

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SERESTILL, 10 mg/ml, krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml (1 ml odpowiada 20 kroplom) produktu leczniczego Serestill zawiera 11,11 mg paroksetyny chlorowodoru (co odpowiada 10 mg paroksetyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór
Butelka 30 ml lub 60 ml

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- epizodu dużej depresji,
- zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego,
- lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii,
- fobii społecznej,
- zespołu lęku uogólnionego,
- zespołu stresu pourazowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do butelki dołączono szklaną pipetkę z podziałką co 1 ml (1 ml odpowiada 20 kroplom, co odpowiada 10 mg paroksetyny w postaci zasady).

Jedna kropla odpowiada 0,5 mg paroksetyny w postaci zasady.

Zaleca się, aby produkt leczniczy SERESTILL w postaci kropli doustnych był podawany jeden raz na dobę, rano, w trakcie spożywania posiłku.

Krople muszą być rozcieńczane w wodzie.

EPIZOD DUŻEJ DEPRESJI

Zalecaną dawką dobową produktu leczniczego jest 20 mg. Na ogół, poprawa stanu pacjenta rozpoczyna się po jednym tygodniu, ale może być widoczna od drugiego tygodnia terapii.

Podobnie jak w przypadku wszystkich przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, dawkowanie należy zweryfikować i jeśli to konieczne dostosować do potrzeb klinicznych po upływie 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, później zaś ponownie ocenić i modyfikować na podstawie wyników leczenia. U niektórych pacjentów, u których reakcja na dawkę 20 mg jest niewystarczająca, dawka produktu leczniczego może być stopniowo zwiększana o 10 mg w zależności od reakcji pacjenta, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę.

Pacjenci z depresją powinni być leczeni przez dostatecznie długi okres, co najmniej 6 miesięcy, aby zapewnić ustąpienie objawów.

ZABURZENIE OBSESYJNO-KOMPULSYJNE

Zalecaną dawką dobową produktu leczniczego jest 40 mg. Pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od dawki 20 mg na dobę. Dawka może być zwiększana stopniowo o 10 mg, do dawki zalecanej. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

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

LĘK NAPADOWY

Zalecaną dawką dobową produktu leczniczego jest 40 mg. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 10 mg na dobę i zwiększać ją stopniowo o 10 mg w zależności od reakcji pacjenta na leczenie, aż do dawki zalecanej. Rozpoczynanie leczenia od małej dawki początkowej zalecane jest w celu zmniejszenia do minimum potencjalnego zaostrzenia objawów lęku napadowego, które, jak ogólnie się uznaje, występuje w początkowym okresie leczenia choroby. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

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

FOBIA SPOŁECZNA

Zalecaną dawką dobową produktu leczniczego jest 20 mg. 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. Długotrwała terapia powinna być regularnie oceniana (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

ZESPÓŁ LĘKU UOGÓLNIONEGO

Zalecaną dawką dobową produktu leczniczego jest 20 mg. 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.

Długotrwała terapia powinna być regularnie oceniana (patrz: punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

ZESPÓŁ STRESU POURAZOWEGO

Zalecaną dawką dobową produktu leczniczego jest 20 mg. 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.

Długotrwała terapia powinna być regularnie oceniana (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

UWAGI OGÓLNE

OBJAWY OBSERWOWANE PODCZAS ODSTAWIANIA PAROKSETYNY

Należy unikać nagłego przerywania leczenia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i punkt 4.8 Działania niepożądane). W przeprowadzonych badaniach klinicznych stosowano schemat stopniowego odstawiania produktu leczniczego, w którym zmniejszono dobową dawkę paroksetyny co tydzień o 10 mg. Jeżeli po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego lub po przerwaniu leczenia pojawią się objawy niepożądane, należy rozważyć powrót do uprzednio stosowanej dawki i następnie kontynuować bardziej stopniowe odstawianie produktu leczniczego.

Szczególne populacje:

• Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku obserwuje się zwiększenie stężenia paroksetyny w osoczu, ale zakres stężeń pokrywa się z obserwowanym u osób młodych. Dawkowanie należy rozpoczynać od dawki początkowej zalecanej u dorosłych. U niektórych osób może być korzystne zwiększenie dawki. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 40 mg na dobę.

• Dzieci i młodzież (7–17 lat)

Paroksetyny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną zastosowanie paroksetyny związane było ze zwiększeniem ryzyka zachowań samobójczych i

wrogości. Ponadto, w badaniach tych nie wykazano odpowiedniej skuteczności paroksetyny (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i punkt 4.8 Działania niepożądane).

• **Dzieci w wieku poniżej 7 lat**

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

• **Niewydolność nerek/wątroby**

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na paroksetynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Paroksetyna jest przeciwwskazana w skojarzeniu z inhibitorami monoaminoooksydazy (ang. monoamine oxidase, MAO).

W wyjątkowych okolicznościach linezolid (antybiotyk, który jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO) można podać w skojarzeniu z paroksetyną pod warunkiem, że możliwe jest prowadzenie ścisłej obserwacji objawów zespołu serotoninowego i monitorowanie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Leczenie paroksetyną może być rozpoczęte:

- po 2 tygodniach od zakończenia stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO lub
- co najmniej po 24 godzinach od zakończenia stosowania odwracalnych inhibitorów MAO (np. moklobemid, linezolid, chlorek metylotioniniowy (błękit metylenowy; barwnik stosowany do wizualizacji przed zabiegami operacyjnymi, będący odwracalnym, nieselektywnym MAOI).

Co najmniej jeden tydzień powinien upłynąć od przzerwania leczenia paroksetyną do rozpoczęcia leczenia którymkolwiek inhibitorem MAO.

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 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji). Podanie samej tiorydazyny może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i związanych z tym poważnych komorowych zaburzeń rytmu, takich jak *torsades de pointes* i nagłej śmierci.

Nie należy stosować paroksetyny jednocześnie z pimozydem (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie paroksetyną należy rozpoczynać ostrożnie dwa tygodnie po zakończeniu leczenia z zastosowaniem nieodwracalnego inhibitora MAO lub 24 godziny po zakończeniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO. Dawki paroksetyny należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania i punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Paroksetyny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W toku prób klinicznych, u dzieci i młodzieży leczonych przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi częściej obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójstwa i myśli samobójcze) oraz wrogość (przeważnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu), niż w grupie, której podawano placebo. Jeżeli, na podstawie potrzeby klinicznej, zostanie jednak podjęta decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto brak długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania, rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie kliniczne

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

Inne zaburzenia psychiczne, w leczeniu których stosuje się paroksetynę, mogą także być związane ze zwiększonym ryzykiem 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.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub chorzy, którzy przed rozpoczęciem terapii wykazywali znacznego stopnia nasilenie myśli samobójczych, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podczas leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Metaanaliza badań klinicznych z grupą kontrolną placebo nad przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała u pacjentów w wieku poniżej 25 lat zwiększenie ryzyka zachowań samobójczych w trakcie stosowania przeciwdepresyjnych produktów leczniczych w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka, powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w trakcie farmakoterapii, zwłaszcza we wczesnej fazie lub po zmianie dawkowania.

Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni być ostrzeżeni o potrzebie kontroli z powodu niebezpieczeństwa wystąpienia pogorszenia klinicznego, myśli lub zachowań samobójczych albo niezwykłych zmian zachowania. W razie wystąpienia tych objawów powinni natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej.

Akatyzja/niepokój psychomotoryczny

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

Zespół serotoninowy/złośliwy zespół neuroleptyczny

W rzadkich przypadkach w związku z leczeniem paroksetyną, szczególnie podczas stosowania w skojarzeniu z innymi serotonergicznymi produktami leczniczymi i (lub) neuroleptykami, może rozwinąć się zespół serotoninowy lub zdarzenia podobne do złośliwego zespołu neuroleptycznego. Ponieważ zespoły te mogą stanowić potencjalne zagrożenie życia, w przypadku ich wystąpienia (grupa objawów takich, jak hipertermia, sztywność mięśniowa, mioklonia, zaburzenia wegetatywne z możliwością szybkich zmian w zakresie czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, w tym splątanie, drażliwość, ekstremalne 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 Przeciwwskazania i 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Mania

Podobnie jak w przypadku wszystkich przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, 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/wątroby

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

Cukrzyca

Leczenie pacjentów z cukrzycą selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny może zmieniać stopień wyrównania stężenia cukru. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych. Dodatkowo badania sugerują, że jednoczesne przyjmowanie paroksetyny i prawastatyny może powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

Padaczka

Podobnie jak w przypadku innych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność podczas stosowania paroksetyny u pacjentów z padaczką.

Drgawki

U osób 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

Doświadczenie kliniczne dotyczące równoczesnego stosowania paroksetyny i leczenia elektrowstrząsami jest małe.

Jaskra

Paroksetyna, podobnie jak pozostałe produkty lecznicze z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny może powodować rozszerzenie źrenic i dlatego należy zachować ostrożność, stosując paroksetynę u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub jaskrą w wywiadzie.

Choroby serca

U pacjentów z chorobami serca należy zachować zwykle środki ostrożności.

Hiponatremia

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

Krwawienia

Istnieją doniesienia o nieprawidłowych krwawieniach w obrębie skóry, takich jak wybroczyny i plamica, podczas stosowania substancji czynnych z grupy SSRI. 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 substancji czynnych z grupy SSRI z doustnymi przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, produktami leczniczymi wpływającymi na czynność płytek krwi lub innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. atypowe przeciwpsychotyczne produkty lecznicze, takie jak klozapina, fenotiazyny, większość trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze, inhibitory COX-2), jak również u pacjentów z zaburzeniami krwawienia w wywiadzie lub stanami, które predysponują do wystąpienia krwawienia.

Interakcja z tamoksyfenem

Niektóre badania wykazują, że skuteczność tamoksyfenu, mierzona ryzykiem nawrotu raka piersi/śmiertelnością, może się zmniejszyć, jeśli jednocześnie podaje się paroksetynę, ponieważ paroksetyna nieodwracalnie hamuje CYP2D6 (patrz punkt 4.5). Podczas stosowania tamoksyfenu w leczeniu lub zapobieganiu raka piersi należy, jeśli to tylko możliwe, nie podawać paroksetyny.

Objawy obserwowane podczas odstawiania paroksetyny

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

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

Zgłaszane były zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i uczucie przechodzenia prądu oraz szum uszny), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia sienne), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie,

stany splątania, pocenie się, ból głowy, biegunka, palpacje, chwiejność emocjonalna, drażliwość, zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u części pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj występują w ciągu kilku pierwszych dni odstawiania produktu leczniczego, ale istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez nieuwagę pominęli dawkę.

Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u części osób mogą utrzymywać się dłużej (2–3 miesiące lub dłużej). Dlatego zaleca się podczas odstawiania paroksetyny stopniowe zmniejszanie dawki przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Objawy obserwowane podczas odstawiania paroksetyny” punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sacharoza

Produkt leczniczy zawiera sacharozę, dlatego pacjenci z rzadkimi zaburzeniami dziedzicznymi, z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego preparatu. Może wpływać szkodliwie na zęby.

Etanol

Produkt leczniczy zawiera aromat anyżowy zawierający etanol; całkowita zawartość etanolu wynosi 26,4 mg/ml, w związku z czym każda dawka zawiera od 0,0264 g do 0,158 g etanolu.

Należy to wziąć pod uwagę podczas stosowania u pacjentów z chorobą alkoholową, u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, u dzieci oraz u pacjentów z chorobą wątroby lub z padaczką.

Stosowanie produktów leczniczych zawierających etanol u sportowców może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych, zależnie od limitów stężeń alkoholu we krwi, dozwolonych przez pewne stowarzyszenia sportowe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prawastatyna

Interakcja w badaniach sugerujących wskazuje, że jednoczesne przyjmowanie paroksetyny i prawastatyny może prowadzić do zwiększenia stężenia glukozy we krwi. Pacjenci z cukrzycą otrzymujący jednocześnie paroksetynę i prawastatynę mogą wymagać dostosowania dawkowania doustnych przeciwcukrzycowych leków i (lub) insuliny (patrz punkt 4.4).

Serotoninerгіczne produkty lecznicze

Podobnie jak w przypadku innych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, jednoczesne podawanie paroksetyny i serotoninerгіcznych produktów leczniczych może prowadzić do wystąpienia objawów związanych z działaniem serotoniny (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania i punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Wymagane jest zachowanie ostrożności i ścisła kontrola podczas skojarzonego leczenia paroksetyną i serotoninerгіcznymi produktami leczniczymi (takimi jak L-tryptofan, tryptany, tramadol, linezolid, chlorek metylotioniniowy (błękit metylenowy), SSRI, lit i produkty lecznicze zawierające ziele dziurawca – *Hypericum perforatum*).

Ponadto wymagana jest ścisła kontrola w przypadku fentanylu stosowanego w znieczuleniu ogólnym lub w leczeniu bólu przewlekłego.

Jednoczesne stosowanie paroksetyny i inhibitorów MAO jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Pimozyd

W badaniu, w którym pojedynczą, małą dawkę pimozydu (2 mg) podano jednocześnie z paroksetyną w dawce 60 mg, wykazano około 2,5-krotne zwiększenie stężenia pimozydu. Można to tłumaczyć stwierdzonymi właściwościami paroksetyny, polegającymi na hamowaniu aktywności CYP2D6. W związku z wąskim zakresem terapeutycznym pimozydu i jego zdolnością wydłużania odstępu QT, jednoczesne stosowanie pimozydu i paroksetyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

Enzymy metabolizujące leki

Właściwości farmakokinetyczne i metabolizm paroksetyny mogą być zaburzone przez indukcję lub hamowanie aktywności enzymów metabolizujących leki.

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

Nie uważa się za konieczne dostosowania początkowej dawki produktu leczniczego, jeśli ma być on podawany jednocześnie z substancją czynną indukującą enzymy metabolizujące leki (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fenytoina) lub z fozamprenawirem/ritonawirem. Wszelkie zmiany dawki paroksetyny (również po rozpoczęciu leczenia lub przerwaniu leczenia induktorem enzymów) powinny być dokonywane na podstawie oceny jej działania klinicznego (tolerancja i skuteczność).

Fozamprenawir/ritonawir: Jednoczesne stosowanie fozamprenawiru/ritonawiru w dawkach 700/100 mg dwa razy na dobę z paroksetyną w dawce 20 mg na dobę u zdrowych ochotników przez 10 dni znacząco zmniejszyło stężenie paroksetyny w osoczu, o około 55%. Stężenia fozamprenawiru/ritonawiru w osoczu podczas jednoczesnego stosowania paroksetyny były podobne do odpowiednich wartości w innych badaniach, co wskazuje, że paroksetyna nie wpływa znacząco na metabolizm fozamprenawiru/ritonawiru. Brak dostępnych danych dotyczących długotrwałego jednoczesnego stosowania paroksetyny z fozamprenawirem/ritonawirem, przekraczającego 10 dni.

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

Przeciwpadaczkowe produkty lecznicze: karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu. U pacjentów z padaczką jednoczesne podawanie produktu leczniczego nie wpływało na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne przeciwpadaczkowych produktów leczniczych.

Hamowanie CYP2D6 przez paroksetynę

Podobnie jak pozostałe przeciwdepresyjne produkty lecznicze, w tym inne selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, paroksetyna hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 wątrobowego cytochromu P-450. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu innych jednocześnie podawanych produktów leczniczych, metabolizowanych przez ten izoenzym. Dotyczy to niektórych trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych (np. klomipraminy, nortryptyliny i dezypraminy), neuroleptyków z grupy pochodnych fenotiazyny (np. perfenazyny i tiorydazyny, patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania), rysperydonu, atomoksetyny, niektórych przeciwartmicycznych produktów leczniczych z grupy 1c (np. propafenon i flekainid) i metoprololu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania paroksetyny i metoprololu podawanego w niewydolności serca ze względu na wąski indeks terapeutyczny metoprololu w tym wskazaniu.

Istnieje ważny aktywny metabolit tamoksyfenu, endoksyfen, wytwarzany przez CYP2D6, który ma znaczny udział w skuteczności tamoksyfenu. Nieodwracalne hamowanie CYP2D6 przez paroksetynę powoduje zmniejszenie stężenia endoksyfenu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Podobnie jak w przypadku innych psychotropowych produktów leczniczych, należy doradzić pacjentowi, aby unikał spożywania alkoholu podczas przyjmowania paroksetyny.

Doustne przeciwzakrzepowe produkty lecznicze

Może dochodzić do interakcji farmakodynamicznej między paroksetyną i doustnymi przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i doustnych przeciwzakrzepowych produktów leczniczych może prowadzić do nasilenia działania przeciwzakrzepowego i zwiększenia ryzyka krwawienia. Z tego powodu, podczas stosowania paroksetyny u pacjentów otrzymujących doustne przeciwzakrzepowe produkty lecznicze, należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy oraz inne przeciwpłytkowe produkty lecznicze

Może dochodzić do interakcji farmakodynamicznych między paroksetyną a niesteroidowymi przeciwzapalnymi produktami leczniczymi/kwasem acetylosalicylowym. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i NLPZ/kwasu acetylosalicylowego może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Ostrożność zalecana jest u pacjentów stosujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny jednocześnie z doustnymi przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, produktami leczniczymi wpływającymi na czynność płytek krwi lub zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. atypowe neuroleptyki, takie jak klozapina, fenotiazyny, większość trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, kwas acetylosalicylowy, NLPZ, inhibitory COX-2), jak również u pacjentów z zaburzeniami krwawienia w wywiadzie lub stanami, które predysponują do wystąpienia krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niektóre badania epidemiologiczne wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia u płodów wrodzonych wad rozwojowych, zwłaszcza układu krążenia (np. ubytków przegrody międzykomorowej i międzyprzedsionkowej) związanych ze stosowaniem paroksetyny w pierwszym trymestrze ciąży. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Dane wskazują, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą wrodzoną układu krążenia po ekspozycji matki na działanie paroksetyny jest mniejsze niż 2/100 w porównaniu z przewidywaną częstością występowania tego typu wad wynoszącą około 1/100 w całej populacji. Paroksetyna może być stosowana w ciąży tylko wtedy, kiedy istnieją ścisłe wskazania do jej stosowania. Lekarz przepisujący produkt leczniczy musi rozważyć możliwość zastosowania alternatywnego leczenia u kobiet planujących ciążę i kobiet, które zamierzają zająć w ciążę podczas leczenia paroksetyną. Należy unikać nagłego przerywania leczenia paroksetyną podczas ciąży (patrz „Objawy obserwowane podczas odstawiania paroksetyny”, punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania). Należy obserwować noworodki, których matki kontynuowały przyjmowanie paroksetyny w późnym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze.

U noworodków, których matki stosowały paroksetynę w późnym okresie ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: zespół zaburzeń oddechowych, sinica, bezdech, drgawki, niestałość temperatury ciała, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, nerwowość, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności ze snem. Powyższe objawy mogą być zarówno spowodowane działaniem serotonergicznym, jak i objawami odstawienia produktu leczniczego. W większości przypadków powikłania pojawiały się bezpośrednio albo wkrótce (<24 godzin) po porodzie.

Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie produktów leczniczych z grupy SSRI w ciąży, szczególnie w zaawansowanej ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN).

To zwiększone ryzyko obserwowano średnio w 5 przypadkach na 1000 ciąż. W całej populacji występuje od 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

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

Karmienie piersią

Mała ilość paroksetyny jest wydzielana do mleka. 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.

Skoro nie przewiduje się objawów, można rozważyć karmienie piersią.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że stosowanie paroksetyny może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3). Wyniki badań in vitro na materiale ludzkim mogą sugerować jakieś działanie na nasienie, jednakże opisy przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI (włączając paroksetynę) wykazały, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający.

Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Obserwacje kliniczne wykazały, że w czasie leczenia paroksetyną nie występuje zaburzenie procesów poznawczych i czynności psychoruchowych. Mimo to, podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych wpływających na czynności psychiczne, pacjentów zażywających paroksetynę należy uprzedzić, że powinni zachować ostrożność w trakcie kierowania pojazdami i obsługiwanie maszyn. Mimo że paroksetyna nie zwiększa wywołanych przez alkohol zaburzeń sprawności umysłowej i motorycznej, to jednocześnie stosowanie paroksetyny i alkoholu nie jest zalecane.

4.8 Działania niepożądane

Częstość i nasilenie niektórych z wymienionych poniżej działań niepożądanych mogą zmniejszać się w miarę trwania leczenia i na ogół nie prowadzą do przerwania terapii.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki, nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Bardzo rzadko: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia endokrynologiczne

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie stężenia cholesterolu, zmniejszenie apetytu.

Niezbyt często: zmiana stopnia wyrównania stężenia cukru u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4)

Rzadko: hiponatremia.

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

Zaburzenia psychiczne

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

Niezbyt często: splątanie, omamy.

Rzadko: mania, lęk, depersonalizacja, napady paniki, akatyzja (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Częstość nie znana: agresja, myśli samobójcze i zachowania samobójcze.

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

Objawy te mogą być także spowodowane chorobą podstawową.

Przypadki agresji odnotowano podczas stosowania po wprowadzeniu produktów do obrotu.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: osłabienie koncentracji.

Często: 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, pocenie się, omamy, hiperrefleksję, mioklonie, dreszcze, tachykardię i drżenie).

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

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie.

Niezbyt często: rozszerzenie źrenic (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Bardzo rzadko: ostra jaskra.

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nie znana: szumy uszne.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia zatokowa.

Rzadko: bradykardia.

Zaburzenia naczyniowe

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

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ziewanie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.

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

Bardzo rzadko: krwawienia z przewodu pokarmowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

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

Zgłaszano występowanie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu doniesienia o zaburzeniach czynności wątroby (takich jak zapalenie wątroby, czasami związane z żółtaczką i [lub] niewydolnością wątroby) otrzymywano bardzo rzadko.

W przypadku przedłużonego trwania zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć odstawienie paroksetyny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pocenie się.

Niezbyt często: wysypka, świąd.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: ból stawów, ból mięśni

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie wśród pacjentów w wieku 50 lat lub powyżej, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów stosujących produkty lecznicze z grupy SSRI i TCA. Mechanizm prowadzący do zwiększenia tego ryzyka jest nieznan.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zaburzenia czynności płciowych

Rzadko: hiperprolaktynemia/ mlekotok.

Bardzo rzadko: priapizm.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko: obrzęki obwodowe.

DZIAŁANIA OBSERWOWANE PODCZAS ODSTAWIANIA PAROKSETYNY LECZENIE

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

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

Przerwanie leczenia paroksetyną (zwłaszcza nagle) zwykle prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych.

Zgłaszane były zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i uczucie przechodzenia prądu oraz szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia senne), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, stany splątania, pocenie się, ból głowy, biegunka, palpacje, chwiejność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia wzroku.

Zwykle dolegliwości te są łagodne do umiarkowanych i ustępują samoistnie. Jednak u części pacjentów mogą być ciężkie i (lub) przedłużone. Dlatego zaleca się, aby w przypadkach, gdy nie jest konieczne dalsze leczenie paroksetyną, produkt leczniczy odstawiać stopniowo poprzez zmniejszania dawek (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania oraz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE OPISANE NA PODSTAWIE BADAŃ KLINICZNYCH PRZEPROWADZONYCH U DZIECI I MŁODZIEŻY

Obserwowano następujące objawy niepożądane:

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

Dodatkowe objawy, które były obserwowane: zmniejszenie apetytu, drżenie, potliwość, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość i wahania nastroju), objawy niepożądane związane z krwawieniem, głównie skóry i błony śluzowej. Objawy zaobserwowane po całkowitym zaprzestaniu podawania/zmniejszaniu dawki paroksetyny: chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość, wahania nastroju, samouszkodzenia, myśli samobójcze i próby samobójcze), nerwowość, zawroty głowy, nudności i bóle brzucha (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Patrz punkt 5.1, aby uzyskać więcej informacji na temat pediatrycznych badań klinicznych.

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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Dostępne dane dotyczące przedawkowania świadczą o szerokim marginesie bezpieczeństwa paroksetyny. Na podstawie doświadczenia dotyczącego przedawkowania paroksetyny, oprócz objawów opisanych w punkcie 4.8 „Działania niepożądane”, stwierdzano gorączkę oraz mimowolne skurcze mięśni. Na ogół pacjenci powracali do zdrowia bez poważnych następstw po zażyciu dawek do 2000 mg samej

paroksetyny. Śpiączka i zmiany w EKG występowały rzadko, a zgony bardzo rzadko i zwykle wówczas, gdy paroksetynę przyjęto jednocześnie z innymi psychotropowymi produktami leczniczymi, z alkoholem lub bez alkoholu.

Leczenie

Nie jest znana specyficzna odtrutka.

Należy prowadzić leczenie zgodne z ogólnie przyjętymi zasadami postępowania po przedawkowaniu jakiegokolwiek przeciwdepresyjnego produktu leczniczego. Można rozważyć podanie 20 do 30 g węgla aktywowanego, jeśli to możliwe w ciągu kilku godzin po przedawkowaniu, w celu zmniejszenia wchłaniania paroksetyny. Zaleca się leczenie podtrzymujące i monitorowanie podstawowych czynności życiowych oraz uważną obserwację pacjenta. Opieka nad pacjentem powinna odbywać się w warunkach klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwdepresyjne – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06AB05

Mechanizm działania

Paroksetyna jest silnie i selektywnie działającym inhibitorem wychwytu zwrotnego 5-hydroktryptaminy (5-HT, serotoniny). Uważa się, że przeciwdepresyjne działanie paroksetyny oraz skuteczność w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, fobii społecznej, zespołu lęku uogólnionego, zespołu stresu pourazowego oraz lęku napadowego jest wynikiem wybiórczego hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny w neuronach mózgowych.

Pod względem budowy chemicznej paroksetyna nie należy do grupy trójpierścieniowych, czteropierścieniowych oraz innych dostępnych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych.

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

Zgodnie z selektywnym działaniem, badania *in vitro* wykazały, że w odróżnieniu od trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do receptorów: adrenergicznych alfa1, alfa2 i beta, dopaminergicznych (D2), serotoninergicznych 5-HT1, 5-HT2 i histaminergicznych (H1). Ten brak interakcji z receptorami postsynaptycznymi *in vitro* jest udowodniony przez badania *in vivo*, które wykazały, że paroksetyna nie wpływa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i nie ma właściwości hipotensyjnych.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Paroksetyna nie zaburza funkcji psychomotorycznych i nie nasila hamującego działania etanolu. Podobnie jak inne selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, paroksetyna wywołuje objawy nadmiernego pobudzenia receptorów serotoninergicznych 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 wychwytu zwrotnego serotoniny ma słabe działanie aktywujące.

Własności aktywujące nie są podobne do właściwości amfetaminy.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazują dobrą tolerancję paroksetyny przez układ krążenia. Po podaniu zdrowym osobom paroksetyna nie wywołuje mających znaczenie kliniczne zmian ciśnienia krwi, czynności serca i EKG.

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

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

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

Stosowanie paroksetyny rano nie ma żadnego szkodliwego wpływu ani na jakość ani na długość snu. Co więcej, kiedy u pacjenta następuje reakcja na leczenie paroksetyną, istnieje prawdopodobieństwo poprawy snu.

Analiza zachowań samobójczych u pacjentów dorosłych

Analizy specyficznych badań klinicznych dotyczących stosowania paroksetyny, z grupą kontrolną placebo, u dorosłych z zaburzeniami psychiatrycznymi wykazały zwiększoną częstotliwość zachowań samobójczych u młodych dorosłych (w wieku od 18 do 24 lat) leczonych paroksetyną w porównaniu z placebo (2,19% wzgl. 0,92%). W grupach pacjentów starszych nie obserwowano takiego wzrostu. U pacjentów z epizodami dużej depresji (wszystkie grupy wiekowe) obserwowano wzrost częstotliwości zachowań samobójczych u pacjentów stosujących paroksetynę w porównaniu z placebo (0,32% wzgl. 0,05%); wszystkie te zdarzenia miały charakter prób samobójczych. Jednakże, większość tych prób samobójczych towarzyszących stosowaniu paroksetyny (8 z 11) dotyczyło młodych dorosłych (patrz punkt 4.4).

Reakcja na dawkę

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

Skuteczność długoterminowa

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

Długoterminowa skuteczność paroksetyny w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego została zbadana w trzech 24-tygodniowych badaniach dotyczących leczenia podtrzymującego i zapobiegania nawrotom. W jednym z trzech badań osiągnięto znaczne różnice odsetka nawrotów pomiędzy paroksetyną (38%) a placebo (59%).

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

Długoterminowa skuteczność paroksetyny w leczeniu fobii społecznej, zespołu lęku uogólnionego i zespołu stresu pourazowego nie została wystarczająco udowodniona.

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych dotyczących populacji pediatrycznej

W krótkotrwałych (do 10–12 tygodni) badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży, w grupie przyjmującej paroksetynę, u co najmniej 2% pacjentów i w odsetku co najmniej 2 razy większym w porównaniu z placebo obserwowano następujące działania niepożądane: zwiększona częstość zachowań związanych z samobójstwem (w tym próby samobójcze i myśli samobójcze), samookaleczenia i zwiększona wrogość. Myśli i próby samobójcze były głównie obserwowane w badaniach klinicznych wśród młodzieży z epizodami dużej depresji. Zwiększona wrogość występowała głównie u dzieci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, a szczególnie młodszych dzieci poniżej 12 lat. Działaniami niepożądanymi występującymi częściej w grupie stosującej paroksetynę w porównaniu z placebo były: zmniejszenie apetytu, drżenie, potliwość, hiperkinezja, pobudzenie, niestabilność emocjonalna (w tym płacz i wahania nastroju).

W badaniach, w których zastosowano schemat ze stopniowym zmniejszaniem dawki, objawy raportowane podczas fazy zmniejszania dawki lub po odstawieniu paroksetyny, występujące z częstością co najmniej 2%, w odsetku 2 razy większym niż w grupie placebo, były następujące: niestabilność emocjonalna (w tym płacz, wahania nastroju, samookaleczenia, myśli samobójcze, próby samobójcze), nerwowość,

zawroty głowy, nudności, ból brzucha (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

W 5 badaniach klinicznych z grupami równoległymi dotyczących stosowania produktu leczniczego od 8 tygodni do 8 miesięcy, w grupie leczonej paroksetyną obserwowano działania niepożądane związane z krwawieniami, szczególnie dotyczące skóry i błon śluzowych, które występowały z częstotliwością 1,74% w porównaniu do 0,74% obserwowanych w grupie stosującej placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Paroksetyna łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym i podlega efektowi pierwszego przejścia. Z powodu efektu pierwszego przejścia ilość paroksetyny dostępna w krążeniu układowym jest mniejsza niż ilość wchłonięta z przewodu pokarmowego. Częściowe wysycenie efektu pierwszego przejścia i zmniejszony klirens osoczowy występuje przy zwiększającym się nasyceniu organizmu substancją czynną, po zastosowaniu większych pojedynczych dawek lub po podaniu wielokrotnym. Efektem tego jest nieproporcjonalne zwiększenie stężenia paroksetyny w osoczu i dlatego parametry farmakokinetyczne nie są stałe, co powoduje, że kinetyka paroksetyny jest nieliniowa. Jednakże nieliniowość ogólnie jest nieznaczna i ograniczona do tych osób, u których stężenie w osoczu po zastosowaniu małych dawek jest małe.

Stężenie paroksetyny w stanie stacjonarnym ustala się po 7 – 14 dniach od rozpoczęcia leczenia z użyciem postaci o natychmiastowym lub kontrolowanym uwalnianiu. Właściwości farmakokinetyczne paroksetyny nie zmieniają się podczas długotrwałego stosowania.

Dystrybucja

Paroksetyna jest rozlegle rozprowadzana do tkanek i obliczenia farmakokinetyczne wskazują, że tylko 1% paroksetyny znajduje się w osoczu.

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

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

Paroksetyna przenika do mleka kobiet karmiących piersią i do płodów zwierząt w niewielkich ilościach.

Metabolizm

Główne metabolity paroksetyny mają strukturę polarną i są sprzężonymi produktami oksydacji i metylacji. Metabolity te są łatwo usuwane z organizmu. Biorąc pod uwagę względny brak aktywności farmakologicznej metabolitów paroksetyny, jest mało prawdopodobne, że przyczyniają się one do terapeutycznego działania paroksetyny.

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

Eliminacja

Sześćdziesiąt cztery procent dawki paroksetyny jest wydalane z moczem w postaci metabolitów, mniej niż 2% w postaci niezmienionej. Okolo 36% dawki jest wydalane z kałem, prawdopodobnie za pośrednictwem żółci (w postaci niezmienionej mniej niż 1% dawki). W ten sposób paroksetyna wydalana jest prawie wyłącznie w wyniku przemiany metabolicznej.

Wydalanie metabolitów jest dwufazowe. Początkowo jest wynikiem metabolizmu pierwszego przejścia, a następnie układowej eliminacji paroksetyny.

Okres półtrwania fazy eliminacji paroksetyny jest zmienny; najczęściej wynosi okolo 1 doby.

Specjalne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku i osoby z niewydolnością nerek/wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzone badania toksykologiczne u rebusów i szczurów albinosów wykazały, że przemiany metaboliczne paroksetyny są podobne do opisywanych u ludzi. Jak oczekiwano w przypadku amin lipofilnych, w tym trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, u szczurów wykryto fosfolipidozę. Fosfolipidozy nie obserwowano w badaniach u naczelnych, trwających do jednego roku, z zastosowaniem dawek 6 razy większych niż dawki z zalecanego zakresu terapeutycznego.

Rakotwórczość: w trwających dwa lata badaniach przeprowadzonych u myszy i szczurów paroksetyna nie wykazała działania rakotwórczego.

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

Badania nad toksycznością rozrodczą (działań toksycznych na układ rozrodczy) u szczurów wykazały wpływ paroksetyny na płodność samców i samic, wyrażający się przez zmniejszenie wskaźnika płodności i odsetka ciąży. U szczurów zaobserwowano zmniejszenie liczby noworodków oraz opóźnione kostnienie, związane prawdopodobnie z toksycznym działaniem na matkę a nie z bezpośrednim wpływem na płód/novorodka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks

Sacharoza

Aromat anyżowy:

Etanol: 52,8%, Woda: 46,9%, Anetol: 0,3%

Sodu benzoesan (E 211)

Kwas solny, 1N

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata w oryginalnym opakowaniu.

30 dni po pierwszym otwarciu butelki 30 ml.

60 dni po pierwszym otwarciu butelki 60 ml.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 ml lub 60 ml

Butelka ze szkła oranżowego Typu III z aluminiową zakrętką z zabezpieczeniem gwarancyjnym, pipetka ze szkła Typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Italfarmaco S.p.A
Viale F. Testi, 330
20126 Mediolan
Włochy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12673

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

23.07.2007/13.12.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.05.2015