.

Szczególne grupy pacjentów

• Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku stężenie paroksetyny w osoczu jest zwiększone, ale jego zakres pokrywa się z przedziałem stężeń obserwowanym u osób młodszych. Leczenie należy rozpoczynać od dawki początkowej zalecanej u dorosłych. U niektórych pacjentów korzystne może być zwiększenie dawki, ale maksymalna dawka nie powinna przekraczać 40 mg na dobę.

• Dzieci i młodzież (w wieku od 7 do 17 lat)

Paroksetyny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży, gdyż jak wykazano w kontrolowanych badaniach klinicznych, leczenie paroksetyną wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zachowań samobójczych i wrogości. Ponadto badania te nie dowiodły dostatecznie skuteczności leku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

• Dzieci w wieku poniżej 7 lat

Nie badano stosowania paroksetyny u dzieci w wieku poniżej 7 lat. Paroksetyny nie należy stosować u pacjentów z tej grupy wiekowej do czasu ustalenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

• Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub u pacjentów z niewydolnością wątroby stwierdza się zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu. Z tego powodu dawkowanie powinno być ograniczone do dolnego zakresu dawek.

Sposób podawania

Zaleca się, aby paroksetyna była podawana jeden raz na dobę, rano, w trakcie posiłku. Tabletki należy połykać bez rozgryzania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie paroksetyny w skojarzeniu z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane.
W wyjątkowych wypadkach paroksetynę można stosować w skojarzeniu z linezolidem (antybiotyk, który jest odwracalnym niewybiórczym IMAO) pod warunkiem, że możliwa jest ścisła obserwacja pacjenta pod kątem objawów zespołu serotoninowego i kontrolowanie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Leczenie paroksetyną można rozpocząć:

- po 2 tygodniach od zakończenia stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO lub
- co najmniej po 24 godzinach od zakończenia stosowania odwracalnego inhibitora MAO (np. moklobemidu, linezolidu, chlorku metylotioninowego [błękitu metylenowego – barwnika stosowanego w przedoperacyjnej wizualizacji tkanek, który jest odwracalnym niewybiórczym IMAO]).

Co najmniej 1 tydzień powinien upłynąć od przerywania leczenia paroksetyną do rozpoczęcia leczenia którymkolwiek inhibitorem MAO.

- Paroksetyny nie należy stosować jednocześnie z tiorydazyną, gdyż, podobnie jak inne leki hamujące aktywność enzymu wątrobowego CYP2D6 układu cytochromu P450, paroksetyna może zwiększać stężenie tiorydazyny w osoczu (patrz punkt 4.5). Podanie samej tiorydazyny może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i związanych z tym ciężkich komorowych zaburzeń rytmu, takich jak *torsade de pointes* oraz do nagłego zgonu.
- Paroksetyny nie należy stosować w skojarzeniu z pimozydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie paroksetyną należy ostrożnie rozpoczynać dwa tygodnie po zakończeniu leczenia nieodwracalnymi IMAO lub 24 godziny po zakończeniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO. Dawkę paroksetyny należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie

(patrz punkty 4.3 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Paroksetyny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży otrzymujących leki przeciwdepresyjne niż otrzymujących placebo.

Jeśli na podstawie istniejącej potrzeby klinicznej podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany, czy nie występują u niego objawy samobójcze. Ponadto brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku u dzieci i młodzieży oraz jego wpływu na wzrastanie, dojrzewanie, rozwój poznawczy i behawioralny.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej 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 zdarzeń związanych z samobójstwem. 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 wykazujący przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi 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 także punkt 5.1.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, pojawienie się zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie paroksetyny związane jest z wystąpieniem aktyzji, która charakteryzuje się poczuciem wewnętrznego niepokoju i pobudzenia psychoruchowego, np. w postaci niemożności spokojnego siedzenia lub stania, zazwyczaj związanego z subiektywnym odczuciem cierpienia. Objawy te najczęściej występują w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia. Zwiększenie dawki u pacjentów z objawami aktyzji może być szkodliwe.

Zespół serotoninowy/złośliwy zespół neuroleptyczny

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych paroksetyną, szczególnie stosowaną w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym i (lub) neuroleptykami, może rozwinąć się zespół serotoninowy lub zbliżony do złośliwego zespołu neuroleptycznego. Ponieważ zespoły te mogą prowadzić do stanów zagrażających życiu (charakterystyczny zestaw objawów to hipertermia, sztywność mięśni, drgawki miokloniczne, zaburzenia wegetatywne z możliwością szybkich zmian w zakresie czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, w tym splątanie, drażliwość, skrajne pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączka) należy przerwać leczenie paroksetyną i rozpocząć objawowe leczenie wspomagające. Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego paroksetyny nie należy stosować w leczeniu skojarzonym z prekursorami serotoniny (takimi jak L-tryptofan, oksytryptan), patrz punkty 4.3 i 4.5.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty 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.

Mania

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, paroksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią w wywiadzie. Paroksetynę należy odstawić u każdego pacjenta, u którego rozpoczyna się faza maniakalna.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

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

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) może zaburzać kontrolę stężenia glukozy we krwi. Dawkowanie insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych może wymagać dostosowania. Ponadto badania wskazują, że jednoczesne stosowanie paroksetyny i prawastatyny może spowodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

Padaczka

Paroksetynę, podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, należy stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką.

Napady drgawkowe

U pacjentów leczonych paroksetyną częstość napadów drgawkowych jest mniejsza niż 0,1%. Produkt leczniczy należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpił napad drgawkowy.

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenie kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania paroksetyny i leczenia elektrowstrząsami jest niewielkie.

Jaskra

Paroksetyna, podobnie jak inne leki z grupy SSRI, może spowodować rozszerzenie źrenic i powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem lub jaskrą w wywiadzie.

Zaburzenia serca

U pacjentów z zaburzeniami serca należy zachować zwykłe środki ostrożności.

Hiponatremia

Rzadko opisywano hiponatremię, głównie u osób w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność również u pacjentów z ryzykiem hiponatremii, np. z powodu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych i marskości wątroby. Hiponatremia zazwyczaj ustępuje po odstawieniu paroksetyny.

Krwawienia

Podczas stosowania leków z grupy SSRI opisywano nieprawidłowe krwawienia w obrębie skóry, takie jak wybroczyny i plamica. Opisywano również inne krwawienia, np. z przewodu pokarmowego i z dróg rodnych. W podeszłym wieku ryzyko krwawienia z przyczyn niezwiązanych z miaszczkowaniem może być zwiększone.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi o znanym wpływie na czynność płytek krwi lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia (np. atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak kłozapina, fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków

przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory COX-2), jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie lub stanami, które predysponują do wystąpienia krwawienia (patrz punkt 4.8).

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

Interakcja z tamoksyfemem

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

Objawy obserwowane podczas odstawiania paroksetyny

Po przerwaniu leczenia, zwłaszcza nagłym, często występują objawy z odstawienia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane związane z przerywaniem leczenia występowały u 30% pacjentów leczonych paroksetyną w porównaniu z 20% pacjentów otrzymujących placebo. Występowanie objawów odstawienia nie oznacza, że lek uzależnia psychicznie lub fizycznie. Ryzyko objawów z odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia, stosowanej dawki i szybkości jej zmniejszania.

Zgłaszano zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, uczucie porażenia prądem i szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia sennego), pobudzenie lub niepokój, nudności, drżenie mięśniowe, spłatanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni odstawiania leku, ale istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez nieuwagę pominęli dawkę leku. Objawy te przeważnie ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u części osób mogą utrzymywać się dłużej (2 do 3 miesięcy lub dłużej). Dlatego podczas odstawiania paroksetyny zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Paxtin zawiera sól

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki serotoninerгіczne

Podobnie jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, jednoczesne stosowanie paroksetyny i leków serotoninerгіcznych może prowadzić do wystąpienia objawów związanych z działaniem serotoniny (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4). Zaleca się ostrożność i ścisłą obserwację kliniczną podczas jednoczesnego stosowania paroksetyny i leków serotoninerгіcznych (takich jak L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, chlorek metylotioninowy (błękit metylenowy), SSRI, lit, petydyna, buprenorfina i produkty zawierające ziele dziurawca – *Hypericum perforatum*).

Ostrożność zaleca się również podczas stosowania fentanylu w znieczuleniu ogólnym lub w leczeniu przewlekłego bólu. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i inhibitorów MAO jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Pimozyd

W badaniu, w którym stosowano paroksetynę w dawce 60 mg w skojarzeniu z pimozydem w jednorazowej małej dawce 2 mg, wykazano średnio 2,5-krotne zwiększenie stężenia pimozydu. Działanie to można wyjaśnić znaną zdolnością paroksetyny do hamowania aktywności izoenzymu CYP2D6. Jednoczesne stosowanie pimozydu i paroksetyny jest przeciwwskazane ze względu na wąski przedział terapeutyczny pimozydu i jego znany wpływ na wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.3).

Enzymy metabolizujące leki

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

Jeśli paroksetyna ma być podawana w skojarzeniu ze lekiem o znanym działaniu hamującym aktywność enzymów metabolizujących lek, należy pamiętać, aby zalecane dawki paroksetyny mieściły się w dolnym zakresie dawkowania.

Nie jest konieczne dostosowanie początkowej dawki leku, jeśli ma on być podawany jednocześnie z lekami o znanym działaniu indukującym enzymy metabolizujące lek (np. karbamazepiną, ryfampicyną, fenobarbitem, fenytoiną) lub z fosamprenawirem z rytonawirem. Wszelkie zmiany dawki paroksetyny (po rozpoczęciu stosowania induktora enzymu lub po jego odstawieniu) należy przeprowadzać na podstawie oceny działania klinicznego (tolerancji i skuteczności).

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

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

Fosamprenawir z rytonawirem

Jednoczesne podawanie przez 10 dni fosamprenawiru i rytonawiru w dawce 700 i 100 mg dwa razy na dobę z paroksetyną w dawce dobowej 20 mg zdrowym ochotnikom znacząco (o około 55%) zmniejszało stężenie paroksetyny w osoczu. Stężenie w osoczu fosamprenawiru i rytonawiru podczas jednoczesnego stosowania z paroksetyną było zbliżone do wartości odniesieniowych z innych badań, co wskazuje na brak istotnego wpływu paroksetyny na metabolizm tych leków. Brak dostępnych danych dotyczących długotrwałego (dłuższego niż 10 dni) skojarzonego stosowania paroksetyny z fosamprenawirem i rytonawirem.

Procyklidyna

Codziennie podawanie paroksetyny znacząco zwiększa stężenie procyklidyny w osoczu. W razie stwierdzenia objawów przeciwholinergiczych, dawkę procyklidyny należy zmniejszyć.

Leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu

Wydaje się, że u pacjentów z padaczką jednoczesne podawanie paroksetyny nie wpływa na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków przeciwpadaczkowych.

Hamowanie CYP2D6 przez paroksetynę

Podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, w tym inne SSRI, paroksetyna hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 wątrobowego cytochromu P450. Może to powodować zwiększenie stężenia w osoczu innych jednocześnie podawanych leków metabolizowanych przez ten enzym. Dotyczy to niektórych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (np. klomipraminy, nortryptyliny i dezypraminy), neuroleptyków pochodnych fenotiazyny (np. perfenazyny i tiorydazyny, patrz punkt 4.3), rysperydonu, atomoksetyny, niektórych leków przeciwarrytmicznych z grupy Ic (np. propafenonu i flekainidu) oraz metoprololu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania paroksetyny i metoprololu podawanego w niewydolności serca ze względu na jego wąski przedział terapeutyczny w tym wskazaniu.

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

Alkohol

Podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, pacjentowi należy doradzić unikanie spożywania alkoholu podczas przyjmowania paroksetyny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Może wystąpić interakcja farmakodynamiczna między paroksetyną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Jednoczesne stosowanie tych leków może prowadzić do zwiększenia działania przeciwzakrzepowego i ryzyka krwawienia. Z tego względu paroksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.4).

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

Może wystąpić interakcja farmakodynamiczna między paroksetyną a niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub kwasem acetylosalicylowym. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i tych leków może zwiększać ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.4).

Zaleca się ostrożność u pacjentów przyjmujących SSRI jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi o znanym wpływie na czynność płytek krwi lub zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, takimi jak kłozapina, fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, NLPZ, inhibitory COX-2), jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie lub stanami, które predysponują do wystąpienia krwawienia.

Prawastatyna

W badaniach zaobserwowano interakcję między paroksetyną a prawastatyną, wskazującą na możliwość zwiększenia stężenia glukozy we krwi wskutek jednoczesnego stosowania obu leków. U pacjentów z cukrzycą otrzymujących zarówno paroksetynę, jak 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

Pewne badania epidemiologiczne sugerują zwiększenie ryzyka wrodzonych wad, zwłaszcza w obrębie układu sercowo-naczyniowego (np. defektów przegrody komorowej i przedsionkowej), związanych ze stosowaniem paroksetyny w pierwszym trymestrze ciąży. Mechanizm tych zmian nie jest znany. Dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą układu sercowo-naczyniowego przez matkę przyjmującą paroksetynę wynosi mniej niż 2/100 w porównaniu do spodziewanego współczynnika dla wystąpienia takich wad w ogólnej populacji, który wynosi 1/100.

Paroksetynę można stosować w ciąży jedynie w przypadku ścisłych wskazań. Lekarz przepisujący lek kobietom w ciąży lub planującym ciążę musi rozważyć możliwość zastosowania alternatywnego leczenia.

Należy unikać nagłego przerywania leczenia w okresie ciąży (patrz punkt 4.2).

Należy obserwować stan noworodków, których matki przyjmowały paroksetynę w późnym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze.

U noworodków, których matki przyjmowały paroksetynę w późnym okresie ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: niewydolność oddechowa, sinica, bezdech, napady drgawkowe, niestabilność temperatury ciała, trudności w ssaniu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone lub osłabione napięcie mięśniowe, wzmożenie odruchów, drżenie mięśniowe, niepokój ruchowy, drażliwość, ospałość, nieustanny płacz, senność i problemy ze snem. Objawy te mogą być spowodowane działaniem serotonergicznym lub odstawieniem leku. W większości wypadków powikłania występują bezpośrednio lub wkrótce po porodzie (do 24 godzin).

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie SSRI w czasie ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększyć ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN). Obserwowane ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż, podczas gdy w ogólnej populacji PPHN występuje w 1 lub 2 przypadkach na 1000 ciąż.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ paroksetyny na reprodukcję, ale nie wskazywały na jej bezpośrednie szkodliwe działanie na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, a także przebieg

porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Karmienie piersią

Mała ilość paroksetyny przenika do mleka kobiecego. W opublikowanych badaniach stężenia paroksetyny w surowicy niemowląt karmionych piersią były niewykrywalne (<2 ng/ml) lub bardzo małe (<4 ng/ml), nie obserwowano też oznak działania leku. Ponieważ działania takie nie są przewidywane, można rozważyć karmienie piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że paroksetyna może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Badania *in vitro* z zastosowaniem materiału ludzkiego mogą wskazywać na pewien wpływ na jakość nasienia, ale z opisów przypadków zastosowania niektórych leków z grupy SSRI (w tym paroksetyny) u ludzi wynika, że działanie to jest odwracalne. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paroksetyna nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Doświadczenie kliniczne wykazało, że leczenie paroksetyną nie zmniejsza sprawności intelektualnej i psychoruchowej. Jednak podobnie jak w przypadku wszystkich leków psychoaktywnych, pacjentów należy ostrzec o możliwości wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Wprawdzie paroksetyna nie nasila upośledzenia sprawności umysłowej i motorycznej spowodowanego przez alkohol, ale odradza się spożywanie alkoholu podczas leczenia paroksetyną.

4.8 Działania niepożądane

Nasilenie i częstość występowania niektórych z wymienionych poniżej działań niepożądanych może zmniejszać się w trakcie leczenia i na ogół nie prowadzą one do przerwania terapii. Działania niepożądane zostały uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości określono 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Bardzo rzadko: trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje alergiczne, które mogą prowadzić do zgonu (w tym reakcje rzekomoanafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy)

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH*)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie stężenia cholesterolu, zmniejszenie apetytu

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

Rzadko: hiponatremia

Hiponatremię obserwowano przeważnie u pacjentów w podeszłym wieku i czasami związana była z zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego.

Zaburzenia psychiczne

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

Niezbyt często: splątanie, omamy

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

Częstość nieznana: myśli samobójcze, zachowania samobójcze, agresja, zgrzytanie zębami

Myśli i zachowania samobójcze notowano podczas leczenia paroksetyną lub w krótkim czasie po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Przypadki agresji notowano po wprowadzeniu paroksetyny 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: akatyzya (patrz punkt 4.4), drgawki, zespół niespokojnych nóg

Bardzo rzadko: zespół serotoninowy (objawami mogą być: pobudzenie, splątanie, pocenie się, omamy, wzmożone odruchy, drgawki miokloniczne, dreszcze, tachykardia i drżenie).

Donoszono o objawach pozapiramidowych, w tym dystoniach ustno-twarzowych, czasami u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami ruchowymi lub u pacjentów, którzy stosowali neuroleptyk.

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie

Niezbyt często: rozszerzenie źrenic (patrz punkt 4.4)

Bardzo rzadko: ostra jaskra

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: szumy uszne

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia zatokowa

Rzadko: bradykardia

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: przemijające zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, niedociśnienie ortostatyczne

Przemijające zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi obserwowane było zazwyczaj u pacjentów z wcześniej istniejącym nadciśnieniem tętniczym lub lękiem.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ziewanie

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

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

Bardzo rzadko: krwawienie z przewodu pokarmowego

Częstość nieznana: mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

Opisywano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Bardzo rzadko w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu otrzymywano doniesienia o zdarzeniach dotyczących wątroby (takich jak zapalenie wątroby, czasami związane z żółtaczką i (lub) niewydolnością wątroby).

W przypadku utrzymywania się zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć odstawienie paroksetyny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pocenie się

Niezbyt często: wysypki skórne, świąd

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zaburzenia funkcji seksualnych

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

Bardzo rzadko: priapizm

Częstość nieznana: krwotok poporodowy*

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: ból stawów, ból mięśni

Badania epidemiologiczne, głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących SSRI i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Mechanizm powstawania takiego ryzyka nie jest znany.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko: obrzęki obwodowe.

Objawy obserwowane podczas odstawiania paroksetyny

Często: zawroty głowy, zaburzenia czucia, zaburzenia snu, niepokój, ból głowy. Niezbyt często: pobudzenie, nudności, drżenie, stan splątania, pocenie się, chwiejność emocjonalna, zaburzenia widzenia, kołatanie serca, biegunka, drażliwość

Przerwanie leczenia paroksetyną, zwłaszcza nagłe, często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Notowano zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i odczucie przypominające wstrząs elektryczny i szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia senne), pobudzenie lub niepokój, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunkę, kołatanie serca, chwiejność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia widzenia.

Ogólnie dolegliwości te są lekkie 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 zmniejszając jego dawkę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych u dzieci i młodzieży

Obserwowano następujące działania niepożądane:

wzmoczenie zachowań związanych z samobójstwem (w tym próby samobójcze i myśli samobójcze), samouszkodzenia i zwiększona wrogość. Myśli i próby samobójcze obserwowano głównie w badaniach klinicznych przeprowadzonych u młodzieży z epizodem dużej depresji. Zwiększona wrogość występowała zwłaszcza u dzieci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, szczególnie w wieku poniżej 12 lat. Dodatkowymi obserwowanymi objawami były: zmniejszenie apetytu, drżenie, pocenie się, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość, wahania nastroju),

działania niepożądane związane z krwawieniem, głównie w obrębie skóry i błon śluzowych. Zdarzeniami obserwowanymi po odstawieniu leku/podczas fazy zmniejszania dawki paroksetyny były: chwiejność emocjonalna (w tym: płaczliwość, wahania nastroju, samouszkodzenia, myśli i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy, nudności i bóle brzucha (patrz punkt 4.4). Dalsze informacje o badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży, patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Dostępne dane świadczą o szerokim marginesie bezpieczeństwa paroksetyny.

Doświadczenie dotyczące przedawkowania paroksetyny wskazuje, że oprócz objawów opisanych w punkcie 4.8 występuje: gorączka i mimowolne skurcze mięśni. Pacjenci z reguły powracali do zdrowia bez poważnych następstw, nawet po zażyciu dawek do 2000 mg paroksetyny. Śpiączka lub zmiany w EKG występowały rzadko, a bardzo rzadko kończyły się zgonem i zwykle wówczas, gdy paroksetynę przyjęto jednocześnie z innymi psychotropowymi produktami leczniczymi, z alkoholem lub bez alkoholu.

Leczenie

Nie jest znana swoista odtrutka.

Należy wdrożyć ogólnie przyjęte zasady postępowania po przedawkowaniu dowolnego leku przeciwdepresyjnego. Jeśli to możliwe, w ciągu kilku godzin od przedawkowania należy rozważyć podanie 20 do 30 g węgla aktywnego w celu ograniczenia wchłaniania paroksetyny. Zaleca się leczenie podtrzymujące, częste monitorowanie podstawowych czynności życiowych oraz uważną obserwację pacjenta. Zastosowane leczenie należy dostosować do obrazu klinicznego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.

Kod ATC: N06AB05

Mechanizm działania

Paroksetyna jest silnym i wybiórczym inhibitorem wychwytu zwrotnego 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotoniny). Uważa się, że jej działanie przeciwdepresyjne i skuteczność w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, fobii społecznej, zaburzenia lękowego uogólnionego, zespołu stresu pourazowego i lęku napadowego jest związane z wybiórczym hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny w neuronach mózgu.

Paroksetyna pod względem budowy chemicznej nie należy do grupy trójpierścieniowych, czteropierścieniowych ani innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych. Ma niewielkie powinowactwo do receptorów cholinergicznym typu muskarynowego, a badania na zwierzętach wykazały jej słabe właściwości przeciwholinergiczne. Badania *in vitro* wykazały, że zgodnie z wybiórczym działaniem i w odróżnieniu od trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do receptorów adrenergicznych alfa-1, alfa-2 i beta, dopaminowych (D2), serotoninowych 5-HT₁, 5-HT₂ i histaminowych (H₁). Brak interakcji *in vitro*

z receptorami postsynaptycznymi potwierdziły badania *in vivo*, które wykazały brak właściwości hamujących ośrodkowy układ nerwowy i właściwości hipotensyjnych paroksetyny.

Właściwości farmakodynamiczne

Paroksetyna nie zaburza funkcji psychomotorycznych i nie nasila hamującego działania etanolu na OUN. Podobnie jak inne selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, paroksetyna wywołuje objawy nadmiernego pobudzenia receptorów serotoninowych u zwierząt uprzednio otrzymujących inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) 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 na zwierzętach wskazują, że paroksetyna jest dobrze tolerowana przez układ krążenia. Produkt podany zdrowym osobom nie powoduje znaczących klinicznych zmian ciśnienia tętniczego krwi, czynności serca i EKG.

Badania wykazują, że w przeciwieństwie do leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyt zwrotny noradrenaliny, paroksetyna ma znacznie mniejszą tendencję do hamowania przeciwnadciśnieniowego działania 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 ryzyka samobójstwa u dorosłych

Ukierunkowana na paroksetynę analiza kontrolowanych placebo badań u dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała większą częstość zachowań samobójczych u młodych dorosłych (w wieku od 18 do 24 lat) leczonych paroksetyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (2,19% vs. 0,92%). W grupie starszej wiekowo nie obserwowano takiego zwiększenia częstości. U dorosłych pacjentów z epizodem dużej depresji (we wszystkich grupach wiekowych) stwierdzono zwiększenie częstości zachowań samobójczych w grupie leczonej paroksetyną w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (0,32% vs. 0,05%). Wszystkie te zdarzenia były próbami samobójczymi. Jednak większość z tych prób u pacjentów leczonych paroksetyną dotyczyła młodych dorosłych (8 spośród 11), patrz punkt 4.4.

Reakcja na dawkę

W badaniach z zastosowaniem stałej dawki krzywa odpowiedzi na dawkę była płaska, co sugeruje, że stosowanie dawek większych niż zalecane nie powoduje większej skuteczności. Istnieją jednak pewne dane kliniczne wskazujące, że zwiększanie dawki może być korzystne dla niektórych pacjentów.

Długotrwała skuteczność

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

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego badano w trzech 24-tygodniowych badaniach dotyczących leczenia podtrzymującego i zapobiegania nawrotom. W jednym z trzech badań osiągnięto znaczne różnice w ilości nawrotów między grupą otrzymującą paroksetynę (38%) a grupą 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 (od 10 do 40 mg na dobę) w porównaniu z 30% pacjentów przyjmujących placebo. Wyniki zostały poparte przez trwające 36 tygodni badanie dotyczące leczenia podtrzymującego.

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

Działania niepożądane notowane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży

W krótkotrwałych (do 10-12 tygodni) badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży obserwowano następujące objawy niepożądane w grupie leczonych paroksetyną (występowały u co najmniej 2% pacjentów i dwa razy częściej niż w grupie placebo): nasilenie zachowań związanych z samobójstwem (w tym próby samobójcze i myśli samobójcze), samouszkodzenia i zwiększona wrogość. Myśli i próby samobójcze obserwowano głównie w badaniach klinicznych przeprowadzonych u młodzieży z epizodem dużej depresji. Zwiększona wrogość występowała zwłaszcza u dzieci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, szczególnie w wieku poniżej 12 lat. Dodatkowymi objawami obserwowanymi częściej w grupie leczonych paroksetyną niż w grupie przyjmującej placebo były: zmniejszenie apetytu, drżenie, pocenie się, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość, wahania nastroju).

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

W trwających od 8 tygodni do 8 miesięcy badaniach w pięciu grupach równoległych zdarzenia związane z krwawieniem, głównie w obrębie skóry i błon śluzowych, obserwowano u 1,74% pacjentów leczonych paroksetyną i u 0,74% pacjentów otrzymujących placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Paroksetyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym i podlega efektowi pierwszego przejścia. Ze względu na efekt pierwszego przejścia ilość paroksetyny dostępna w krążeniu ogólnym 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 dawek pojedynczych lub po podawaniu wielokrotnym. Powoduje to nieproporcjonalne zwiększenie stężenia paroksetyny w osoczu, stąd parametry farmakokinetyczne nie są stałe, a kinetyka leku nie jest liniowa. Jednak nieliniowość jest z reguły nieznaczna i ograniczona do osób, u których stężenie w osoczu po zastosowaniu małych dawek jest małe.

Stężenie leku w stanie stacjonarnym osiągane jest po upływie 7 do 14 dni po rozpoczęciu leczenia produktami o natychmiastowym lub kontrolowanym uwalnianiu. 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 w organizmie znajduje się w osoczu. Około 95% paroksetyny w stężeniach terapeutycznych jest związane z białkami.

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

Metabolizm

Główne metabolity paroksetyny mają strukturę polarną i są skoniugowanymi produktami oksydacji i metylacji, łatwo usuwanymi z organizmu. Wobec ich względnego braku aktywności farmakologicznej jest mało prawdopodobne, aby miały udział w terapeutycznym działaniu paroksetyny.

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

Wydalanie

Wydalanie nerkowe niezmienionej paroksetyny wynosi mniej niż 2% dawki, podczas gdy wydalanie w moczu metabolitów stanowi 64% podanej dawki. Około 36% dawki wydalone jest z kałem (prawdopodobnie z żółcią), z czego niezmieniona paroksetyna stanowi mniej niż 1%. Tym samym

paroksetyna wydalana jest prawie wyłącznie na drodze przemian metabolicznych. Wydalanie metabolitów jest dwufazowe: początkowo jako wynik metabolizmu pierwszego przejścia, a następnie ogólnoustrojowej eliminacji paroksetyny. Okres półtrwania paroksetyny jest zmienny, ale najczęściej wynosi około 1 doby.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

U osób w podeszłym wieku, pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami czynności wątroby występuje zwiększone stężenie paroksetyny w osoczu. Zakres stężeń pokrywa się jednak częściowo z zakresem stężeń u zdrowych dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne przeprowadzono na małpach *Rhesus* i na szczurach albinosach. U obu gatunków szlak metaboliczny paroksetyny był podobny do opisywanego u ludzi. Jak oczekiwano w przypadku amin lipofilnych, w tym trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, u szczurów wykryto fosfolipidozę. Fosfolipidozy nie obserwowano w trwających do jednego roku badaniach u naczelnych z zastosowaniem dawek 6 razy większych od dawek z zakresu terapeutycznego. Rakotwórczość: W dwuletnich badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach paroksetyna nie wykazała działania rakotwórczego. Genotoksyczność: Nie obserwowano genotoksyczności w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów wykazały, że paroksetyna wpływa na płodność u obu płci, zmniejszając wskaźnik płodności i wskaźnik ciążowy. U szczurów obserwowano zwiększoną śmiertelność młodych i opóźnienie kostnienia. Drugie z tych działań było prawdopodobnie związane z toksycznym działaniem na matkę i nie jest uznane za bezpośredni wpływ na płód lub noworodka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna PH 101
Celuloza mikrokrystaliczna PH 102
Kopowidon K28
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 5cps
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister z folii PVC/Aluminium: 5 lat
Butelka z HDPE: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister z folii PVC/Aluminium: brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

Butelka z HDPE: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku lub w butelkę z HDPE z zakrętką, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań

Paxtin 20: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50x1, 60, 100, 200 i 250 tabletek.

Paxtin 40: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 60, 100, 200 i 250 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Paxtin 20 Pozwolenie nr 10901

Paxtin 40 Pozwolenie nr 10902

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5.10.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3.07.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.11.2025 r.