

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paroxetina Pfizer 20 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di paroxetina (come paroxetina cloridrato emiidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio anidro 9,5 mg/compressa rivestita con film.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese biconvesse, rivestite con film, bianche, a forma di capsula, con impresso "56" su un lato e "C" ed una profonda linea di incisione sull'altro lato.

La compressa rivestita con film può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di:

- Episodio di depressione maggiore.
- Disturbo ossessivo compulsivo (OCD).
- Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia.
- Disturbi d'ansia sociale/fobia sociale.
- Disturbo d'ansia generalizzata.
- Disturbo da stress post-traumatico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare paroxetina una volta al giorno, al mattino insieme al cibo. Le compresse rivestite con film devono essere degluite piuttosto che masticate.

Posologia

#### EPISODIO DI DEPRESSIONE MAGGIORE

La dose raccomandata è di 20 mg al giorno. In genere, il miglioramento nei pazienti inizia dopo una settimana, ma può divenire evidente solo dalla seconda settimana di terapia.

Come per tutti i farmaci antidepressivi, il dosaggio deve essere rivisto e aggiustato se necessario entro le prime 3-4 settimane dall'inizio della terapia e in seguito, come ritenuto clinicamente appropriato. Nei pazienti con risposta insufficiente alla dose di 20 mg, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 50 mg al giorno, con aumenti graduali di 10 mg, in base alla risposta del paziente.

I pazienti con depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di almeno sei mesi per assicurarsi che siano liberi da sintomi.

#### **DISTURBO OSSESSIVO COMPULSIVO (DOC)**

La dose raccomandata è di 40 mg al giorno. I pazienti devono iniziare con 20 mg/die, la dose può essere aumentata gradualmente, con incrementi di 10 mg, sino alla dose raccomandata. Se dopo alcune settimane di terapia alla dose raccomandata si osserva una risposta insufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale del dosaggio fino ad un massimo di 60 mg/giorno.

I pazienti con DOC devono essere trattati per un periodo sufficiente per assicurarsi che siano liberi da sintomi. Tale periodo può essere di diversi mesi o anche più lungo (vedere paragrafo 5.1).

#### **DISTURBO DA ATTACCHI DI PANICO**

La dose raccomandata è di 40 mg al giorno. I pazienti devono iniziare con 10 mg/die e la dose può essere aumentata gradualmente, con incrementi di 10 mg fino alla dose raccomandata, in base alla risposta del paziente. Si raccomanda un basso dosaggio iniziale per ridurre al minimo il potenziale peggioramento della sintomatologia da panico, come si è osservato generalmente all'inizio del trattamento di questo disturbo. Se dopo alcune settimane di terapia alla dose raccomandata si osserva una risposta insufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose fino ad un massimo di 60 mg/giorno.

I pazienti con disturbo da attacchi di panico devono essere trattati per un periodo sufficiente ad assicurare che siano liberi da sintomi. Tale periodo può essere di diversi mesi o anche più lungo (vedere paragrafo 5.1).

#### **DISTURBO D'ANSIA SOCIALE/FOBIA SOCIALE**

La dose raccomandata è di 20 mg al giorno. Se dopo alcune settimane di terapia alla dose raccomandata si osserva una risposta insufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con aumenti di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg/giorno. L'uso a lungo termine deve essere valutato periodicamente (vedere paragrafo 5.1).

#### **DISTURBO D'ANSIA GENERALIZZATA**

La dose raccomandata è di 20 mg al giorno. Se dopo alcune settimane di terapia alla dose raccomandata si osserva una risposta insufficiente, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con aumenti di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg/giorno.

L'uso a lungo termine deve essere valutato periodicamente (vedere paragrafo 5.1).

#### **DISTURBO DA STRESS POST-TRAUMATICO**

La dose raccomandata è di 20 mg al giorno. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, si è osservato che alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con aumenti di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg/giorno.

L'uso a lungo termine deve essere valutato periodicamente (vedere paragrafo 5.1).

## INFORMAZIONI GENERALI

### SINTOMI DA SOSPENSIONE OSSERVATI IN SEGUITO A INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON PAROXETINA

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8). Il regime a riduzioni graduali della posologia usato negli studi clinici ha utilizzato un decremento progressivo del dosaggio giornaliero pari a 10 mg ad intervalli settimanali. Se si manifestano, a seguito della riduzione della dose o al momento della interruzione del trattamento, sintomi non tollerati, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

#### Popolazioni speciali

- **Anziani**

Nei soggetti anziani è stato riscontrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina, tuttavia l'intervallo delle concentrazioni è sovrapponibile a quello osservato in soggetti più giovani. La somministrazione deve cominciare alle stesse dosi utilizzate inizialmente nell'adulto. In alcuni pazienti può essere utile l'incremento della dose, ma la dose massima non deve superare i 40 mg al giorno.

#### Popolazione pediatrica

- **Bambini e adolescenti (7-17 anni)**

Paroxetina non deve essere usata per il trattamento di bambini e adolescenti, in quanto è stato riscontrato in studi clinici controllati come paroxetina sia associata a un aumento del rischio di comportamento suicidario e di atteggiamento ostile. Inoltre, in tali studi l'efficacia non è stata dimostrata in modo adeguato (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8).

- **Bambini di età inferiore ai 7 anni**

**L'uso di paroxetina in bambini di età inferiore a 7 anni non è stato studiato. Paroxetina non deve essere usata fino a quando la sicurezza e l'efficacia in questo gruppo di età non siano state determinate.**

- **Pazienti con compromissione renale/epatica**

In pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) o in pazienti con alterata funzionalità epatica si verifica un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina. Pertanto, il dosaggio deve essere limitato alle dosi più basse dell'intervallo posologico.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Paroxetina è controindicata in associazione con inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO). In circostanze eccezionali, si può somministrare linezolid (un antibiotico che è un IMAO non selettivo reversibile) in combinazione con paroxetina, a condizione che sia possibile

l'osservazione attenta dei sintomi da sindrome serotoninergica e il monitoraggio della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con paroxetina può essere iniziato:

- due settimane dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO non reversibile, o
- almeno 24 ore dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO reversibile (per esempio moclobemide, linezolid, metiltioninio cloruro (blu di metilene; un agente di visualizzazione preoperatoria che è un IMAO non selettivo reversibile)).

L'inizio della terapia con qualsiasi IMAO deve avvenire ad almeno una settimana di distanza dall'interruzione del trattamento con paroxetina.

Paroxetina non deve essere usata in associazione a tioridazina poiché, come con altri farmaci inibitori dell'enzima epatico CYP450 2D6, la paroxetina può aumentare i livelli plasmatici della tioridazina (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione di tioridazina da sola può indurre prolungamento dell'intervallo QTc associato a grave aritmia ventricolare quali torsioni di punta, e morte improvvisa.

Paroxetina non deve essere usata in associazione a pimozide (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il trattamento con paroxetina deve essere iniziato con cautela due settimane dopo la cessazione del trattamento con un IMAO irreversibile o 24 ore dopo la cessazione del trattamento con un MAO-inibitore reversibile. Il dosaggio di paroxetina deve essere aumentato gradualmente fino a raggiungere una risposta ottimale (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.5).

##### **Utilizzo in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età**

Paroxetina non deve essere usata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. In studi clinici si è osservato che i comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) e gli atteggiamenti ostili (prevalentemente aggressività, comportamento oppositivo e rabbia) erano più frequenti nei bambini e negli adolescenti trattati con antidepressivi in confronto a quelli trattati con placebo. Se, per necessità clinica, si decide comunque di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente controllato per verificare la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, non esistono dati di sicurezza a lungo termine in bambini e adolescenti relativi alla crescita, alla maturazione e allo sviluppo cognitivo e comportamentale.

##### **Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico**

La depressione è associata ad aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a quando si manifesta una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante e oltre le prime settimane di trattamento, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali paroxetina è prescritta possono anche essere associate a un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste patologie possono essere associate a disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici si devono pertanto osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore.

Pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono riconosciuti a rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una meta-analisi di studi clinici condotti verso placebo su medicinali antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un incremento del rischio di comportamenti suicidi nei pazienti di età inferiore a 25 anni in terapia antidepressiva rispetto a quelli trattati con placebo (vedere anche paragrafo 5.1).

La terapia deve essere accompagnata da un'attenta supervisione dei pazienti, in particolare quelli ad alto rischio, specialmente all'inizio del trattamento e a seguito di cambiamenti del dosaggio. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare qualunque peggioramento clinico, comportamento o pensiero suicidario e insoliti cambi di comportamento e, se tali sintomi si presentano, devono immediatamente consultare un medico.

#### **Acatisia/Irrequietezza psicomotoria**

L'uso di paroxetina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione interna di irrequietezza e di agitazione psicomotoria, quale l'impossibilità di sedere o stare immobile, generalmente associate a un malessere soggettivo. Ciò è più probabile che accada durante le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

#### **Sindrome serotoninergica/Sindrome maligna da neurolettici**

In rare occasioni, si è avuto la comparsa di casi di sindrome serotoninergica o di sindrome maligna da neurolettici, in associazione al trattamento con paroxetina, in particolare quando somministrata in concomitanza ad altri medicinali serotoninergici e/o neurolettici. Poiché tali sindromi possono comportare condizioni di potenziale pericolo di vita, si deve interrompere il trattamento con paroxetina in caso di comparsa di tali eventi (caratterizzati da un insieme di sintomi, quali ipertermia, rigidità, mioclono, squilibri del sistema autonomo con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale compresi confusione, irritabilità, agitazione estrema che evolve a delirium e coma) e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto. La paroxetina non deve essere usata in associazione a precursori della serotonina (quali L-triptofano, oxitriptano) a causa del rischio di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.5).

#### **Mania**

Come con gli altri antidepressivi, paroxetina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi positiva per mania. Paroxetina deve essere sospesa in tutti i pazienti che entrano in una fase maniacale.

#### **Compromissione della funzionalità renale/epatica**

Si raccomanda cautela nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### **Diabete**

Nei pazienti diabetici il trattamento con gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario modificare il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali. Inoltre, ci sono stati studi che

suggeriscono che un aumento dei livelli di glucosio nel sangue può verificarsi quando paroxetina e pravastatina sono somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

### **Epilessia**

Come con altri antidepressivi, paroxetina deve essere usata con cautela in pazienti con epilessia.

### **Convulsioni**

L'incidenza complessiva di convulsioni in pazienti trattati con paroxetina è inferiore allo 0,1%. Il medicinale deve essere sospeso in tutti i pazienti che presentano convulsioni.

### **Terapia elettroconvulsivante (TEC)**

Esiste esperienza clinica limitata nella somministrazione concomitante di paroxetina con terapia elettroconvulsivante (TEC).

### **Glaucoma**

Come con altri SSRI, paroxetina può causare midriasi e deve essere usata con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con anamnesi positiva per glaucoma.

### **Patologie cardiache**

In pazienti con patologie cardiache devono essere osservate le precauzioni consuete.

### **Iponatremia**

Raramente è stata riportata iponatremia, prevalentemente negli anziani. Occorre cautela anche in quei pazienti a rischio di iponatremia, per esempio per terapie concomitanti e cirrosi. L'iponatremia è in genere reversibile dopo la sospensione di paroxetina.

### **Emorragia**

Con gli SSRI sono stati riportati casi di disturbi emorragici a livello cutaneo, quali ecchimosi e porpora. Sono state riportate altre manifestazioni emorragiche, per esempio emorragie gastrointestinali. Gli anziani possono essere maggiormente a rischio.

Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI in concomitanza con anticoagulanti orali, con medicinali noti per influire sulla funzione piastrinica o con altri medicinali che possono aumentare il rischio di emorragie (per esempio antipsicotici atipici quali clozapina, fenotiazine, gran parte degli antidepressivi triciclici (TCA), acido acetilsalicilico, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), COX-2 inibitori) e nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi emorragici o condizioni che possono predisporre ad emorragie.

### **Interazione con tamoxifene**

La paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, può portare ad una riduzione delle concentrazioni di endoxifene, uno dei più importanti metaboliti attivi del tamossifene. La somministrazione di paroxetina, pertanto, per quanto possibile, deve essere evitata durante il trattamento con tamossifene (vedere paragrafo 4.5).

### **Sintomi da sospensione osservati in caso di interruzione del trattamento con paroxetina**

I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento è interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi avversi osservati con l'interruzione del trattamento si presentavano nel 30% dei pazienti

trattati con paroxetina, in confronto al 20% dei pazienti trattati con placebo. L'insorgenza di sintomi da sospensione non è la stessa nei casi in cui il medicinale induca assuefazione o dipendenza.

Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e il dosaggio della terapia, e il tasso di riduzione della dose.

Sono stati riportati vertigini, disturbi sensoriali (compresi parestesia, sensazione di scossa elettrica e tinnito), disturbi del sonno (compresi sogni vividi), agitazione o ansia, nausea, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia, in alcuni pazienti può essere grave. Tali sintomi, in genere, compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari di questi sintomi comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di paroxetina, quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con paroxetina" nel paragrafo 4.2).

#### **Avvertenze sugli eccipienti**

Paroxetina, compresse rivestite con film, contiene una piccola quantità di lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### **Farmaci serotoninergici**

Come con altri SSRI, la somministrazione contemporanea con farmaci serotoninergici può portare alla insorgenza di effetti 5-HT associati (sindrome serotoninergica: vedere paragrafo 4.4). Occorre cautela ed è richiesto un più attento controllo clinico quando i medicinali serotoninergici (come L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, metilmetioninio cloruro (blu di metilene), SSRI, litio, petidina e preparazioni a base di erba di San Giovanni - *Hypericum perforatum*) sono somministrati in concomitanza con paroxetina. Si deve esercitare cautela anche con fentanil, utilizzato nell'anestesia generale o nel trattamento del dolore cronico. L'uso concomitante di paroxetina e IMAO è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3).

#### **Pimozide**

Un aumento dei livelli di pimozide, in media di 2,5 volte, è stato riscontrato in uno studio con una dose singola bassa (2 mg) di pimozide somministrata in concomitanza a 60 mg di paroxetina. Questo può essere spiegato dalle note proprietà inibitorie di CYP2D6 della paroxetina. A causa dell'indice terapeutico ristretto di pimozide e della sua capacità di prolungare l'intervallo QT, è controindicata la somministrazione contemporanea di paroxetina e pimozide (vedere paragrafo 4.3).

#### **Pravastatina**

L'interazione tra paroxetina e la pravastatina è stata osservata in studi e suggeriscono che la somministrazione concomitante di paroxetina e pravastatina può portare ad un aumento dei livelli di glucosio nel sangue. I pazienti con diabete mellito trattati con paroxetina e

pravastatina può richiedere una regolazione del dosaggio degli ipoglicemizzanti orali e/o insulina (vedere paragrafo 4.4).

### **Enzimi preposti al metabolismo dei farmaci**

Il metabolismo e la farmacocinetica di paroxetina possono essere influenzati dall'induzione o dall'inibizione degli enzimi che metabolizzano i farmaci.

Qualora paroxetina sia somministrata in concomitanza con un farmaco noto per essere inibitore del metabolismo enzimatico, deve essere preso in considerazione l'uso delle dosi più basse dell'intervallo posologico.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale in caso di somministrazione in concomitanza con farmaci noti quali induttori del metabolismo enzimatico (ad esempio carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fenitoina) o con fosamprenavir/ritonavir. Qualsiasi modifica del dosaggio di paroxetina (sia dopo l'inizio che prima dell'interruzione della somministrazione di un induttore enzimatico) deve essere basata sulla risposta clinica (tollerabilità ed efficacia).

**Fosamprenavir/ritonavir:** la somministrazione contemporanea di 700/100 mg di fosamprenavir/ritonavir due volte al giorno con 20 mg di paroxetina una volta al giorno a volontari sani, per 10 giorni, ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di paroxetina del 55% circa. I livelli plasmatici di fosamprenavir/ritonavir durante la somministrazione concomitante di paroxetina sono stati simili ai valori di riferimento ottenuti con altri studi, indicando che paroxetina non influenza in modo significativo il metabolismo di fosamprenavir/ritonavir. Non vi sono dati disponibili sugli effetti a lungo termine della somministrazione contemporanea di paroxetina e fosamprenavir/ritonavir, per periodi più lunghi di 10 giorni.

### **Prociclidina**

La somministrazione giornaliera di paroxetina aumenta in modo significativo i livelli plasmatici di prociclidina. Se si osservano effetti anticolinergici, la dose di prociclidina deve essere ridotta.

### **Anticonvulsivanti**

Carbamazepina, fenitoina, sodio valproato. La somministrazione concomitante non sembra mostrare alcun effetto sul profilo farmacocinetico/dinamico nei pazienti epilettici.

### **Potenza inibitoria di paroxetina sul CYP2D6**

Come altri antidepressivi, inclusi altri SSRI, paroxetina inibisce l'enzima CYP2D6 del citocromo epatico P450. L'inibizione del CYP2D6 può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di farmaci co-somministrati metabolizzati da questo enzima. Sono compresi tra questi farmaci alcuni antidepressivi triciclici (ad esempio clomipramina, nortriptilina e desipramina), neurolettici fenotiazinici (ad esempio perfenazina e tioridazina, vedere paragrafo 4.3), risperidone, atomoxetina, alcuni antiaritmici di Tipo 1C (ad esempio propafenone e flecainide) e metoprololo. Non è raccomandato l'uso di paroxetina in associazione con metoprololo quando somministrato nell'insufficienza cardiaca, a causa del ridotto indice terapeutico del metoprololo in questa indicazione.

In letteratura è stata riportata un'interazione farmacocinetica tra gli inibitori del CYP2D6 e il tamossifene, con una riduzione del 65-75% dei livelli plasmatici di una delle forme più attive di tamossifene, cioè l'endoxifene. Alcuni studi hanno riportato un'efficacia ridotta del



tamossifene quando utilizzato in concomitanza con alcuni antidepressivi SSRI. Poiché una riduzione dell'effetto di tamossifene non può essere esclusa, la somministrazione concomitante con potenti inibitori del CYP2D6 (tra cui paroxetina) deve essere evitata quando possibile (vedere paragrafo 4.4).

#### **Alcol**

Come con altri farmaci psicotropi, i pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcol durante il trattamento con paroxetina.

#### **Anticoagulanti orali**

Può presentarsi un'interazione farmacodinamica tra paroxetina e anticoagulanti orali. L'uso concomitante di paroxetina e anticoagulanti orali può portare a un aumento dell'attività anticoagulante e al rischio di emorragie. Pertanto, paroxetina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.4).

#### **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), acido acetilsalicilico e altri antiaggreganti piastrinici**

Può verificarsi un'interazione farmacodinamica tra paroxetina e FANS/acido acetilsalicilico. L'uso concomitante di paroxetina e FANS/acido acetilsalicilico può portare a un aumento del rischio di emorragie (vedere paragrafo 4.4).

Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI in concomitanza ad anticoagulanti orali, medicinali noti per influire sulla funzione piastrinica o aumentare il rischio di emorragie (per esempio antipsicotici atipici quali clozapina, fenotiazina, la maggior parte dei TCA, acido acetilsalicilico, FANS, COX-2 inibitori) e nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi emorragici o condizioni che possono predisporre ad emorragie.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Alcuni studi epidemiologici hanno indicato un aumento nel rischio di malformazioni congenite, soprattutto cardiovascolari (ad esempio, difetti del setto ventricolare e atriale), associato all'assunzione di paroxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo è sconosciuto. I dati indicano che il rischio di partorire un neonato con un difetto cardiovascolare, a seguito dell'esposizione materna a paroxetina, è inferiore al 2/100, a fronte del rischio atteso pari a circa 1/100 per tali difetti nella popolazione generale.

Paroxetina deve essere somministrata in gravidanza solo quando strettamente indicato. Il medico, all'atto della prescrizione, dovrà valutare trattamenti alternativi in donne in gravidanza o che stiano pianificando una gravidanza. L'interruzione brusca durante la gravidanza deve essere evitata (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito a interruzione del trattamento con paroxetina", paragrafo 4.2).

I neonati devono essere tenuti sotto osservazione se l'uso materno di paroxetina continua negli stadi più avanzati della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre.

I sintomi seguenti si possono presentare nei neonati in seguito all'uso materno di paroxetina negli stadi più avanzati della gravidanza: difficoltà respiratorie, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonica, ipotonia,

iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nel prendere sonno. Tale sintomatologia può essere dovuta o agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente al momento del parto o subito dopo (meno di 24 ore).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto negli stadi più avanzati, può causare l'aumento del rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Il rischio osservato era approssimativamente di 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale, si verificano 1 o 2 casi di PPHN ogni 1000 gravidanze.

Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva, ma non hanno indicato effetti dannosi diretti rispetto a gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

#### **Allattamento**

Piccole quantità di paroxetina sono escrete nel latte materno. In studi pubblicati, le concentrazioni sieriche in neonati allattati al seno erano non rilevabili (< 2 ng/ml) o molto basse (< 4 ng/ml) e in questi neonati non è stato osservato alcun segno degli effetti del medicinale. Poiché non è stato previsto alcun effetto, l'allattamento al seno può essere preso in considerazione.

#### **Fertilità**

I dati derivanti dagli studi sugli animali hanno mostrato che la paroxetina può influenzare la qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Dati *in vitro* su materiale umano suggeriscono qualche effetto sulla qualità dello sperma, tuttavia, segnalazioni di casi di esseri umani con alcuni SSRI (inclusa paroxetina) hanno mostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma risulta essere reversibile.

L'impatto sulla fertilità degli umani non è stato finora osservato.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'esperienza clinica ha mostrato che la terapia con paroxetina non è associata ad alterazioni delle funzioni cognitive o psicomotorie. Tuttavia, come con tutti i farmaci psicoattivi, i pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di autoveicoli e nell'uso di macchinari. Sebbene paroxetina non aumenti gli effetti dannosi psichici e motori indotti dalla assunzione di alcol, non è consigliato l'uso concomitante di paroxetina e alcol.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Alcune delle reazioni avverse al farmaco sotto elencate possono diminuire in intensità e frequenza con la continuazione del trattamento e non comportano generalmente interruzione della terapia. Le reazioni avverse sono elencate di seguito per classe organico sistemica e per frequenza. Le frequenze sono definite come:

molto comune ( $\geq 1/10$ ),  
 comune ( $\geq 1/100$ , a  $< 1/10$ ),  
 non comune ( $\geq 1/1.000$ , a  $< 1/100$ ),  
 raro ( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ),  
 molto raro ( $< 1/10.000$ ),  
 non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione organo-sistemica	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	emorragie anomale, in particolare a carico della cute e delle membrane mucose (per lo più ecchimosi).	Non comune
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche gravi e potenzialmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi e angioedema)	Molto raro
Patologie endocrine	sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	aumento dei livelli di colesterolo, diminuzione dell'appetito.	Comune
	è stato riportato in pazienti diabetici un controllo glicemico alterato (vedere paragrafo 4.4).	Non comune
	iponatremia L'iponatremia è stata soprattutto riportata in pazienti anziani ed è talvolta dovuta alla sindrome della secrezione dell'ormone antidiuretico inadeguato (SIADH).	Raro
Disturbi psichiatrici	sonnolenza, insonnia, agitazione, sogni anomali (inclusi incubi)	Comune
	confusione, allucinazioni.	Non comune
	reazioni maniacali, ansia, depersonalizzazione, attacchi di panico, acatisia (vedere paragrafo 4.4).	Raro
	ideazione suicidaria e comportamento suicidario Sono stati riportati casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari durante la terapia con paroxetina o poco dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).	Non noto
Questi sintomi possono essere dovuti anche a patologie sottostanti,		
Patologie del sistema nervoso	alterazione della concentrazione	Molto comune

	vertigini, tremori, cefalea	Comune
	disturbi extrapiramidali	Non comune
	convulsioni, sindrome delle gambe senza riposo (RLS)	Raro
	sindrome serotoninergica (i sintomi possono includere agitazione, confusione, diaforesi, allucinazioni, iperreflessia, mioclono, brividi, tachicardia e tremore).	Molto raro
Sono stati riportati casi di disturbi extrapiramidali, inclusa distonia oro-facciale, in pazienti a volte già affetti da disturbi del movimento o in pazienti in trattamento con neurolettici.		
Patologie dell'occhio	visione offuscata.	Comune
	midriasi (vedere paragrafo 4.4)	Non comune
	glaucoma acuto	Molto raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	tinnito	Non noto
Patologie cardiache	tachicardia sinusale.	Non comune
	bradicardia.	Raro
Patologie vascolari	aumenti o cali transitori della pressione arteriosa, ipotensione posturale. Sono stati riportati aumenti o cali transitori della pressione arteriosa in seguito a trattamento con paroxetina, di solito in pazienti con preesistente ipertensione o ansia.	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	sbadiglio	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non comune
	stipsi, diarrea, vomito, secchezza delle fauci.	Comune
	emorragie gastrointestinali.	Molto raro
Patologie epato-biliari	incremento degli enzimi epatici	Raro
	eventi a carico del fegato (quali epatite, talvolta associata a ittero e/o insufficienza epatica). Sono stati riportati incrementi degli enzimi epatici. Nel periodo successivo all'immissione in commercio sono stati anche riferiti, molto raramente, eventi a carico del fegato (quali epatite, talvolta associata a ittero e/o insufficienza epatica).	Molto raro
Si deve prendere in considerazione la sospensione del trattamento con paroxetina nel caso di prolungato incremento dei valori dei test di funzionalità epatica.		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	sudorazione.	Comune
	rash cutaneo, prurito.	Non comune

	reazioni avverse cutanee gravi (incluso eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica), reazioni di fotosensibilità.	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, mialgia.	Raro
Studi epidemiologici, condotti principalmente su pazienti di 50 anni di età o più, mostrano un aumento del rischio di fratture osse nei pazienti trattati con SSRI e TCA. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto.		
Patologie renali e urinarie	ritenzione urinaria, incontinenza urinaria.	Non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	disfunzioni sessuali.	Molto comune
	iperprolattinemia/galattorrea.	Raro
	Priapismo	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia, aumento del peso corporeo.	Comune
	edema periferico.	Molto raro
Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento Paroxetina	vertigini, disturbi sensoriali, disturbi del sonno, ansia, mal di testa	Comune
	agitazione, nausea, tremore, confusione, sudorazione, instabilità emotiva, disturbi della vista, palpitazioni, diarrea, irritabilità	Non comune

L' interruzione del trattamento con paroxetina (soprattutto se improvvisa) porta in genere a sintomi da sospensione.

Sono stati riportati vertigini, disturbi sensoriali (comprese parestesia, sensazione di scossa elettrica e tinnito), disturbi del sonno (compresi sogni vividi), agitazione o ansia, nausea, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emozionale, irritabilità e disturbi visivi.

Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati e auto-limitanti, tuttavia, in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con paroxetina, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento sequenziale della dose (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

#### **EVENTI AVVERSI OSSERVATI NEL CORSO DI STUDI CLINICI IN PAZIENTI IN ETA' PEDIATRICA**

Sono stati osservati i seguenti eventi avversi:

aumento dei comportamenti correlati al suicidio (compresi tentativi di suicidio e ideazioni suicidarie), comportamento autolesionistico e incremento dell'atteggiamento ostile. Ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio sono stati osservati principalmente durante studi clinici con adolescenti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore. L'incremento dell'atteggiamento ostile

si è presentato in particolare nei bambini con disturbo ossessivo compulsivo, e specialmente nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Ulteriori eventi che sono stati osservati: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, labilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore), eventi avversi correlati a emorragia, soprattutto a carico della cute e delle membrane mucose. Eventi osservati dopo sospensione/riduzione di paroxetina: labilità emotiva (incluso pianto, fluttuazioni dell'umore, autolesionismo, ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio), nervosismo, vertigini, nausea e dolore addominale (vedere paragrafo 4.4). Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni sugli studi clinici in età pediatrica.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi e segni

Dalle informazioni disponibili sul sovradosaggio di paroxetina, è evidente un ampio margine di sicurezza. L'esperienza relativa al sovradosaggio di paroxetina indica che, oltre ai sintomi menzionati al paragrafo 4.8, sono stati riportati febbre e contrazioni muscolari involontarie. I pazienti si sono in genere ripresi senza sequele gravi anche da dosi singole fino a 2000 mg assunte. Eventi come coma o modifiche dell'ECG sono stati riportati occasionalmente e, molto raramente, con esito letale, ma generalmente quando paroxetina era stata assunta con altri farmaci psicotropici, con o senza alcol.

### Trattamento

Non è noto un antidoto specifico.

Il trattamento deve consistere nelle misure generali utilizzate per qualunque sovradosaggio da antidepressivi. Per ridurre l'assorbimento di paroxetina, si possono somministrare 20-30 g di carbone attivo, possibilmente entro poche ore dall'ingestione. È indicato un trattamento di supporto con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione. Il paziente deve essere seguito come clinicamente indicato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi - inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Codice ATC: N06A B05

#### **Meccanismo di azione**

Paroxetina è un potente e selettivo inibitore della ricaptazione della 5-idrossitriptamina (5-HT, serotonina); la sua azione antidepressiva e la sua efficacia nel trattamento di OCD, disturbo d'ansia sociale/fobia sociale, disturbo d'ansia generalizzata, disturbo da stress post-traumatico

e disturbo da attacchi di panico, si ritengono correlate a questa specifica inibizione della ricaptazione della 5-HT nei neuroni cerebrali.

Paroxetina non è chimicamente correlabile ai triciclici, tetraciclici e agli altri antidepressivi disponibili.

Paroxetina ha bassa affinità per i recettori colinergici di tipo muscarinico e studi negli animali hanno evidenziato solo deboli proprietà anticolinergiche.

In accordo con questa selettività d'azione, studi *in vitro* hanno evidenziato che, a differenza degli antidepressivi triciclici, paroxetina ha bassa affinità per alfa 1, alfa 2 e beta-adrenorecettori, per i recettori dopaminergici (D2), per i recettori 5-HT1 simili e 5-HT2, e per quelli dell'istamina (H1).

Questa mancanza di interazione con i recettori post-sinaptici *in vitro* è stata confermata dagli studi *in vivo*, che hanno dimostrato l'assenza di proprietà depressive sul sistema nervoso centrale e di proprietà ipotensive.

### **Effetti farmacodinamici**

Paroxetina non altera le funzioni psicomotorie e non potenzia gli effetti depressivi dell'etanolo.

Analogamente ad altri inibitori selettivi della ricaptazione della 5-HT, paroxetina causa sintomi correlati all'eccessiva stimolazione del recettore della 5-HT quando somministrati ad animali precedentemente trattati con inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) o triptofano.

Studi relativi al comportamento e all'EEG indicano come paroxetina sia debolmente attivante a dosi in genere maggiori di quelle richieste per inibire la ricaptazione della 5-HT. Le proprietà attivanti non sono per loro natura "amfetamino-simili". Studi su animali indicano che paroxetina è ben tollerata dal sistema cardiovascolare. Paroxetina non causa modifiche clinicamente significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'ECG dopo somministrazione a soggetti sani.

Studi indicano che paroxetina, al contrario degli antidepressivi che inibiscono la ricaptazione della noradrenalina, ha una più ridotta propensione a inibire gli effetti antiipertensivi della guanetidina.

Paroxetina, nel trattamento dei disturbi depressivi, dimostra un'efficacia comparabile a quella degli antidepressivi standard.

Esiste anche una certa evidenza che paroxetina possa avere un valore terapeutico nei pazienti che non rispondono alla terapia standard.

La somministrazione della dose al mattino non ha alcun effetto negativo sulla qualità o la durata del sonno. Inoltre i pazienti, quando rispondono alla terapia con paroxetina, possono riportare un miglioramento del sonno.

### **Efficacia e sicurezza clinica**

#### **Analisi della tendenza al suicidio degli adulti**

Un'analisi specifica su paroxetina di studi clinici controllati con placebo di adulti affetti da disturbi psichiatrici, ha mostrato una maggiore frequenza di comportamento suicidario nei giovani adulti (età compresa tra 18 e 24 anni) trattati con paroxetina rispetto al placebo

(2,19% vs 0,92%). Nei gruppi di età più avanzata, tale aumento non è stato osservato. Negli adulti con disturbo depressivo maggiore (tutte le età), c'è stato un aumento della frequenza di comportamento suicidario nei pazienti trattati con paroxetina rispetto al placebo (0,32% vs 0,05%); tutti questi eventi sono stati tentativi di suicidio. Tuttavia, la maggior parte di questi tentativi associati a paroxetina (8 su 11) hanno riguardato i soggetti adulti più giovani (vedere anche paragrafo 4.4).

### **Dose - risposta**

Negli studi a dose fissa la curva dose - risposta si presenta piatta, non indicando un vantaggio in termini di efficacia nell'utilizzo di dosi più alte di quelle raccomandate. Tuttavia, esistono alcuni dati clinici che suggeriscono che incrementi successivi della dose possono essere di beneficio per alcuni pazienti.

### **Efficacia a lungo termine**

L'efficacia a lungo termine di paroxetina nella depressione è stata dimostrata in uno studio di mantenimento di 52 settimane, con disegno atto a valutare la prevenzione delle ricadute: le ricadute nei pazienti trattati con paroxetina (20-40 mg al giorno) si verificavano nel 12% dei casi, in confronto al 28% dei casi nei pazienti che assumevano placebo.

L'efficacia a lungo termine di paroxetina nel trattamento del disturbo ossessivo compulsivo è stata esaminata in tre studi di mantenimento di 24 settimane, con disegno atto a valutare la prevenzione delle ricadute. In uno dei tre studi è stata raggiunta una differenza significativa nella proporzione dei pazienti con ricadute tra paroxetina (38%) e placebo (59%).

L'efficacia a lungo termine di paroxetina nel trattamento del disturbo da attacchi di panico è stata dimostrata in uno studio di mantenimento di 24 settimane, con disegno atto a valutare la prevenzione delle ricadute: le ricadute nei pazienti trattati con paroxetina (10-40 mg al giorno) si verificavano nel 5% dei casi, in confronto al 30% dei casi nei pazienti che assumevano placebo. Questo è stato supportato da uno studio di mantenimento di 36 settimane.

L'efficacia a lungo termine di paroxetina nel trattamento dei disturbi d'ansia sociale e d'ansia generalizzata e del disturbo da stress post-traumatico non è stata sufficientemente dimostrata.

### **Popolazione pediatrica**

In studi clinici a breve termine (fino a 10-12 settimane) su bambini e adolescenti, nei pazienti trattati con paroxetina sono stati osservati i seguenti eventi avversi con una frequenza di almeno il 2% e verificatisi a una velocità almeno doppia rispetto ai pazienti trattati con placebo: aumento dei comportamenti correlati al suicidio (inclusi tentativi di suicidio e pensieri suicidari), comportamenti autolesionistici e aumento degli atteggiamenti ostili. Pensieri suicidari e tentativi di suicidio sono stati osservati soprattutto negli studi clinici su adolescenti con disturbo depressivo maggiore.

L'aumento degli atteggiamenti ostili si è verificato principalmente nei bambini con disturbo ossessivo compulsivo, e soprattutto nei bambini con meno di 12 anni di età. Altri eventi osservati più spesso nei gruppi trattati con paroxetina rispetto a quelli trattati con placebo sono stati: riduzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, labilità emozionale (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore).

Negli studi che hanno utilizzato un regime decrescente, i sintomi riportati durante la fase di riduzione o la sospensione di paroxetina, ad una frequenza di almeno il 2% dei pazienti e verificatisi ad una velocità almeno doppia rispetto al placebo, sono stati: labilità emozionale



(incluso pianto, fluttuazioni dell'umore, auto-lesionismo, pensieri suicidari e tentati suicidi), nervosismo, capogiri, nausea e dolore addominale (vedere paragrafo 4.4).

In cinque studi di gruppo paralleli con durata del trattamento da 8 settimane fino a 8 mesi, sono stati osservati eventi avversi correlati a emorragia, che hanno interessato soprattutto la cute e le membrane mucose, nei pazienti trattati con paroxetina a una frequenza di 1,74% rispetto allo 0,74% osservato nei pazienti trattati con placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Paroxetina è ben assorbita dopo somministrazione orale e va incontro a metabolismo di primo passaggio. A causa del metabolismo di primo passaggio, la quantità di paroxetina disponibile nella circolazione sistemica è inferiore a quella assorbita dal tratto gastrointestinale. In caso di aumento del carico corporeo a seguito di dosi singole più alte o di dosi multiple, si verificano una saturazione parziale dell'effetto di primo passaggio e una riduzione della clearance plasmatica. Ciò comporta un aumento non proporzionato delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina e pertanto i parametri farmacocinetici non sono costanti, con conseguente cinetica non lineare. Tuttavia, la non linearità è generalmente modesta ed è limitata a quei soggetti che raggiungono bassi livelli plasmatici a bassi dosaggi.

I livelli sistemici di stato stazionario sono raggiunti entro 7-14 giorni dall'inizio del trattamento con le formulazioni a rilascio immediato o controllato e la farmacocinetica non sembra variare durante il trattamento a lungo termine.

### Distribuzione

Paroxetina risulta ampiamente distribuita nei tessuti e i calcoli farmacocinetici indicano che solo 1% di paroxetina presente nell'organismo si trova nel plasma.

Circa il 95% di paroxetina presente nel plasma è legato alle proteine alle concentrazioni terapeutiche.

Non è stata trovata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di paroxetina e gli effetti clinici (eventi avversi ed efficacia).

### Biotrasformazione

I principali metaboliti di paroxetina sono prodotti polari e prodotti coniugati di ossidazione e di metilazione, che vengono prontamente eliminati. In considerazione della loro relativa mancanza di attività farmacologica, è estremamente improbabile che possano contribuire agli effetti terapeutici di paroxetina.

Il metabolismo non compromette la selettività di azione di paroxetina sulla ricaptazione neuronale di 5-HT.

### Eliminazione

L'escrezione urinaria di paroxetina immodificata è generalmente meno del 2% della dose, mentre quella dei metaboliti è circa il 64% della dose. Circa il 36% della dose è escreta nelle feci, probabilmente attraverso la bile, di cui paroxetina immodificata rappresenta meno dell'1% della dose. Pertanto paroxetina è eliminata quasi completamente per via metabolica.

L'escrezione dei metaboliti è bifasica, essendo all'inizio il risultato del metabolismo di primo passaggio e successivamente controllata dalla eliminazione sistemica di paroxetina. L'emivita di eliminazione è variabile, ma è generalmente di circa 1 giorno.

### **Popolazioni speciali di pazienti**

#### Anziani e compromissione della funzionalità renale/epatica

Un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina è stato osservato in soggetti anziani e in soggetti con grave compromissione renale o in soggetti con alterata funzionalità epatica, ma il range delle concentrazioni plasmatiche è sovrapponibile a quello dei soggetti adulti sani.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi tossicologici sono stati condotti nella scimmia Rhesus e nel ratto albino, in entrambe le specie, il profilo metabolico è simile a quello descritto nell'uomo. Come atteso con le amine lipofile, inclusi gli antidepressivi triciclici, è stata rilevata nei ratti una fosfolipidosi. Non è stata osservata fosfolipidosi negli studi sui primati, della durata fino a un anno, a dosi 6 volte più elevate di quelle dell'intervallo raccomandato di dosaggi clinici.

*Cancerogenesi:* in studi di due anni condotti nel topo e nel ratto, paroxetina non ha mostrato effetti cancerogeni.

*Genotossicità:* non è stata osservata genotossicità in una serie di test *in vitro* e *in vivo*.

Studi di tossicità riproduttiva nei ratti hanno mostrato che paroxetina influenza la fertilità nel maschio e nella femmina riducendo l'indice di fertilità e il tasso di gravidanza. Nel ratto, sono stati osservati un aumento della mortalità della prole e un ritardo nella ossificazione. Questi ultimi effetti sono probabilmente correlati alla tossicità materna e non sono considerati un effetto diretto sul feto/neonato.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Calcio idrogeno fosfato, diidrato

Calcio idrogeno fosfato, anidro

Lattosio monoidrato

Sodio amido glicolato (Tipo A) (l'amido utilizzato è amido di patata)

Magnesio stearato (E470b)

#### Film di rivestimento

20 mg:

Titanio diossido (E171)

Ipromellosa (E464)

Macrogol 400

Polisorbato 80 (E433)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Paroxetina Pfizer compresse rivestite con film è disponibile in blister in PVC/PE/PVDC/Alluminio

#### Confezioni:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 e 250 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 041366016 - "20 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al  
AIC n. 041366028 - "20 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al  
AIC n. 041366030 - "20 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al  
AIC n. 041366042 - "20 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al  
AIC n. 041366055 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al  
AIC n. 041366067 - "20 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al  
AIC n. 041366079 - "20 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al  
AIC n. 041366081 - "20 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al  
AIC n. 041366093 - "20 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al

AIC n. 041366105 - "20 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al

AIC n. 041366117 - "20 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al

AIC n. 041366129 - "20 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in blister  
PVC/PE/PVDC/Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 02/03/2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco