

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paroxetina ratiopharm 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film di colore bianco, rotonde biconvesse, con incisa la dicitura "P 2" e con la linea di frattura sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di

- Episodi di depressione maggiore
- Disturbo ossessivo compulsivo
- Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia
- Disturbo ansioso sociale/fobia sociale
- Disturbo d'ansia generalizzata
- Disturbo da stress post-traumatico

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Episodi di depressione maggiore

La dose raccomandata è di 20 mg, una volta al giorno. In generale, 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 ed in seguito come ritenuto clinicamente appropriato. In alcuni pazienti, che hanno una 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 6 mesi per

assicurarsi che siano liberi da sintomi.

Disturbo ossessivo compulsivo

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

I pazienti con disturbo ossessivo compulsivo 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 da attacchi di panico

La dose raccomandata è di 40 mg al giorno. I pazienti devono iniziare con una dose di 10 mg al giorno e la dose può essere aumentata gradualmente, con incrementi di 10 mg sino alla dose raccomandata, in base alla risposta del paziente. Un basso dosaggio iniziale è raccomandato per ridurre al minimo il potenziale peggioramento della sintomatologia da panico, come si è osservato generalmente nel trattamento iniziale di questo disturbo.

Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose fino ad un massimo di 60 mg al 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 si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con incrementi di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg al 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 si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con incrementi di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg al 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, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con incrementi di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg al giorno. L'uso a lungo termine deve essere valutato periodicamente (vedere paragrafo 5.1).

Informazioni generali

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con paroxetina

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 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 dovessero manifestare, a seguito della riduzione della dose o al momento dell'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 il range delle concentrazioni è sovrapponibile a quello osservato in soggetti più giovani. Il trattamento deve iniziare alle stesse dosi utilizzate 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)

La paroxetina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti in quanto studi clinici controllati hanno evidenziato che la paroxetina è associata ad un aumentato rischio di comportamento suicidario e ostilità. Inoltre, in questi studi clinici l'efficacia non è stata adeguatamente dimostrata (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Bambini di età inferiore a 7 anni

L'uso di paroxetina non è stato studiato in bambini di età inferiore ai 7 anni. La paroxetina non deve essere somministrata, in quanto la sicurezza e l'efficacia non è stata dimostrata in questa fascia di età.

Compromissione della funzione renale/epatica

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

Modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare la paroxetina una volta al giorno, al mattino con del cibo. Le compresse devono essere deglutite e non masticate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La paroxetina è controindicata in associazione con farmaci inibitori della monoammino-ossidasi (MAO-inibitori).

In casi eccezionali, è possibile somministrare linezolid (un antibiotico che è un MAO-inibitore reversibile non selettivo) in associazione a paroxetina fatto salvo che siano disponibili le attrezzature necessarie per tenere monitorati i sintomi della sindrome da serotonina e la pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con paroxetina può essere iniziato:

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

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

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

La paroxetina non deve essere somministrata in combinazione con 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 MAO-inibitori irreversibili 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 paragrafi 4.3 e 4.5).

Popolazione pediatrica

La paroxetina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Per di più, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo 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 verifica una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Anche altre patologie psichiatriche per le quali è prescritta la paroxetina possono essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste patologie possono essere in co-morbilità con il 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 anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento.

Una meta-analisi relativa a studi clinici controllati verso placebo condotti impiegando farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore ai 25 anni trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo (vedere anche paragrafo 5.1).

E' quindi necessaria una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, durante la terapia, specie nelle prime fasi del trattamento e dopo variazioni del dosaggio. I pazienti (e chi si prende cura di essi) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare la comparsa di qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidari e qualunque cambiamento insolito del 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 ad un malessere soggettivo. Ciò è più probabile che accada entro 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, sono stati riportati casi di comparsa della sindrome serotoninergica o di eventi simili alla sindrome maligna da neurolettici in associazione al trattamento con paroxetina, in particolare quando somministrata in concomitanza con altri farmaci serotoninergici e/o neurolettici. Poiché tali sindromi possono comportare condizioni di potenziale pericolo di vita per il paziente, si deve interrompere il trattamento con paroxetina in caso di comparsa di tali eventi (caratterizzati da un insieme di sintomi quali ipertermia,

rigidità, mioclono, instabilità del sistema autonomo con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale compresi confusione, irritabilità, agitazione estrema che evolve fino al delirio e al 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 paragrafi 4.3 e 4.5).

Mania

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

Compromissione della funzione renale/epatica

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

Diabete

Nei pazienti diabetici il trattamento con gli 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 può verificarsi un aumento dei livelli di glucosio nel sangue quando paroxetina e pravastatina sono co-somministrati (vedere paragrafo 4.5).

Epilessia

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

Crisi convulsive

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

Terapia elettroconvulsiva (ECT)

Esiste esperienza clinica limitata riguardo la somministrazione concomitante di paroxetina con terapia elettroconvulsiva (ECT).

Glaucoma

Come con altri SSRI, la 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.

Iposodiemia

L'iposiemia è stata riportata raramente, prevalentemente negli anziani. Deve essere esercitata cautela anche in quei pazienti a rischio di iposiemia, per esempio per terapie concomitanti e cirrosi. L'iposiemia è in genere reversibile dopo la sospensione della 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 e ginecologiche. I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio di eventi emorragici non correlati al ciclo mestruale.

Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI in concomitanza ad anticoagulanti orali, farmaci noti per influire sulla funzione piastrinica, o altri farmaci che possono aumentare il rischio di emorragie [per esempio antipsicotici atipici quali clozapina, fenotiazina, gran parte degli antidepressivi triciclici, 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 (vedere paragrafo 4.8).

Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

Interazione con tamoxifene

La paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, può portare alla diminuzione delle concentrazioni di endoxifene, uno dei più importanti metaboliti attivi del tamoxifene. Pertanto, quando possibile, la paroxetina deve essere evitata durante il trattamento con tamoxifene (vedere sezione 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 indesiderati osservati con l'interruzione del trattamento si presentavano nel 30% dei pazienti in trattamento 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 un farmaco induce assuefazione o dipendenza.

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

Sono stati riportati capogiri, disturbi del sensorio (comprese parestesia, sensazioni di scossa elettrica e tinnito), disturbi del sonno (comprese 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 di intensità grave. In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. In genere 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", paragrafo 4.2).

Eccipienti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Farmaci serotoninergici

Come con altri SSRI, la somministrazione contemporanea di farmaci serotoninergici può portare all'insorgenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere paragrafo 4). Si deve consigliare cautela ed è richiesto un più attento controllo clinico quando i farmaci serotoninergici (come L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, metiltioninio 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 consiglia cautela anche con il fentanil, utilizzato nell'anestesia generale o nel trattamento del dolore cronico. L'uso concomitante di paroxetina e MAO inibitori è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3).

Pimozide

Un incremento medio di 2,5 volte dei livelli di pimozide si è manifestato in uno studio dove una singola dose ridotta di pimozide (2 mg), è stata somministrata in associazione a paroxetina (alla dose di 60 mg). Questo può essere spiegato dalle proprietà inibitorie che paroxetina possiede sul CYP2D6. A causa del ridotto indice terapeutico della pimozide e della sua nota capacità di prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di pimozide e paroxetina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Enzimi predisposti al metabolismo dei farmaci

Il metabolismo e la farmacocinetica della paroxetina possono essere influenzati dalla induzione o dalla inibizione degli enzimi che metabolizzano i farmaci. Qualora la 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. In caso di somministrazione in concomitanza con farmaci noti quali induttori del metabolismo enzimatico (ad esempio carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fenitoina) o con fosamprenavir/ritonavir, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale. Qualsiasi successiva modifica della posologia della paroxetina (sia dopo l'inizio della terapia o dopo sospensione di un induttore enzimatico) deve essere basata sulla risposta clinica (tollerabilità ed efficacia).

Bloccanti neuromuscolari

Gli SSRI possono ridurre l'attività della colinesterasi plasmatica con conseguente prolungamento dell'azione bloccante neuromuscolare del mivacurio e del suxametonio.

Fosamprenavir/ritonavir

La somministrazione concomitante di fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg due volte al giorno con paroxetina 20 mg al giorno in volontari sani per 10 giorni ha diminuito significativamente i livelli plasmatici della paroxetina di circa il 55%. Le concentrazioni plasmatiche di fosamprenavir/ritonavir durante la co-somministrazione di paroxetina erano simili ai valori di riferimento osservati in altri studi, indicando così che la paroxetina non produce effetti significativi sul metabolismo di fosamprenavir/ritonavir. Non sono disponibili dati riguardo gli effetti della co-somministrazione nel lungo termine, superiore a 10 giorni, di paroxetina e fosamprenavir/ritonavir.

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 effetto sul profilo farmacocinetico e farmacodinamico nei pazienti epilettici.

Potenza inibitoria della paroxetina sul CYP2D6

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

In letteratura è stata riportata l'interazione farmacocinetica tra gli inibitori del CYP2D6 e il tamoxifene, mostrando una riduzione del 65-75% dei livelli plasmatici di una delle forme più attive di tamoxifene, vale a dire l'endoxifene. In alcuni studi è stata riportata una riduzione dell'efficacia del tamoxifene in caso di uso concomitante di alcuni antidepressivi SSRI. Poiché non può essere escluso un effetto ridotto del tamoxifene, la co-somministrazione con potenti inibitori del CYP2D6 (inclusa paroxetina) dovrebbe 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 in corso di trattamento con paroxetina.

Anticoagulanti orali

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

FANS, acido acetilsalicilico ed altri antiaggreganti piastrinici

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

Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI in concomitanza ad anticoagulanti orali, farmaci noti per influire sulla funzione piastrinica, o altri farmaci che possono aumentare il rischio di emorragie [per esempio antipsicotici atipici quali clozapina, fenotiazina, gran parte degli antidepressivi triciclici, 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.

Pravastatina

Un'interazione tra paroxetina e pravastatina è stata osservata in studi suggerendo che la somministrazione concomitante di paroxetina e pravastatina può portare ad un aumento dei livelli di glucosio ematico. I pazienti con diabete mellito che assumono sia paroxetina che pravastatina potrebbero richiedere un aggiustamento del dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti orali e / o dell'insulina (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

La paroxetina deve essere somministrata in gravidanza solo quando strettamente indicato. Il medico, all'atto della prescrizione, dovrà valutare l'opzione di 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 ad 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 respiratoria, cianosi, apnea, crisi convulsive, temperatura instabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, stato di agitazione, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nell'addormentamento. 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 (< 24 ore).

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI in gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato era pari approssimativamente a 5 casi per 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano da 1 o 2 casi di PPHN per 1000 gravidanze.

Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva, ma non hanno indicato effetti dannosi diretti rispetto alla 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 non è stato osservato alcun segno degli effetti del farmaco in questi neonati. Non essendo attesi effetti indesiderati, l'allattamento al seno può essere preso in considerazione.

Fertilità

I dati sugli animali hanno dimostrato che paroxetina può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Dati *in vitro* su materiale umano rilevano qualche effetto sulla qualità dello sperma, tuttavia, nell'uomo pazienti trattati con SSRI (inclusa paroxetina) hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

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

L'esperienza clinica ha dimostrato 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 la paroxetina non aumenti gli effetti dannosi psichici e motori indotti dall'assunzione di alcool, non è consigliato l'uso concomitante di paroxetina e alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Alcune delle reazioni avverse al farmaco sotto riportate 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 organo, apparato/sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, < 1/10), non comune ($\geq 1/1000$, < 1/100), raro ($\geq 1/10000$, < 1/1000), molto raro (< 1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: sanguinamento anomalo, in particolare a carico della cute e delle mucose (incluse ecchimosi e sanguinamento ginecologico).

Molto raro: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni allergiche gravi e potenzialmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi ed angioedema).

Patologie endocrine

Molto raro: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: aumento dei livelli di colesterolo, diminuzione dell'appetito.

Non comune: è stato riportato un alterato controllo glicemico nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4).

Raro: iposodiemia.

L'iposodiemia è stata soprattutto riportata in pazienti anziani ed è talvolta dovuta alla sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi psichiatrici

Comune: sonnolenza, insonnia, agitazione, sogni anomali (inclusi incubi).

Non comune: confusione, allucinazioni.

Raro: reazioni maniacali, ansia, depersonalizzazione, attacchi di panico, acatisia (vedere paragrafo 4.4).

Non nota: ideazione/comportamento suicidario, aggressività, bruxismo.

Casi di ideazione/comportamento suicidario sono stati riportati durante terapia con paroxetina o subito dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
Casi di aggressività sono stati osservati nell'esperienza post-immissione in commercio.

Questi sintomi possono essere dovuti anche alla patologia di base.

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri, tremore, cefalea, concentrazione compromessa.

Non comune: disturbi extrapiramidali.

Raro: convulsioni, sindrome delle gambe senza riposo (RLS)

Molto raro: sindrome serotoninergica (i sintomi possono includere agitazione, confusione, diaforesi, allucinazioni, iperreflessia, mioclono, brividi, tachicardia e tremore).

Sono stati riportati casi di disturbi extrapiramidali, inclusa distonia oro-facciale, a volte in pazienti già affetti da disturbi del movimento o in pazienti in trattamento con neurolettici.

Patologie dell'occhio

Comune: visione annebbiata.

Non comune: midriasi (vedere paragrafo 4.4).

Molto raro: glaucoma acuto.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: tinnito.

Patologie cardiache

Non comune: tachicardia sinusale.

Raro: bradicardia.

Patologie vascolari

Non comune: aumento o calo transitorio 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.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: sbadiglio.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.

Comune: stipsi, diarrea, vomito, bocca secca.

Molto raro: emorragia gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Raro: incremento degli enzimi epatici.

Molto raro: eventi a carico del fegato (come epatite, talvolta associata ad 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). Si deve prendere in considerazione la sospensione del trattamento con la paroxetina nel caso di prolungato incremento dei valori dei test di funzionalità epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: sudorazione.

Non comune: rash cutaneo, prurito

Molto raro: reazioni avverse gravi cutanee (compreso eritema multiforme, Sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica), orticaria, reazioni di fotosensibilità.

Patologie renali ed urinarie

Non comune: ritenzione urinaria, incontinenza urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: disfunzioni sessuali.

Raro: iperprolattinaemia/galattorrea, disturbi mestruali (tra cui menorragia, metrorragia, amenorrea, ritardo delle mestruazioni e irregolarità mestruali).

Molto raro: priapismo.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: artralgia, mialgia

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di età uguale o superiore a 50 anni, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee in pazienti che assumono SSRI e TCA. Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, aumento del peso corporeo

Molto raro: edema periferico.

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con paroxetina

Comune: capogiri, disturbi sensoriali, disturbi del sonno, ansia, cefalea.

Non comune: agitazione, nausea, tremore, confusione, sudorazione, instabilità emotiva, disturbi della visione, palpitazioni, diarrea, irritabilità.

L'interruzione del trattamento con paroxetina (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione. Sono stati riportati capogiri, disturbi del sensorio (comprese parestesia, sensazioni 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 tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto, qualora il trattamento con paroxetina non sia più necessario, di effettuare una graduale interruzione, condotta tramite un decremento progressivo della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sindrome Serotoninergica/Sindrome Maligna da Neurolettici

In rare occasioni lo sviluppo di una sindrome serotoninergica o di eventi simili alla sindrome maligna da neurolettici possono verificarsi in associazione al trattamento con paroxetina, in particolare se somministrata in combinazione con altri farmaci serotoninergici e/o neurolettici (vedere paragrafo 4.4).

Eventi avversi osservati in corso di studi clinici nei pazienti in età pediatrica

Sono stati osservati i seguenti eventi avversi:

Aumento dei comportamenti correlati al suicidio (compresi tentativi di suicidio e pensieri suicidari), comportamento autolesionistico e incremento dell'atteggiamento ostile. I pensieri suicidari e i 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, specialmente nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Ulteriori eventi osservati sono stati i seguenti: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, labilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore), eventi avversi dovuti a sanguinamento, in particolar modo della cute e delle membrane mucose.

Eventi osservati in seguito ad interruzione/riduzione graduale del trattamento con paroxetina sono stati i seguenti: labilità emotiva (incluso pianto, fluttuazioni dell'umore, autolesionismo, pensieri suicidari e tentativi di suicidio), nervosismo, vertigini, nausea e dolore addominale (vedere paragrafo 4.4).

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni sugli studi clinici nei pazienti 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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e Segni

Sulla base delle informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio con paroxetina, appare evidente un ampio margine di sicurezza. L'esperienza nei casi di sovradosaggio di paroxetina ha indicato che, oltre ai sintomi descritti nel paragrafo 4.8, sono stati riportati febbre e contrazioni muscolari involontarie. La comparsa di sindrome serotoninergica è comune nel caso di sovradosaggio (per i sintomi vedere "Sindrome serotoninergica/sindrome maligna da neurolettici" nel paragrafo 4.4). I pazienti si sono generalmente ripresi senza gravi sequele anche nei casi in cui la paroxetina è stata assunta, da sola, fino a dosi di 2000 mg. Eventi quali coma o alterazioni dell'ECG sono stati occasionalmente riferiti, molto raramente con esito fatale, ma in genere quando paroxetina è stata assunta in associazione ad altri farmaci psicotropi, con o senza alcool.

Trattamento

Non è noto nessun antidoto specifico.

Il trattamento deve basarsi sulle misure generali utilizzate nel trattamento del sovradosaggio con antidepressivi. Per ridurre l'assorbimento di paroxetina, può essere presa in considerazione la somministrazione di 20-30 g di carbone attivo, se possibile entro poche ore dall'assunzione del sovradosaggio. E' indicata una terapia di supporto con attenta osservazione e frequente monitoraggio dei segni vitali. La gestione del paziente deve seguire le indicazioni cliniche.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi – inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

Codice ATC: N06A B05

Meccanismo d'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 del disturbo ossessivo compulsivo, 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 ed 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, alcuni studi *in vitro* hanno evidenziato che, a differenza degli antidepressivi triciclici, paroxetina ha bassa affinità per gli alfa 1, alfa 2 e beta-adrenorecettori, per i recettori dopaminergici (D₂), per i recettori 5-HT₁-simile e 5-HT₂ e per i recettori 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 serotonina, la paroxetina causa sintomi correlati all'eccessiva stimolazione del recettore della serotonina in caso di somministrazione ad animali precedentemente trattati con inibitori della monoamminossidasi (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 serotonina. Le proprietà attivanti non sono per loro natura "anfetamino-simili".

Studi nell'animale indicano che paroxetina è ben tollerata dal sistema cardiovascolare. Paroxetina non causa modifiche significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'ECG dopo somministrazione a soggetti sani.

Altri studi indicano che la paroxetina, al contrario degli antidepressivi che inibiscono la ricaptazione della noradrenalina, ha una più ridotta propensione ad inibire gli effetti antipertensivi della guanetidina. La paroxetina, nel trattamento dei disturbi depressivi, dimostra una efficacia comparabile a quella degli antidepressivi standard.

Esiste anche una certa evidenza che la 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.

Analisi sulla suicidalità negli adulti

Un'analisi specifica della paroxetina in studi controllati con placebo in adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato una frequenza maggiore di comportamento suicidario nei giovani adulti (18-24 anni) trattati con paroxetina rispetto a quelli trattati con placebo (2,19 % vs 0,92 %). Nel gruppo dei soggetti di età maggiore, tale incremento non è stato osservato. Negli adulti con disturbo depressivo maggiore (di tutte le età), si è osservato un aumento della frequenza del comportamento suicidario nei pazienti trattati con paroxetina in confronto a quelli trattati con placebo (0,32 % vs 0,05 %); tutti gli eventi osservati erano tentativi di suicidio. Tuttavia, la maggioranza di questi tentativi (8 su 11) si è osservata nei giovani adulti trattati con paroxetina (vedere anche paragrafo 4.4).

Risposta alla dose

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 dato 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.

Eventi avversi osservati in corso di Studi Clinici nei pazienti in età pediatrica

Durante studi clinici a breve termine (fino a 10-12 settimane) in bambini ed adolescenti sono stati riportati i seguenti eventi avversi, nei pazienti trattati con paroxetina con una frequenza pari ad almeno il 2% dei pazienti e tali eventi si sono verificati con una incidenza per lo meno due volte superiore rispetto al placebo: 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, specialmente nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Ulteriori eventi che sono stati osservati più frequentemente nel gruppo trattato con paroxetina rispetto a quello trattato con placebo sono stati: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, labilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore).

Negli studi dove è stato utilizzato il regime terapeutico con riduzioni graduali della dose, i sintomi riportati durante la fase di riduzione graduale o al momento della interruzione del trattamento con paroxetina, osservati con una frequenza pari ad almeno il 2% dei pazienti e che si sono verificati con una incidenza per lo meno due volte superiore rispetto al placebo, sono stati: labilità emotiva (incluso pianto, fluttuazioni dell'umore, autolesionismo, ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio), nervosismo, capogiri, nausea e dolore addominale (vedere paragrafo 4.4).

In cinque studi a gruppi paralleli della durata di otto settimane fino a otto mesi di trattamento, sono stati osservati eventi avversi correlati a sanguinamento, in particolare della cute e delle membrane mucose in pazienti trattati con paroxetina, ad una frequenza di 1,74% rispetto a 0,74% osservato nei pazienti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La paroxetina è ben assorbita dopo somministrazione orale ed è sottoposta 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 allo 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

La paroxetina risulta ampiamente distribuita nei tessuti ed i calcoli farmacocinetici indicano che solo l'1% della paroxetina presente nell'organismo si trova nel plasma.

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

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

Il passaggio nel latte materno umano, e nei feti degli animali di laboratorio, avviene in piccole quantità.

Biotrasformazione

I principali metaboliti della paroxetina sono prodotti polari e 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 della paroxetina.

Il metabolismo non compromette la selettività di azione di paroxetina sulla ricaptazione neuronale di serotonina.

Eliminazione

L'escrezione urinaria di paroxetina immodificata è generalmente inferiore al 2%, mentre quella dei metaboliti è circa il 64% della dose. Circa il 36% della dose è escreto nelle feci, probabilmente attraverso la bile, di cui la paroxetina immodificata rappresenta meno dell'1% della dose. Pertanto la 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 Funzione Renale/Epatica

Un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina è stato osservato in soggetti anziani e in soggetti con grave compromissione della funzione renale o con compromessa 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 amine lipofile, inclusi gli antidepressivi triciclici, è stata rilevata nei ratti una fosfolipidosi. La fosfolipidosi non è stata osservata negli studi sui primati della durata fino ad un anno, a dosi 6 volte più elevate di quelle dell'intervallo raccomandato dei dosaggi clinici.

Cancerogenesi: in studi di due anni condotti nel topo e nel ratto, la 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 la paroxetina influenza la fertilità maschile e femminile attraverso la riduzione dell'indice di fertilità e il tasso di gravidanza. Nei ratti sono stati osservati una maggiore mortalità dei piccoli ed 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 fosfato dibasico
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Carbossimetilamido sodico (tipo A)

Rivestimento:

Talco
Titanio diossido (E171)
Butile metacrilato copolimero basico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Contenitore in HDPE

Validità dopo prima apertura: 6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Contenitore in HDPE

Conservare nel contenitore originale per proteggere dall'umidità.

Dopo prima apertura del contenitore per le compresse:

Conservare nel contenitore originale per proteggere dall'umidità.

Conservare a temperatura non superiore ai 25 °C.

Contenitore in blister in PVC/Alluminio/OPA – Alluminio
Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore per compresse in polietilene ad alta densità (HDPE) di colore bianco con chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) di colore bianco, sigillo di induzione interno ed essiccante.

Confezioni da 10, 12, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 98, 100, 200, 250 o 500 compresse rivestite con film.

Blister in PVC/Alluminio/OPA – Alluminio

Confezioni da 10, 12, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 98, 100, 200, 250 o 500 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

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse, 3 - Ulm (Germania)
Concessionario per la vendita: Teva Italia Srl – Milano

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

10 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818172
12 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818184
14 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818196
20 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818208
21 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818210
28 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818222
30 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818234
50 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818246
56 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818259
58 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818261
60 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818273
98 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818285
100 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818297
200 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818309
250 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818311
500 compresse rivestite con film da 20 mg (blister) – AIC n 035818323
10 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818018
12 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818020
14 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818032
20 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818044
21 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818057
28 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818069
30 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818071
50 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818083
56 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818095
58 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818107
60 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818119
98 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818121
100 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818133
200 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818145

250 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818158

500 compresse rivestite con film da 20 mg (flacone) – AIC n 035818160

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Decreto n. 808 del 18/07/2003 – G.U. n. 18 del 23/01/2004

Data dell'ultimo rinnovo: G.U. n 3 del 04/01/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco