

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paroxetine Aurobindo, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkowa powlekana zawiera 20 mg paroksetyny (w postaci paroksetyny chlorowodoru półwodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 9,5 mg laktozy bezwodnej w tabletki powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe dwuwypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczoną liczbą „56” z jednej strony oraz literą „C” i z głębokim rowkiem dzielącym z drugiej strony.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- dużego epizodu depresyjnego,
- zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego,
- lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii,
- fobii społecznej,
- zaburzenia lękowego uogólnionego,
- zaburzenia stresowego pourazowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Zaleca się, aby paroksetynę podawać raz na dobę, rano w trakcie posiłku. Tabletkę powlekaną należy połknąć w całości, nie rozgryzając.

Dawkowanie

Duże epizody depresyjne

Zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Na ogół poprawa stanu pacjenta rozpoczyna się po jednym tygodniu, ale może być widoczna dopiero od drugiego tygodnia leczenia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, dawkowanie należy zweryfikować i, jeśli to konieczne, dostosować do potrzeb klinicznych w

ciągu 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, do maksymalnej dawki 50 mg na dobę.

Pacjenci z depresją powinni być leczeni przez dostatecznie długi okres wynoszący co najmniej 6 miesięcy, aby uzyskać pewność, że objawy ustąpiły.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne

Zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Pacjenci powinni rozpocząć 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 reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

Pacjenci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym powinni być leczeni przez dostatecznie długi okres, aby uzyskać pewność, że objawy ustąpiły. Leczenie może trwać kilka miesięcy lub nawet dłużej (patrz punkt 5.1).

Lęk napadowy

Zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Leczenie należy rozpocząć 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 jest zalecane w celu zmniejszenia do minimum ryzyka zaostrzenia objawów lęku napadowego, które – jak ogólnie się uznaje – występuje na początku 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 uzyskać pewność, że objawy ustąpiły. 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 obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długoterminowa terapia powinna być regularnie oceniana (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie lękowe uogólnione

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

Zaburzenie stresowe pourazowe

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

Objawy odstawiennie obserwowane po przerwaniu stosowania paroksetyny

Należy unikać gwałtownego przerywania leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8). W przeprowadzonych badaniach klinicznych stosowano schemat stopniowego odstawiania leku, w którym zmniejszono dobową dawkę paroksetyny w odstępach tygodniowych o 10 mg. W razie wystąpienia objawów odstawiennych po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku można rozważyć wznowienie podawania wcześniejszej stosowanej dawki. Następnie lekarz może

kontynuować zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

Szczególne populacje

Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku obserwuje się zwiększone stężenie paroksetyny w osoczu krwi, ale zakres stężeń pokrywa się z zakresem obserwowanym u osób młodych. Dawkowanie należy rozpocząć od dawki początkowej zalecanej u dorosłych. U niektórych osób użyteczne może być zwiększenie dawki, niemniej maksymalna dawka nie powinna być większa niż 40 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

(7–17 lat)

Paroksetyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży, gdyż w badaniach klinicznych z grupą kontrolną stosowanie 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

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

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

Zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu krwi występują u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub u pacjentów z niewydolnością wątroby. Z tego powodu dawkowanie powinno być ograniczone do zakresu mniejszych dawek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na paroksetynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Paroksetyna jest przeciwwskazana do jednoczesnego stosowania z inhibitorami monoaminooksydazy (ang. monoamine oxidase, MAO). W wyjątkowych okolicznościach linezolid (antybiotyk będący odwracalnym nioselektywnym inhibitorem MAO) może być podawany w połączeniu z paroksetyną, pod warunkiem, że możliwa jest ścisła obserwacja objawów zespołu serotoninowego i kontrola ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.5).

Leczenie paroksetyną można rozpocząć:

- po dwóch tygodniach od zakończenia stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO,
- co najmniej po 24 godzinach od zakończenia stosowania odwracalnych inhibitorów MAO (np. moklobemidu, linezolidu, chlorku metylotioniny [błękit metylenowy, barwnik stosowany do wizualizacji przed zabiegami operacyjnymi, będący odwracalnym, nioselektywnym inhibitorem MAO]) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Od chwili przerwania stosowania paroksetyny do rozpoczęcia leczenia innym inhibitorem MAO powinien upłynąć co najmniej jeden tydzień.

- Nie należy stosować paroksetyny jednocześnie z tiorydazyną, gdyż – podobnie jak inne produkty lecznicze 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 QTc i związanych z tym ciężkich komorowych zaburzeń rytmu, takich jak *torsade de pointes*, i nagłego zgonu.
- Nie należy stosować paroksetyny jednocześnie z pimozydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Paroxetine Aurobindo nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży stosujących leki przeciwdepresyjne częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zachowania typu samobójczego (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (przeważnie agresję, zachowania wyrażające sprzeciw i gniew). Jeśli w związku ze wskazaniem klinicznym mimo wszystko zostanie podjęta decyzja o stosowaniu produktu leczniczego, pacjenta należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku pojawienia się objawów typu samobójczego. Ponadto brak jest danych długoterminowych dotyczących bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju zdolności poznawczych i zachowań.

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO)

Leczenie paroksetyną należy rozpocząć z zachowaniem ostrożności dwa tygodnie po zakończeniu leczenia z zastosowaniem nieodwracalnych inhibitorów MAO lub 24 godziny po zakończeniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO. Dawkowanie paroksetyny należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5).

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresji towarzyszy zwiększone ryzyko myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko utrzymuje się do czasu wystąpienia znacznej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas pierwszych kilku tygodni lub dłuższego okresu leczenia, pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją aż do czasu wystąpienia takiej poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych stadiach poprawy.

Inne zaburzenia psychiczne, w leczeniu których stosuje się paroksetynę, mogą także być związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą współwystępować z epizodem dużej depresji. Z tego względu, podczas leczenia pacjentów z innymi niż depresja zaburzeniami psychicznymi należy zachować podobne środki ostrożności jak w przypadku leczenia pacjentów z epizodem dużej depresji.

Wiadomo, że pacjentom ze zdarzeniami samobójczymi w wywiadzie lub wykazujących znaczny stopień myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia zagraża większe ryzyko myśli samobójczych lub prób samobójczych i podczas leczenia należy objąć takich pacjentów ścisłą obserwacją. Metaanaliza badań klinicznych nad stosowaniem przeciwdepresyjnych produktów leczniczych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w grupach przeciwdepresyjnych produktów leczniczych w porównaniu do grup placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat (patrz również punkt 5.1).

Ścisła obserwacja pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego ryzyka, powinna towarzyszyć leczeniu zwłaszcza w początkowej fazie i po zmianie dawki. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni być ostrzeżeni o konieczności obserwacji w zakresie pogorszenia klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych i nietypowych zmian w zachowaniu oraz konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza, jeśli takie objawy wystąpią.

Akatyzyja/niepokój psychoruchowy

Zastosowanie paroksetyny związane jest z wystąpieniem akatyzyi, która charakteryzuje się poczuciem wewnętrznego niepokoju i pobudzeniem psychomotorycznym z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania, zazwyczaj związaną z subiektywnie odczuwanym

wyczerpaniem. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego objawu występuje w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawiają się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Zespół serotoninowy/złośliwy zespół neuroleptyczny

W rzadkich przypadkach w związku z leczeniem paroksetyną, szczególnie podczas stosowania w skojarzeniu z innymi serotoninergicznymi i (lub) neuroleptycznymi produktami leczniczymi, może rozwinąć się zespół serotoninowy lub objawy jak w złośliwym zespole neuroleptycznym. Ponieważ zespoły te mogą stanowić potencjalne zagrożenie życia, w wypadku ich wystąpienia (zespół objawów, takich jak hipertermia, sztywność mięśni, mioklonie, 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. 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 punkt 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 maniakalna.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

Zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca

Leczenie pacjentów z cukrzycą selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) może zmieniać stopień wyrównania glikemii. Konieczne może być dostosowanie dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych. Ponadto, pojawiły się badania sugerujące, że jednoczesne stosowanie paroksetyny i prawastatyny może spowodować wzrost stężenia 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%. Produkt leczniczy należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpił napad drgawkowy.

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenia kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania paroksetyny i leczenia elektrowstrząsami są niewielkie.

Jaskra

Tak jak w przypadku innych SSRI, paroksetyna może powodować rozszerzenie źrenic. Należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub jaskrą w wywiadzie.

Zaburzenia serca

U pacjentów z zaburzeniami serca należy zachować standardowe środki ostrożności.

Hiponatremia

Hiponatremię zgłaszano rzadko, głównie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować

środki ostrożności u pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiponatremii, np. z powodu jednocześnie stosowanych leków i marskości wątroby. Hiponatremia na ogół ustępuje po odstawieniu paroksetyny.

Krwawienia

Podczas stosowania leków z grupy SSRI odnotowywano nieprawidłowości związane z krwawieniami w obrębie skóry, takie jak wybroczyny i plamica. Opisywano również inne krwawienia (np. krwawienia z przewodu pokarmowego). U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia krwawienia może być zwiększone.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi wpływającymi na czynność płytek krwi lub innymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększać ryzyko krwawienia (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak klozapina, fenotiazyny, większość trójpięścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory cyklooksygenazy 2 (ang. cyclooxygenase-2, COX-2), jak również u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie lub stanami, które mogą predysponować do wystąpienia krwawienia.

Interakcje z tamoksyfenem

Paroksetyna, silnie działający inhibitor CYP2D6, może powodować zmniejszenie stężenia endoksyfenu, jednego z najważniejszych czynnych metabolitów tamoksyfenu. Z tego względu, jeżeli to możliwe, należy unikać stosowania paroksetyny podczas leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawiennic obserwowane podczas odstawienia paroksetyny

Objawy odstawiennic po przerwaniu leczenia są częste, szczególnie, jeśli leczenie zostało przerwane nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po odstawieniu leczenia występowały u około 30% pacjentów leczonych paroksetyną w porównaniu do 20% pacjentów przyjmujących placebo. Występowanie objawów odstawiennic nie oznacza, że produkt leczniczy uzależnia lub wywołuje uzależnienie.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennic może zależeć od kilku czynników, w tym czasu trwania leczenia i dawki leku oraz szybkości zmniejszania dawki.

Po odstawieniu paroksetyny zgłaszano: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, uczucie porażenia prądem elektrycznym i szum w uszach), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia sennie), pobudzenie lub niepokój, nudności, drżenie, stany splątania, potliwość, bóle głowy, biegunkę, kołatanie serca, chwiejność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te były łagodne lub umiarkowane, niemniej jednak u niektórych pacjentów obserwowano ciężkie nasilenie objawów. Objawy zwykle następują w ciągu pierwszych kilku dni od odstawienia leczenia, niemniej istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez nieuwagę pominęli dawkę leku. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zwykle w ciągu 2 tygodni, chociaż u części osób mogą utrzymywać się przez dłuższy okres (2 do 3 miesięcy lub dłużej). Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki paroksetyny podczas odstawiania leczenia przez okres kilku tygodni lub miesięcy odpowiednio do potrzeb pacjenta (patrz „Objawy odstawiennic obserwowane po przerwaniu stosowania paroksetyny” w punkcie 4.2).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki serotonergiczne

Podobnie jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, jednoczesne podawanie paroksetyny i serotonergicznych produktów leczniczych *może* prowadzić do wystąpienia objawów związanych z działaniem serotoniny (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.3 i punkt 4.4). Zaleca się ostrożność oraz dokładniejszą kontrolę kliniczną, jeśli jednocześnie z paroksetyną stosuje się produkty lecznicze o działaniu serotonergicznym (np. L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, chlorek metylotioniny [błękit metylenowy], SSRI, lit, petydyna oraz produkty lecznicze z dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]). Zaleca się ponadto ostrożność, jeśli do znieczulenia ogólnego lub w leczeniu przewlekłego bólu stosuje się fentanyl. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i inhibitora MAO jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Prawastatyna

Zaobserwowana podczas badań interakcja między paroksetyną i prawastatyną sugeruje, że jednoczesne podawanie paroksetyny i prawastatyny może prowadzić do wzrostu stężenia glukozy we krwi. Pacjenci z cukrzycą, którzy przyjmują jednocześnie paroksetynę i prawastatynę, mogą wymagać dostosowania dawek doustnych leków hipoglikemizujących i (lub) insuliny (patrz punkt 4.4).

Pimozyd

W badaniu pojedynczej małej dawki pimozydu (2 mg) podawanej jednocześnie z paroksetyną w dawce 60 mg stwierdzono zwiększone stężenie pimozydu (średnio 2,5-krotnie). Może to wynikać ze znanych właściwości hamujących CYP2D6 paroksetyny. Mechanizm tej interakcji jest obecnie nieznan, jednakże z uwagi na wąski przedział terapeutyczny pimozydu i jego znany wpływ na wydłużanie odstępu QT jednoczesne stosowanie pimozydu i paroksetyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Enzymy metabolizujące leki

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

W przypadku podawania paroksetyny w skojarzeniu ze znanymi inhibitorami aktywności enzymów metabolizujących leki należy pamiętać, aby stosować dawki paroksetyny z dolnego zakresu dawkowania. Nie zachodzi potrzeba modyfikowania początkowej dawki, jeśli lek ma być podawany jednocześnie z lekami indukującymi enzymy metabolizujące leki (np. karbamazepiną, ryfampicyną, fenobarbitalem, fenytoiną) lub fosamprenawirem/rytonawirem. Wszelkie późniejsze zmiany dawki paroksetyny (po rozpoczęciu lub odstawieniu leku indukującego enzymy) powinny być dokonywane na podstawie oceny działania klinicznego (tolerancji i skuteczności).

Fosamprenawir/rytonawir: Jednoczesne stosowanie fosamprenawiru/rytonawiru w dawce 700/100 mg dwa razy na dobę z paroksetyną w dawce 20 mg raz na dobę u zdrowych ochotników przez 10 dni znacznie zmniejszyło stężenia paroksetyny w osoczu o około 55%. Stężenia fosamprenawiru/rytonawiru podczas jednoczesnego stosowania paroksetyny były podobne do wartości referencyjnych w innych podaniach, wskazując, że paroksetyna nie wpływa w istotnym stopniu na metabolizm fosamprenawiru/rytonawiru. Brak jest dostępnych danych dotyczących działania podczas długotrwałego jednoczesnego stosowania paroksetyny i fosamprenawiru/rytonawiru przez czas dłuższy niż 10 dni.

Procyklidyna

Codziennie podawanie paroksetyny powoduje znaczne zwiększenie stężenia procyklidyny w osoczu krwi. W przypadku zaobserwowania objawów przeciwcholinergicznym dawkę, procyklidyny należy zmniejszyć.

Leki przeciwdrgawkowe

Karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu. U pacjentów z padaczką nie zaobserwowano, aby jednoczesne podawanie paroksetyny wpływało na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne przeciwpadaczkowych produktów leczniczych.

Hamowanie izoenzymu CYP2D6 przez paroksetynę

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

W literaturze opisano interakcję farmakokinetyczną pomiędzy inhibitorami CYP2D6 a tamoksyfenem, skutkującą zmniejszeniem o 65%–75% stężenia w osoczu jednej z czynnych form tamoksyfenu, tj. endoksyfenu. W niektórych badaniach zaobserwowano zmniejszenie skuteczności tamoksyfenu podczas jednoczesnego stosowania z niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Z uwagi na to, że nie można wykluczyć zmniejszenia skuteczności tamoksyfenu, należy, jeśli to możliwe, unikać jego jednoczesnego stosowania z silnie działającymi inhibitorami CYP2D6 (w tym paroksetyną) (patrz punkt 4.4).

Alkohol

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Między paroksetyną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych może prowadzić do nasilonego działania przeciwzakrzepowego i ryzyka krwawienia. Z tego powodu, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania paroksetyny u pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kwas acetylosalicylowy oraz inne środki przeciwplytkowe

Między paroksetyną i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub kwasem acetylosalicylowym mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i NLPZ lub kwasu acetylosalicylowego może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy SSRI z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi wpływającymi na czynność płytek krwi lub zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie 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 mogą predysponować do wystąpienia krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niektóre wyniki badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko wad

wrodzonych, w szczególności układu krążenia (np. wady komór lub przegrody międzyprzedsionkowej), związanych ze stosowaniem paroksetyny w trzecim trymestrze ciąży. Mechanizm ich powstawania jest nieznan. Dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą układu krążenia przez matkę stosującą paroksetynę wynosi mniej niż 2/100, w porównaniu do oczekiwanego wskaźnika dla występowania takich wad w ogólnej populacji, który wynosi około 1/100.

Paroksetyna powinna być stosowana w ciąży tylko wtedy, kiedy istnieją ściśle wskazania do jej stosowania. Lekarz przepisujący lek powinien rozważyć możliwość zastosowania alternatywnego leczenia u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę.

Należy unikać nagłego przerywania leczenia podczas ciąży (patrz „Objawy obserwowane po przerwaniu stosowania paroksetyny”, punkt 4.2).

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

W przypadku stosowania paroksetyny przez matkę w późnym okresie ciąży u noworodka mogą wystąpić następujące objawy: zespół zaburzeń oddychania, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania temperatury ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, zdenerwowanie, drażliwość, letarg, nieustanny płacz, senność i trudności ze snem. Powyższe objawy mogą być zarówno spowodowane działaniem serotoninergicznym, jak i odstawieniem leku. W większości przypadków powikłania pojawiają się bezpośrednio lub wkrótce (<24 godzin) po porodzie.

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie SSRI w okresie ciąży, szczególnie w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Stwierdzone ryzyko wynosiło około 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występuje 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 lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Niewielkie ilości paroksetyny przenikają do mleka kobiecego. W opublikowanych badaniach stężenie paroksetyny w surowicy krwi niemowląt karmionych piersią było niewykrywalne (<2 ng/ml) lub bardzo małe (<4 ng/ml). U tych niemowląt nie obserwowano oznak działania produktu leczniczego. Tym niemniej jednak nie należy stosować paroksetyny podczas laktacji, chyba że oczekiwane korzyści dla matki uzasadniają potencjalne ryzyko dla dziecka. Ponieważ nie należy spodziewać się działania, można rozważyć karmienie piersią.

Płodność

Niektóre badania kliniczne wykazały, że leki z grupy SSRI (w tym paroksetyna) mogą wpływać na jakość nasienia. Działanie to wydaje się odwracalne po zakończeniu leczenia. W badaniach tych nie oceniano wpływu na płodność, jednak u niektórych mężczyzn zmiany jakości nasienia mogą mieć wpływ na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Paroxetine Aurobindo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie paroksetyną nie powoduje zaburzeń procesów poznawczych ani czynności psychoruchowych. Jednakże, podobnie jak w przypadku wszystkich psychoaktywnych produktów leczniczych, pacjentów należy ostrzec o możliwości wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Chociaż paroksetyna nie nasila osłabienia zdolności umysłowych lub motorycznych wywołanego przez alkohol, nie zaleca się spożywania alkoholu podczas stosowania paroksetyny.

4.8 Działania niepożądane

Częstość i nasilenie niektórych z wymienionych poniżej działań niepożądanych mogą zmniejszać się w miarę trwania leczenia i na ogół nie prowadzą do przerwania terapii. Działania niepożądane leku zostały wymienione poniżej według układów i narządów oraz częstości ich występowania. Częstość występowania definiowano następująco:

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 ($< 1/10\ 000$)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: nieprawidłowe krwawienie, przeważnie dotyczące skóry i błon śluzowych (najczęściej wybroczyny)

Bardzo rzadko: małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zmniejszenie apetytu, zwiększenie stężenia cholesterolu

Rzadko: hiponatremia

Hiponatremia była zgłaszana głównie u pacjentów w podeszłym wieku i czasami związana była z zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Niezbyt często: U pacjentów z cukrzycą zgłaszano nieprawidłową kontrolę glikemii (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne

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

Niezbyt często: splątanie, omamy

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

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

*Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych zgłaszano podczas leczenia paroksetyną lub tuż po zakończeniu leczenia (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: osłabienie koncentracji, zawroty głowy, drżenie, ból głowy

Niezbyt często: objawy pozapiramidowe

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

Bardzo rzadko: zespół serotoninowy (objawy mogą obejmować pobudzenie, splątanie,

nadmierne pocenie się, omamy, hiperrefleksję, mioklonie, dreszcze, tachykardię i drzenie)

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

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie

Niezbyt często: rozszerzenie źrenic (patrz punkt 4.4)

Bardzo rzadko: ostra jaskra

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: szum w uszach

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia zatokowa

Rzadko: bradykardia

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: przemijające obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, niedociśnienie związane z pionizacją ciała

Przemijające obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi zgłaszane było po leczeniu paroksetyną zazwyczaj u pacjentów z wcześniej obecnym nadciśnieniem 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 w jamie 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, niekiedy związane z żółtaczką i [lub] niewydolnością wątroby). Zgłaszano występowanie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu bardzo rzadko otrzymywano również doniesienia o zaburzeniach czynności wątroby (takich jak zapalenie wątroby, czasami związane z żółtaczką i [lub] niewydolnością wątroby). W przypadku przedłużonego utrzymywania się zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć odstawienie paroksetyny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: potliwość

Niezbyt często: wysypka, świąd

Bardzo rzadko: ciężkie zdarzenia niepożądane w obrębie skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa i Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka), pokrzywka, nadwrażliwość na światło

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: bóle stawów, ból mięśni

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. Mechanizm prowadzący do powstania tego ryzyka nie jest znany.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zaburzenia seksualne

Rzadko: hiperprolaktynemia i (lub) mlekotok

Bardzo rzadko: priapizm

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, zwiększenie masy ciała

Bardzo rzadko: obrzęk obwodowy

Objawy odstawiennic obserwowane po odstawieniu paroksetyny

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

Niezbyt często: pobudzenie, nudności, drżenie, stany splątania, potliwość, chwiejność emocjonalna, zaburzenia widzenia, kołatanie serca, biegunka, drażliwość.

Przerwanie leczenia paroksetyną (zwłaszcza nagle) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych. Zgłaszane były zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, uczucie porażenia prądem elektrycznym i szum w uszach), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia senné), pobudzenie lub niepokój, nudności, drżenie, stany splątania, potliwość, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia.

Na ogół objawy te były łagodne lub umiarkowane i ustępowały samoistnie, niemniej jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) długotrwałe. Z tego względu zaleca się, aby w przypadkach, gdy nie jest konieczne dalsze leczenie paroksetyną, lek odstawiać stopniowo poprzez zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych wśród dzieci

Obserwowano następujące działania niepożądane:

nasilone zachowania związane z samobójstwem (w tym próby samobójcze i myśli samobójcze), samouszkodzenia i wrogość. Myśli i próby samobójcze obserwowano głównie w badaniach klinicznych wśród młodzieży z epizodem dużej depresji. Nasiloną wrogość występowała zwłaszcza u dzieci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, szczególnie wśród dzieci poniżej 12 roku życia.

Ponadto, stwierdzono następujące działania niepożądane: pogorszenie apetytu, drżenie, nadmierne pocenie się, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość i wahania nastroju), działania niepożądane związane z krwawieniem, głównie w zakresie skóry i błon śluzowych. Po przerwaniu/stopniowym zmniejszaniu dawki paroksetyny obserwowano następujące działania niepożądane: chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość, wahania nastroju, samouszkodzenie, myśli samobójcze i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy, nudności i ból brzucha (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

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

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Dostępne dane świadczą o szerokim marginesie bezpieczeństwa paroksetyny. W wyniku przedawkowania paroksetyny, oprócz objawów opisanych w punkcie 4.8 stwierdzano: wymioty, rozszerzenie źrenic, gorączkę, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, bóle głowy, mimowolne skurcze mięśni, pobudzenie, lęk i tachykardię. Objawy przedawkowania na ogół ustępowały u pacjentów bez poważnych następstw, nawet po zażyciu dawek do 2000 mg samej paroksetyny. Sporadycznie występowały takie zdarzenia, jak śpiączka i zmiany w EKG, a bardzo rzadko opisywano zgony. Występowały one zwykle wówczas, gdy paroksetyna została przyjęta jednocześnie z innymi psychotropowymi produktami leczniczymi, z alkoholem lub bez alkoholu.

Leczenie

Nie jest znana specyficzna odtrutka.

W przypadku przedawkowania należy prowadzić leczenie zgodne z ogólnie przyjętymi zasadami postępowania po przedawkowaniu leków przeciwdepresyjnych. W celu zmniejszenia wchłaniania paroksetyny w ciągu kilku godzin od przedawkowania leku można rozważyć podanie 20-30 g węgla aktywnego. Wskazane jest leczenie podtrzymujące i monitorowanie podstawowych czynności życiowych oraz ścisła obserwacja pacjenta. Pacjenta należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06A B05

Mechanizm działania

Paroksetyna jest silnie i selektywnie działającym inhibitorem wychwytu zwrotnego 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotoniny). Uważa się, że przeciwdepresyjne działanie paroksetyny oraz jej skuteczność w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego, fobii społecznej, zaburzenia lękowego uogólnionego, zaburzenia stresowego pourazowego oraz zaburzenia lękowego napadowego jest związane z wybiórczym hamowaniem wychwytu zwrotnego 5-HT w neuronach mózgowych.

Pod względem budowy chemicznej paroksetyna nie należy do grupy trójpierścieniowych, czteropierścieniowych i innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych.

Paroksetyna wykazuje niewielkie powinowactwo do receptorów cholinergiczných typu muskarynowego. Badania na zwierzętach wykazały jedynie słabe właściwości przeciwcholinergiczne paroksetyny.

Zgodnie z selektywnym działaniem, badania *in vitro* wykazały, że w odróżnieniu od trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, paroksetyna wykazuje niewielkie powinowactwo do receptorów adrenergicznych alfa1, alfa2 i beta, dopaminowych (D2), serotoninowych 5-HT₁, 5-HT₂ i histaminowych (H₁). Ten brak interakcji z receptorami postsynaptycznymi *in vitro* został potwierdzony w badaniach *in vivo*, które wykazały, że paroksetyna nie wpływa hamująco na ośrodkowy układ nerwowy i nie ma właściwości hipotensyjnych.

Działanie farmakodynamiczne

Paroksetyna nie zaburza funkcji psychomotorycznych i nie nasila hamującego działania etanolu.

Podobnie jak inne selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego 5-HT, paroksetyna wywołuje objawy nadmiernego pobudzenia receptorów 5-HT po zastosowaniu jej u zwierząt uprzednio otrzymujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub tryptofan.

Badania dotyczące zachowania i EEG wykazują, że paroksetyna w dawkach powyżej wymaganych do zahamowania wychwyty zwrotnego 5-HT ma słabe działanie aktywujące. Właściwości aktywujące nie są podobne do właściwości amfetaminy. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazują dobrą tolerancję paroksetyny przez układ krążenia. Po podaniu zdrowym osobom paroksetyna nie wywołuje klinicznie istotnych zmian ciśnienia krwi, częstości rytmu serca i EKG.

Badania wykazują, że – w przeciwieństwie do leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyty zwrotne noradrenaliny – paroksetyna ma znacznie mniejszą tendencję do hamowania działania przeciwnadciśnieniowego guanetydyny. W leczeniu zaburzeń depresyjnych paroksetyna wykazuje skuteczność porównywalną do skuteczności standardowych leków przeciwdepresyjnych.

Istnieją również pewne dowody, że paroksetyna może mieć wartość terapeutyczną u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na standardowe leczenie.

Stosowanie paroksetyny rano nie ma żadnego negatywnego wpływu na jakość, ani na czas trwania snu. Ponadto, prawdopodobne jest wystąpienie poprawy jakości snu u pacjentów reagujących na leczenie paroksetyną.

Reakcja na dawkę

W badaniach ze stałą dawką leku krzywa odpowiedzi na dawkę była płaska, co nie wskazuje na przewagę w zakresie skuteczności podczas stosowania dawek większych niż zalecane. Tym niemniej istnieją pewne dane kliniczne wskazujące, że zwiększenie dawki może być korzystne u niektórych pacjentów.

Skuteczność długoterminowa

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

Długotrwałą skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego zbadano w trzech 24-tygodniowych badaniach dotyczących leczenia podtrzymującego i zapobiegania nawrotom. W jednym z trzech badań osiągnięto znaczącą różnicę w zakresie odsetka nawrotów pomiędzy paroksetyną (38%) w porównaniu z placebo (59%).

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

Nie udowodniono wystarczająco długoterminowej skuteczności paroksetyny w leczeniu fobii społecznej, zaburzenia lękowego uogólnionego i zaburzenia stresowego pourazowego.

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych wśród dzieci

W przeprowadzonych u dzieci i młodzieży krótkotrwałych (do 10–12 tygodni) badaniach klinicznych obserwowano w grupie leczonych paroksetyną następujące objawy niepożądane (występowały u co najmniej 2% pacjentów i dwa razy częściej niż w grupie placebo): nasilenie zachowań związanych z samobójstwem (w tym prób samobójczych i myśli samobójczych), samookaleczenia i zwiększoną wrogość. Myśli i próby samobójcze

obserwowano głównie w badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród młodzieży z epizodem dużej depresji. Zwiększona wrogość występowała zwłaszcza wśród dzieci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, szczególnie wśród dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dodatkowe objawy obserwowane częściej w grupie pacjentów leczonych paroksetyną w porównaniu z grupą przyjmujących placebo to: zmniejszenie apetytu, drżenie, potliwość, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość i wahania nastroju).

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

W pięciu badaniach z grupami równoległymi, z okresem leczenia od ośmiu tygodni do ośmiu miesięcy, działania niepożądane związane z krwawieniami, głównie dotyczącymi skóry i błon śluzowych, obserwowano u pacjentów leczonych paroksetyną z częstością 1,74% w porównaniu do 0,74% w grupie otrzymującej placebo.

Analiza zdarzeń samobójczych u dorosłych

Odnosząca się do paroksetyny analiza badań z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększoną częstość zachowań samobójczych u młodych dorosłych (w wieku od 18 do 24 lat), którym podawano paroksetynę, w porównaniu do placebo (2,19 % w porównaniu do 0,92%). W starszych grupach wiekowych podobnego zwiększenia częstości zachowań samobójczych nie zaobserwowano. U dorosłych pacjentów (w wieku powyżej 18 lat) z ciężkim epizodem depresyjnym, którym podawano paroksetynę, stwierdzono zwiększenie częstości zachowań samobójczych w porównaniu do placebo (0,32% w porównaniu do 0,05%); Wszystkie ze zgłoszonych zdarzeń były próbami samobójczymi. Jednak w przypadku leczenia paroksetyną, większość prób samobójczych (8 z 11) wystąpiła u młodszych dorosłych (patrz punkt 4.4).

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 ogólnym jest mniejsza niż ilość wchłonięta z przewodu pokarmowego. Częściowe wysycenie efektu pierwszego przejścia i zmniejszony klirens osocza występują przy zwiększającym się nasyceniu organizmu lekiem po zastosowaniu większych pojedynczych dawek lub po podawaniu wielokrotnym. Efektem tego jest nieproporcjonalne zwiększenie stężenia paroksetyny w osoczu, dlatego parametry farmakokinetyczne nie są stałe; w rezultacie kinetyka leku jest nieliniowa. Jednakże nieliniowość ogólnie jest nieznaczna i ograniczona do osób, u których stężenie w osoczu po zastosowaniu małych dawek jest niewielkie.

Stężenie leku w stanie stacjonarnym osiągnane jest po około 7 do 14 dniach od rozpoczęcia leczenia produktami leczniczymi o natychmiastowym lub kontrolowanym uwalnianiu. Wydaje się, że farmakokinetyka leku nie zmienia się podczas długotrwałego leczenia.

Dystrybucja

Paroksetyna jest w znacznym stopniu rozprowadzana do tkanek; 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, które łatwo są usuwane z organizmu. Wobec ich względnego braku aktywności farmakologicznej metabolitów paroksetyny, jest mało prawdopodobne, aby miały one udział w terapeutycznym działaniu paroksetyny.

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

Eliminacja

Około 64% dawki paroksetyny jest wydalane z moczem w postaci metabolitów i mniej niż 2% w postaci niezmienionej. Około 36% dawki jest wydalane z kałem, prawdopodobnie z żółcią, z czego w postaci niezmienionej mniej niż 1 % dawki. W ten sposób paroksetyna wydalana jest prawie wyłącznie na drodze przemiany metabolicznej.

Wydalanie metabolitów jest dwufazowe; początkowo jest wynikiem metabolizmu pierwszego przejścia, a następnie ogólnoustrojowej eliminacji paroksetyny.

Okres półtrwania w fazie eliminacji paroksetyny jest zmienny, ale na ogół wynosi około 1 doby.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku i z niewydolnością nerek lub wątroby

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów 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 szczurach albinosach wykazały, że przemiany metaboliczne paroksetyny są podobne do opisywanych u ludzi. Jak oczekiwano w przypadku amin lipofilnych, w tym trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, u szczurów wykryto fosfolipidozę. Fosfolipidozy nie obserwowano w badaniach u naczelnych, trwających do jednego roku, z zastosowaniem dawek 6-krotnie większych niż dawki z zalecanego zakresu terapeutycznego.

Rakotwórczość: Paroksetyna nie wykazywała działania rakotwórczego w prowadzonych przez dwa lata badaniach na myszach i szczurach.

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

Badania toksycznego wpływu na zdolność szczurów do reprodukcji wykazały, że paroksetyna wpływa na płodność u obu płci poprzez zmniejszenie wskaźnika płodności i wskaźnik ciąży. U szczurów obserwowano zwiększoną śmiertelność młodych i opóźnienie kostnienia. Drugie z wymienionych działań było prawdopodobnie związane z toksycznym działaniem na matkę i nie uważa się go za bezpośredni wpływ na płód lub noworodka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Wapnia wodorofosforan bezwodny

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A) (skrobia wykorzystywana: skrobia ziemniaczana)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza
Makrogol 400
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkości opakowań:

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma Limited,
Ares, Odyssey Business Park,
West End Road,
South Ruislip HA4 6QD,
Wielka Brytania
tel: ++ 44 20 8845 8811
faks: ++44 20 8845 8795

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
14758

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lipca 2008

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