

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xetanor 20 mg, tabletki powlekane

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xetanor 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe lub prawie białe tabletki powlekane, o średnicy 10 mm, z linią podziału po obu stronach i nacięciem po bokach, z literą „P” na jednej stronie i liczbą „20” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:

- Ciężkich epizodów depresyjnych
- Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych
- Zaburzenia lękowego z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii
- Zaburzenia lękowego w postaci fobii społecznej
- Zaburzenia lękowego uogólnionego
- Zaburzenia stresowego pourazowego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

CIEŻKIE EPIZODY DEPRESYJNE

Zalecana dawka to 20 mg na dobę. Ogólna poprawa stanu klinicznego pacjenta rozpoczyna się po jednym tygodniu, ale widoczna staje się od drugiego tygodnia leczenia. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, dawkowanie należy zweryfikować i, jeśli to konieczne, dostosować w ciągu 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, następnie ponownie ocenić na podstawie wyników leczenia. U niektórych pacjentów, u których odpowiedź kliniczna na dawkę 20 mg jest niewystarczająca, dawkę produktu leczniczego można zwiększać stopniowo o 10 mg, w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę.

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

ZABURZENIE OBSESYJNO-KOMPULSYJNE

Zalecana dawka to 40 mg na dobę. Pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od dawki 20 mg na dobę. Dawka może być zwiększana stopniowo o 10 mg, do wielkości dawki zalecanej. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź kliniczna na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

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

ZABURZENIE LĘKOWE Z NAPADAMI LĘKU

Zalecana dawka to 40 mg na dobę. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 10 mg na dobę i zwiększać ją stopniowo o 10 mg w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie, aż do dawki zalecanej. Rozpoczynanie leczenia od małej dawki początkowej zalecane jest w celu zminimalizowania potencjalnego nasilenia objawów lęku napadowego, co, jak się ogólnie uznaje, występuje w początkowym okresie leczenia choroby. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki, obserwowana odpowiedź kliniczna na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

Pacjenci z zaburzeniem lękowym powinni być leczeni dostatecznie długo, aby zapewnić ustąpienie objawów. Okres ten może trwać kilka miesięcy lub nawet dłużej (patrz punkt 5.1).

FOBIA SPOŁECZNA

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

ZABURZENIE LĘKOWE UOGÓLNIONE

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

ZABURZENIE STRESOWE POURAZOWE

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

INFORMACJE OGÓLNE

OBJAWY Z ODSTAWIENIA OBSERWOWANE PO ZAKOŃCZENIU STOSOWANIA PAROKSETYNY

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

Szczególne populacje:

- **Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)**

U osób w podeszłym wieku obserwuje się zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu, ale zakres stężeń pokrywa się z obserwowanym u osób młodszych. Dawkowanie należy rozpoczynać od dawki początkowej zalecanej u dorosłych. U niektórych pacjentów może być pomocne zwiększenie dawki. Maksymalna dawka nie powinna być większa niż 40 mg na dobę.

- **Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat**

Produktu leczniczego Xetanor nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

- **Zaburzenia czynności nerek lub wątroby**

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

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona nadwrażliwość na paroksetynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową, która może być źródłem białka sojowego, w związku z tym u osób uczulonych na orzeszki ziemne lub soję, mogą wystąpić reakcje uczuleniowe.

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

Leczenie paroksetyną można rozpocząć:

- dwa tygodnie po zakończeniu stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO lub
- co najmniej 24 godziny po zakończeniu stosowania odwracalnych inhibitorów MAO (np. moklobemidu, linezolidu).

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie paroksetyną powinno być ostrożnie rozpoczynane dwa tygodnie po zakończeniu leczenia z zastosowaniem nieodwracalnych inhibitorów MAO lub 24 godziny po zakończeniu leczenia z zastosowaniem odwracalnych inhibitorów MAO.

Dawkę paroksetyny należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej na leczenie (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produktu leczniczego Xetanor nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi, niż w grupie, której podawano placebo. Jeżeli mimo to zostanie podjęta decyzja o rozpoczęciu leczenia, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych co do bezpieczeństwa stosowania paroksetyny u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się, aż do wystąpienia wyraźnej remisji. Ponieważ przez pierwsze kilka tygodni leczenia lub dłużej może nie być poprawy, pacjent powinien być uważnie obserwowany, aż do jej wystąpienia. Z ogólnego doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia.

W innych zaburzeniach psychicznych, w których stosuje się paroksetynę, ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem może być także zwiększone. Poza tym, zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi epizodami depresyjnymi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkim epizodem depresyjnym.

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

Pacjenci, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka, powinni w trakcie stosowania paroksetyny pozostawać pod szczególną opieką, zwłaszcza we wczesnym okresie leczenia lub po zmianie dawki. Pacjentów (i opiekunów pacjentów) należy poinformować o konieczności monitorowania każdego pogorszenia stanu klinicznego, czy pojawienia się zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko wystąpią takie objawy.

Akatzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie paroksetyny wiąże się z rozwojem akatzji, charakteryzującej się poczuciem wewnętrznego niepokoju i subiektywnie przykrym pobudzeniem psychoruchowym z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki u pacjentów, u których objawy te wystąpią, może być szkodliwe.

Zespół serotoninowy/złośliwy zespół neuroleptyczny

W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego lub objawów jak w złośliwym zespole neuroleptycznym u pacjentów przyjmujących paroksetynę jednocześnie z innymi lekami serotoninergicznymi i (lub) neuroleptykami. Ponieważ zespół ten może stanowić zagrożenie dla życia, jeśli wystąpi grupa objawów, takich jak hipertermia, sztywność mięśni, drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwością szybkich zmian w zakresie czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, w tym splątanie, drażliwość, skrajne pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę), należy przerwać leczenie paroksetyną i rozpocząć objawowe leczenie wspomagające. Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego nie należy stosować paroksetyny jednocześnie z prekursorami serotoniny (takimi jak L-tryptofan, oksytryptan) (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5).

Mania

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

Zaburzenie czynności nerek/wątroby

Zalecana jest ostrożność u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) może wpływać na kontrolowanie stężenia glukozy we krwi. Może okazać się konieczna zmiana dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Padaczka

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

Napady drgawkowe

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

Leczenie elektrowstrząsami

Doświadczenia kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania paroksetyny z elektrowstrząsami są ograniczone.

Jaskra

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

Zaburzenia czynności serca

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

Hiponatremia

Podczas leczenia paroksetyną rzadko obserwowano zmniejszenie stężenia sodu (hiponatremię) w osoczu, głównie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grup ryzyka, np. w przypadku jednoczesnego stosowania leków i marskości wątroby. Hiponatremia zazwyczaj ustępuje po odstawieniu paroksetyny.

Krwawienie

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

krwawieniach, np. z przewodu pokarmowego. U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko krwawienia może być większe.

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

Interakcje z tamoksyfenem

Paroksetyna może zmniejszać skuteczność tamoksyfenu (patrz punkt 4.5). Zaleca się, aby lekarz rozważył zastosowanie innego leku przeciwdepresyjnego z minimalnym wpływem na aktywność CYP2D6.

Objawy z odstawienia obserwowane po zakończeniu stosowania paroksetyny

Objawy z odstawienia występują często po przerwaniu leczenia paroksetyną, szczególnie gdy leczenie przerwano nagle (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po przerwaniu leczenia występowały u 30% pacjentów leczonych paroksetyną w porównaniu do 20% pacjentów przyjmujących placebo. Występowanie objawów z odstawienia nie oznacza, że lek uzależnia lub wywołuje uzależnienie.

Ryzyko objawów z odstawienia może zależeć od wielu czynników, do których należą czas trwania leczenia, wielkości stosowanej dawki i szybkość zmniejszania dawki. Zgłaszano zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje, wrażenie wstrząsów elektrycznych i szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia senné), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunkę, kołatanie serca, niestabilność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie.

Objawy te występują zazwyczaj w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu produktu leczniczego, jednak istnieją bardzo rzadkie doniesienia o ich wystąpieniu u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę.

Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego zaleca się podczas odstawiania paroksetyny stopniowe zmniejszanie dawki przez kilka tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2 „Objawy z odstawienia obserwowane po zakończeniu stosowania paroksetyny”).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki serotonergiczne

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych z grupy SSRI, jednoczesne podawanie paroksetyny i leków serotonergicznych może prowadzić do wystąpienia objawów związanych z działaniem serotoniny (zespół serotoninowy: patrz punkt 4.4). Wymagane jest zachowanie ostrożności i ścisła kontrola kliniczna podczas skojarzonego leczenia paroksetyną i lekami serotonergicznymi (takimi jak L-tryptofan, pochodne tryptanu, tramadol, linezolid, produkty lecznicze z grupy SSRI, lit, petydyna i preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*). Wymagane jest również zachowanie ostrożności stosując fentanyl podczas znieczulenia ogólnego oraz leczenia przewlekłego bólu. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Pimozyd

W badaniu, w którym pojedynczą, małą dawkę pimozydu (2 mg) podano jednocześnie z paroksetyną w dawce 60 mg, wykazano około 2,5-krotne zwiększenie stężenia pimozydu. Można to tłumaczyć znanymi właściwościami paroksetyny, polegającymi na hamowaniu aktywności CYP2D6. Ze względu na wąski zakres terapeutyczny pimozydu i możliwość wydłużania przez niego odstępu QT, jednoczesne stosowanie pimozydu i paroksetyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Enzymy metabolizujące produkty lecznicze

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

Fozamprenawir/rytonawir

Jednoczesne stosowanie fozamprenawiru/rytonawiru w dawkach 700/100 mg dwa razy na dobę i paroksetyny w dawce 20 mg na dobę u zdrowych ochotników przez 10 dni znacząco zmniejsza stężenie paroksetyny w osoczu (o około 55%). Stężenia fozamprenawiru/rytonawiru w osoczu podczas jednoczesnego stosowania paroksetyny były podobne do wartości referencyjnych uzyskanych w innych badaniach. Wynika z tego, że paroksetyna nie wpływa znacząco na metabolizm fozamprenawiru/rytonawiru. Nie ma danych dotyczących długotrwałego (powyżej 10 dni) jednoczesnego stosowania paroksetyny i fozamprenawiru/rytonawiru.

Procyklidyna

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

Leki przeciwpadaczkowe

Karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu. U pacjentów z padaczką jednoczesne stosowanie paroksetyny nie wpływało na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków przeciwpadaczkowych.

Hamowanie CYP2D6 przez paroksetynę

Podobnie jak pozostałe leki przeciwdepresyjne, w tym inne produkty lecznicze z grupy SSRI, paroksetyna hamuje aktywność enzymu CYP2D6 wątrobowego cytochromu P450. Hamowanie enzymu CYP2D6 może prowadzić do zwiększenia stężeń w osoczu innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych metabolizowanych przez ten enzym. Dotyczy to niektórych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (np. kломipraminy, nortryptyliny i dezypraminy), neuroleptyków z grupy pochodnych fenotiazyny (np. perfenazyny i tiorydazyny, patrz punkt 4.3), rysperydonu, atomoksetyny, niektórych leków przeciwożylnych klasy 1c (np. propafenonu i flekainidu) i metoprololu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania paroksetyny i metoprololu podawanego w niewydolności serca, ze względu na jego wąski zakres terapeutyczny w tym wskazaniu.

Tamoksyfen jest prolekiem wymagającym aktywacji metabolicznej przez CYP2D6. Hamowanie aktywności CYP2D6 przez paroksetynę może prowadzić do zmniejszenia stężenia aktywnego metabolitu w osoczu i przez to zmniejszenia skuteczności tamoksyfenu, szczególnie u pacjentów intensywnie metabolizujących produkty lecznicze. Zaleca się, aby lekarz rozważył zastosowanie innego leku przeciwdepresyjnego minimalnie wpływającego na aktywność CYP2D6.

Alkohol

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Może dochodzić do interakcji farmakodynamicznej między paroksetyną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Jednoczesne stosowanie paroksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych może prowadzić do zwiększenia działania przeciwzakrzepowego i ryzyka krwawienia. Z tego powodu, podczas stosowania paroksetyny u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe, należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy oraz inne leki przeciw płytkowe

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z niektórych badań epidemiologicznych wynika, że stosowanie paroksetyny w pierwszym trymestrze ciąży wiąże ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych, szczególnie układu sercowo-naczyniowego (np. ubytki w przegrodzie międzykomorowej lub w przegrodzie międzyprzedsionkowej serca). Mechanizm tych zmian jest nieznany. Z danych wynika, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą układu sercowo-naczyniowego w wyniku narażenia na działanie paroksetyny stosowanej przez matkę w ciąży, wynosi mniej niż 2/100 w porównaniu do spodziewanego wskaźnika występowania tego rodzaju wad rozwojowych w populacji ogólnej wynoszącego około 1/100.

Paroksetyna może być stosowana w ciąży tylko wtedy, kiedy istnieją bezwzględne wskazania. U kobiet w ciąży lub u kobiet, które planują ciążę lekarz powinien rozważyć alternatywną metodę leczenia. Należy unikać nagłego przerywania stosowania paroksetyny w ciąży (patrz punkt 4.2 „Objawy z odstawienia obserwowane po zakończeniu stosowania paroksetyny”). 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: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, drgawki, wahania temperatury ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, drżączka ze zdenerwowania, drażliwość, letarg, nieustanny płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być spowodowane działaniem serotonergicznym lub mogą wystąpić jako objawy z odstawienia. W większości przypadków powikłania ujawniają się natychmiast lub wkrótce (<24 godzin) po porodzie.

Z badań epidemiologicznych wynika, że stosowanie w ciąży leków z grupy SSRI, szczególnie w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. PPHN - Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Zaobserwowane ryzyko wynosi

około 5 przypadków na 1000 ciąż. W ogólnej populacji obserwuje się 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż.

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

Laktacja

Paroksetyna w niewielkiej ilości jest wydzielana do mleka kobiecego. W opublikowanych badaniach, stężenia paroksetyny w surowicy niemowląt karmionych piersią były niewykrywalne (<2 ng/ml) lub bardzo małe (<4 ng/ml) i u tych niemowląt nie obserwowano oznak działania leku. Jeśli nie przewiduje się objawów, można rozważyć karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Mimo że paroksetyna nie zwiększa wywołanych przez alkohol zaburzeń sprawności psychicznej i ruchowej, to jednoczesne stosowanie paroksetyny i alkoholu nie jest zalecane.

4.8 Działania niepożądane

Częstość i nasilenie niektórych z wymienionych poniżej działań niepożądanych mogą zmniejszać się w miarę trwania leczenia i na ogół nie prowadzą do przerwania leczenia. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania.

Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

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: reakcje uczuleniowe (w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy).

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko: zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyna, ADH).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie stężenia cholesterolu, zmniejszenie apetytu.

Rzadko: hiponatremia.

Hiponatremia obserwowana była przeważnie u pacjentów w podeszłym wieku i czasami związana była z zespołem niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyna, ADH).

Zaburzenia psychiczne

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

Niezbyt często: splątanie, omamy.

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

Częstość nieznana: myśli samobójcze, zachowania samobójcze.

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.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Niezbyt często: objawy pozapiramidowe.

Rzadko: drgawki, zespół niespokojnych nóg.

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

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

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie.

Niezbyt często: rozszerzenie źrenic (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: ostra jaskra.

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: szумы uszne.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia zatokowa.

Rzadko: bradykardia.

Zaburzenia naczyńiowe

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

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: ziewanie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.

Często: zaparcia, biegunka, wymioty, suchość w jamie ustnej.

Bardzo rzadko: krwawienia z przewodu pokarmowego.

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) niewydolność wątroby).

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pocenie się.

Niezbyt często: wysypka, świąd.

Bardzo rzadko: nadwrażliwość na światło.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zaburzenia seksualne.

Rzadko: prolaktynemia/mlekoktok.

Bardzo rzadko: priapizm.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Rzadko: ból stawów, ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zwiększenie masy ciała.

Bardzo rzadko: obrzęki obwodowe.

Działania niepożądane związane z grupą terapeutyczną

Badania epidemiologiczne, głównie prowadzone u pacjentów w wieku 50 lat i powyżej, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości w grupie pacjentów otrzymujących produkty lecznicze z grupy SSRI oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm tego ryzyka nie jest znany.

OBJAWY Z ODSTAWIENIA OBSERWOWANE PO ZAKOŃCZENIU STOSOWANIA PAROKSETYNY

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

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

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

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

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

W przeprowadzonych u dzieci i młodzieży krótkotrwałych (do 10-12 tygodni) badaniach klinicznych, w grupie pacjentów leczonych paroksetyną obserwowano następujące objawy niepożądane, występujące u co najmniej 2% pacjentów i dwa razy częściej niż w grupie placebo: zwiększoną częstość zachowań związanych z samobójstwem (w tym próby samobójcze i myśli samobójcze), samouszkodzenia i zwiększoną wrogość. Myśli samobójcze i próby samobójcze obserwowano głównie w badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród młodzieży z ciężkim epizodem depresyjnym. Zwiększona wrogość występowała szczególnie wśród dzieci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, głównie u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dodatkowe objawy obserwowane częściej w grupie leczonych paroksetyną w porównaniu z grupą przyjmujących placebo to: zmniejszenie apatytu, drżenie, potliwość, hiperkineza, pobudzenie, chwiejność emocjonalna (w tym płaczliwość, wahania nastroju).

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Dostępne dane dotyczące przedawkowania świadczą o szerokim marginesie bezpieczeństwa paroksetyny. Na podstawie doświadczenia dotyczącego przedawkowania paroksetyny, oprócz objawów opisanych w punkcie 4.8, stwierdzono gorączkę i mimowolne skurcze mięśni. Na ogół pacjenci powracali do zdrowia bez poważnych następstw nawet po zażyciu dawek do 2 000 mg samej paroksetyny. Śpiączka i zmiany w EKG występowały rzadko, a zgony bardzo rzadko i zwykle wtedy, gdy paroksetynę przyjęto jednocześnie z innymi lekami psychotropowymi, z alkoholem lub bez alkoholu.

Leczenie

Nie jest znana swoista odtrutka.

Leczenie należy prowadzić zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami postępowania po przedawkowaniu jakiegokolwiek leku przeciwdepresyjnego. Jeżeli od przedawkowania minęło kilka godzin, to można rozważyć podanie 20 do 30 g węgla aktywowanego, aby zmniejszyć wchłanianie paroksetyny. Wskazane jest również leczenie podtrzymujące i częste monitorowanie czynności życiowych oraz uważne obserwacje pacjenta. Sposób postępowania powinien być zgodny ze stanem klinicznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwdepresyjne - selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, kod ATC: N06A B05

Mechanizm działania

Paroksetyna jest silnym i selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotoniny). Uważa się, że przeciwdepresyjne działanie paroksetyny oraz skuteczność w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, lęku społecznego (fobii społecznej), zaburzenia lękowego uogólnionego, zaburzenia stresowego pourazowego oraz lęku napadowego jest wynikiem wybiórczego hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny w neuronach mózgowych. Pod względem budowy chemicznej paroksetyna nie należy do grupy trójpierścieniowych, czteropierścieniowych, ani innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych. Paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do cholinergicznym receptorów muskarynowych. Badania na zwierzętach wykazały jej słabe właściwości przeciwocholinergiczne. Zgodnie z selektywnym działaniem, badania *in vitro* wykazały, że w odróżnieniu od trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do receptorów adrenergicznych alfa1, alfa2 i beta, dopaminowych (D2), serotoninowych 5-HT1, 5-HT2 i histaminowych (H1). Ten brak interakcji z receptorami postsynaptycznymi *in vitro* został potwierdzony w badaniach *in vivo*, które wykazały, że paroksetyna nie wpływa hamująco na ośrodkowy układ nerwowy i nie ma właściwości hipotensyjnych.

Działanie farmakodynamiczne

Paroksetyna nie zaburza funkcji psychoruchowych i nie wzmaga hamującego działania etanolu. Podobnie jak inne selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, paroksetyna wywołuje

objawy nadmiernego pobudzenia receptorów serotoninowych po jej zastosowaniu u zwierząt otrzymujących wcześniej inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) lub tryptofan. Badania dotyczące zachowania i badania EEG wykazują, że paroksetyna, w dawkach większych niż te wymagane do zahamowania wychwytu zwrotnego serotoniny, ma słabe działanie aktywujące. Właściwości aktywujące nie są podobne do właściwości amfetaminy. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazują dobrą tolerancję paroksetyny przez układ krążenia. Po podaniu zdrowym osobom paroksetyna nie wywołuje znaczących klinicznie zmian ciśnienia krwi, częstości akcji serca i EKG. Badania wykazują, że w odróżnieniu od leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyt zwrotny noradrenaliny, paroksetyna ma znacznie mniejszą zdolność hamowania działania przeciwnadciśnieniowego guanetydyny.

W leczeniu zaburzeń depresyjnych, paroksetyna wykazuje skuteczność porównywalną do skuteczności standardowych leków przeciwdepresyjnych. Istnieją również dowody, że paroksetyna może mieć wartość terapeutyczną u pacjentów, którzy nie zareagowali na standardowe leczenie. Stosowanie paroksetyny rano nie ma szkodliwego wpływu ani na jakość, ani na długość snu. Co więcej, pacjenci reagując na leczenie paroksetyną, doświadczają poprawy snu.

Reakcja na dawkę

W badaniach ze stałą dawką leku krzywa odpowiedzi na dawkę była płaska, co wskazuje, że stosowanie dawek większych niż zalecane nie będzie bardziej skuteczne. Jednak pewne dane kliniczne wskazują, że zwiększenie dawki może być korzystne dla niektórych pacjentów.

Skuteczność długotrwała

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Paroksetyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia. Z powodu efektu pierwszego przejścia ilość paroksetyny dostępna w krążeniu układowym jest mniejsza niż ilość wchłonięta z przewodu pokarmowego. Częściowe wysycenie metabolizmu pierwszego przejścia i zmniejszony osoczowy klirens występuje przy zwiększającym się nasyceniu organizmu lekiem, po zastosowaniu większych pojedynczych dawek lub po podaniu wielokrotnym. Efektem tego są nieproporcjonalne zwiększenia stężeń paroksetyny w osoczu i dlatego parametry farmakokinetyczne nie są stałe, co powoduje, że kinetyka leku jest nieliniowa. Jednak nieliniowość ogólnie jest nieznaczna i występuje u tych osób, u których stężenie w osoczu po zastosowaniu małych dawek jest niewielkie. Stężenie leku w stanie stacjonarnym ustala się po 7 do 14 dniach od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem postaci leku o natychmiastowym lub

kontrolowanym uwalnianiu. Farmakokinetyka leku nie zmienia się podczas długotrwałego stosowania.

Dystrybucja

Paroksetyna jest w znacznym stopniu rozprowadzana do tkanek i obliczenia farmakokinetyczne wskazują, że tylko 1% paroksetyny znajduje się w osoczu. Około 95% paroksetyny w stężeniach terapeutycznych jest związane z białkami. Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniami paroksetyny w osoczu a działaniem klinicznym (działania niepożądane i skuteczność). Paroksetyna w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego i do płodów zwierząt laboratoryjnych.

Metabolizm

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

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

Wydalenie

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

Specjalne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku i osoby z niewydolnością nerek lub wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne przeprowadzone na małpach *Rhesus* i szczurach albinosach wykazały, że przemiany metaboliczne paroksetyny są podobne do opisywanych u ludzi. Jak oczekiwano w przypadku amin lipofilnych, w tym trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, u szczurów wykryto fosfolipidozę. Fosfolipidozy nie obserwowano w badaniach na naczelnych, trwających do jednego roku, z zastosowaniem dawek 6 razy większych od zalecanego zakresu dawek klinicznych. Rakotwórczość: W trwających dwa lata badaniach, przeprowadzonych na myszach i szczurach, nie wykazano działania rakotwórczego paroksetyny. Genotoksyczność: Nie obserwowano działania genotoksycznego w wielu badaniach *in vitro* i *in vivo*. Badania na szczurach dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały, że paroksetyna wpływa na płodność samców i samic. U szczurów obserwowano zwiększoną śmiertelność potomstwa i opóźnienie kostnienia. Drugie z wymienionych działań było prawdopodobnie związane z toksycznym działaniem na matkę i nie jest uważane za bezpośredni wpływ na płód lub noworodka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian
Karboksymetyloskrobia sodowa
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka tabletki:

Eudragit E100
Opadry ABM white:
Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171),
Talk
Lecytyna sojowa (E322)
Guma ksantyn (E415)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister: Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/Aluminium
Każdy blister zawiera 10 tabletek.

Pojemnik polipropylenowy (biały, cylindryczny pojemnik) z białym okrągłym wieczkiem LDPE i pochłaniaczem wilgoci (żel krzemionkowy).

Wielkości opakowań: 20, 30, 60, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

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

Pozwolenie nr 12074

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

13.02.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.01.2011