RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PAROXETINA EG 20 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:
22,22 mg di paroxetina cloridrato equivalente a 20 mg di paroxetina.

Eccipiente con effetto noto: lecitina di soia
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa da bianco a biancastro, biconvessa, rotonda, rivestita con film con la linea di incisione su entrambi i lati. Marchio "P" su un lato e "20" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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
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 aumenti 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 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 una dose di 10 mg al giorno e la dose aumentata gradualmente, con aumenti di 10 mg 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 aumenti 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 aumenti 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 aumenti 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

SINTOMI DA SOSPENSIONE OSSERVATI IN SEGUITO AD INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON PAROXETINA
Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando il trattamento con paroxetina viene interrotto, la dose deve essere ridotta gradualmente per un periodo di tempo che va da una a due settimane, in modo da ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se si dovessero manifestare, 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 il range delle concentrazioni plasmatiche 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.

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

Paroxetina non deve essere usata per il trattamento di bambini ed adolescenti in quanto è stato riscontrato in studi clinici controllati come la paroxetina sia associata ad 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 paragrafi 4.4 e 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. La paroxetina non deve essere usata fino a quando la sicurezza e l'efficacia in questo gruppo di età non siano state determinate.

- **Insufficienza renale/epatica**

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

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità nota alla paroxetina, alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Paroxetina è controindicata in associazione con farmaci inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO inibitori).
In circostanze eccezionali, linezolid (un antibiotico che è un inibitore reversibile non selettivo delle MAO) può essere somministrato in associazione con paroxetina a condizione che vi sia una rigorosa osservazione dei sintomi della sindrome serotoninergica ed il monitoraggio della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5).

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 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 usata in combinazione con pimozide (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'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 MAO inibitori reversibili. Il dosaggio di paroxetina deve essere aumentato gradualmente fino a raggiungere una risposta ottimale (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Uso in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni
Paroxetina EG non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) 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/ideazione suicidaria o peggioramento clinico
La depressione è associata ad aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi 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. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Altre patologie psichiatriche per le quali PAROXETINA EG è prescritta possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre queste condizioni possono essere patologicamente associate al 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 comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di pensieri suicidi o di tentativi di suicidi, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento.

Una meta analisi di studi clinici controllati con placebo con farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumentato rischio di comportamento suicidario con antidepressivi rispetto al placebo in pazienti al di sotto dei 25 anni di età. Durante la terapia è necessario un attento controllo dei pazienti, in particolare in quelli ad alto rischio, soprattutto all'inizio del trattamento e in seguito a cambiamenti del dosaggio.

I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti circa la necessità di controllare ogni peggioramento clinico, comportamento o pensieri suicidari e cambiamenti insoliti nel comportamento, e chiedere immediatamente un consiglio medico se questi sintomi si presentassero.

Acatisia/agitazione 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 suggestivi di comparsa della sindrome serotoninergica o della sindrome maligna da neurolettici, in associazione al trattamento con paroxetina, in particolare quando somministrata in concomitanza ad altri farmaci 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 quadri 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 delirio 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 paragrafi 4.3 e 4.5).

Mania

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

Insufficienza renale/epatica
Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza renale grave o nei pazienti con insufficienza 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, alcuni studi suggeriscono che può verificarsi un aumento dei livelli di glucosio nel sangue quando paroxetina e pravastatina sono somministrate contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Epilessia
Come con altri antidepressivi, la 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 farmaco 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, la paroxetina infrequentemente causa midriasi e deve essere usata con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con anamnesi positiva per glaucoma.

Patologie cardiovascolari
In pazienti con patologie cardiovascolari devono essere osservate le precauzioni consuete.

Iponatriemia
Raramente è stata riportata iponatriemia, prevalentemente negli anziani. Deve essere esercitata cautela anche in quei pazienti a rischio di iponatriemia, per esempio per terapie concomitanti e cirrosi. L'iponatriemia è in genere reversibile dopo la sospensione della paroxetina.

Emorragie
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.
I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio. Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI in concomitanza ad anticoagulanti orali, a farmaci noti per influire sulla funzione piastrinica o ad altri farmaci che possono aumentare il rischio di emorragie (per esempio antipsicotici atipici quali

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

clozapina, fenotiazina, gran parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico, FANS, COX-2 inibitori) e nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi emorragici o condizioni che possono predisporre ad emorragie.

Interazioni con tamoxifene
Alcuni studi hanno dimostrato che l'efficacia del tamoxifene, misurata come il rischio di recidiva del tumore al seno/mortalità, può essere ridotta quando co-prescritto con paroxetina come risultato dell'inibizione irreversibile della paroxetina sul CYP2D6 (vedere paragrafo 4.5). La paroxetina dovrebbe sempre essere evitata durante l'uso di tamoxifene per il trattamento o la prevenzione del cancro al seno.

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. La comparsa dei sintomi da sospensione non è la stessa per il farmaco che provoca 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 vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia, sensazione di scossa elettrica e tinnito), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, 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. 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.
Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possono 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 caso di interruzione del trattamento con paroxetina", paragrafo 4.2).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Farmaci serotoninergici
Come con altri SSRI, la somministrazione contemporanea con farmaci serotoninergici può portare all'insorgenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere paragrafo 4.4). Si deve consigliare cautela ed è richiesto un più attento controllo clinico quando 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 deve consigliare cautela anche con fentanil utilizzato in anestesia generale o

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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).

Pravastatina
È stata osservata un'interazione tra paroxetina e pravastatina in studi che 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 che ricevono sia paroxetina che pravastatina possono richiedere un aggiustamento del dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti orali e/o dell'insulina (vedere paragrafo 4.4).

Pimozide
Aumento dei livelli di pimozide pari a circa 2,5 volte sono stati dimostrati in uno studio a singola bassa dose di pimozide (2 mg) quando co-somministrata con 60 mg di paroxetina. Ciò può essere spiegato dalle note proprietà inibitorie della paroxetina sul CYP2D6. A causa del ristretto indice terapeutico della pimozide e della sua nota capacità di prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di pimozide e paroxetina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.3).

Enzimi preposti al metabolismo dei farmaci
Il metabolismo e la farmacocinetica di paroxetina possono essere influenzati dalla induzione o dalla inibizione degli enzimi che metabolizzano i farmaci.

Quando la paroxetina è co-somministrata 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 quando il farmaco è co-somministrato con farmaci noti quali induttori del metabolismo enzimatico (ad esempio carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoina) o con fosamprenavir/ritonavir. Qualsiasi modifica della posologia (o dopo l'inizio o in seguito all'interruzione di un induttore enzimatico) deve essere basata sulla risposta clinica (tollerabilità ed efficacia).

Fosamprenavir/ritonavir
La co-somministrazione di fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg due volte al giorno con paroxetina 20 mg al giorno in volontari sani per 10 giorni ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di paroxetina, approssimativamente del 55%. I livelli plasmatici di fosamprenavir/ritonavir durante la co-somministrazione di paroxetina erano simili ai valori di riferimento di altri studi, i quali indicavano che la paroxetina non ha avuto un effetto significativo sul metabolismo di fosamprenavir/ritonavir. Non ci sono dati disponibili circa gli effetti a lungo termine della co-somministrazione della paroxetina e fosamprenavir/ritonavir oltre 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Potenza inibitoria di 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 triciclici (ad esempio clomipramina, nortriptilina e desipramina), neurolettici fenotiazinici (ad esempio perfenazina e tioridazina, vedere paragrafo 4.3), risperidone, atomoxetina, alcuni antiaritmici di Tipo 1 C (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.

Il tamoxifene ha un importante metabolita attivo, endoxifene, che è prodotto dal CYP2D6 e contribuisce in modo significativo all'efficacia del tamoxifene. L'inibizione irreversibile del CYP2D6 da parte della paroxetina porta a concentrazioni plasmatiche ridotte di endoxifene (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 ed anticoagulanti orali può portare ad un aumento dell'attività anticoagulante ed al rischio di emorragie. Pertanto 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, a farmaci noti per influire sulla funzione piastrinica o ad altri farmaci che possono aumentare il rischio di emorragie (per esempio antipsicotici atipici quali clozapina, fenotiazina, gran parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico, farmaci 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

Fertilità
Dati su animali hanno dimostrato che la paroxetina può alterare la qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Dati in vitro con materiale umano hanno

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

indicato alcuni effetti sulla qualità dello sperma, tuttavia, casi clinici umani con alcuni SSRI (paroxetina compresa) hanno dimostrato che un effetto sulla qualità dello sperma sembra essere reversibile.
Fino ad ora, l'impatto sulla fertilità umana non è stato osservato.

Gravidanza
Alcuni studi epidemiologici hanno indicato un lieve aumento nel rischio di malformazioni cardiovascolari (ad es. difetti del setto ventricolare (maggioranza) e del setto atriale) associati all'assunzione di paroxetina durante il primo trimestre. Il meccanismo è sconosciuto. 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, rispetto ad un tasso atteso per tali difetti nella popolazione generale pari a circa 1/100. I dati disponibili non indicano un aumento del tasso complessivo di malformazioni congenite.

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 caso di 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, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, 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 o subito dopo il parto (meno di 24 ore).
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)

I dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione comune si verificano 1-2 casi di PPHN per 1000 gravidanze.

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). In questi neonati non è stato osservato alcun segno degli effetti del farmaco. Tuttavia la paroxetina non deve essere usata durante l'allattamento a meno che i benefici attesi per la madre non giustifichino i potenziali rischi per il neonato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 dalla assunzione di alcool, non è consigliato l'uso concomitante di paroxetina e alcool.

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 classificazione anatomica e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comune: disturbi emorragici, in particolare a carico della cute e delle membrane mucose (per lo più ecchimosi).
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: diminuzione dell'appetito. Aumento dei livelli di colesterolo.
Non comune: in pazienti diabetici è stato osservato un'alterazione del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4).
Raro: iponatriemia. L'iponatriemia è stata soprattutto osservata 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, irrequietezza psicomotoria/acatisia (vedere paragrafo 4.4).
Tali sintomi possono essere dovuti alla patologia di base.
Non nota: ideazione e comportamenti suicidari[1], aggressività[2].
[1]Casi di ideazione e comportamenti suicidari sono stati osservati durante la terapia con paroxetina o poco dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[2]Casi di aggressività sono stati osservati nell'esperienza post-immissione in commercio.

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: difficoltà di concentrazione
Comune: capogiri, tremore, cefalea
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 segnalati 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 offuscata.
Non comune: midriasi (vedere paragrafo 4.4)
Molto raro: glaucoma acuto.

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Frequenza 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: emorragie gastrointestinali.

Patologie epatobiliari
Raro: incremento degli enzimi epatici
Molto raro: eventi a carico del fegato (quali epatite, talvolta associata ad ittero e/o insufficienza epatica). Sono stati osservati incrementi degli enzimi epatici. Nel periodo successivo all'immissione in commercio sono stati anche segnalati, 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 paroxetina nel caso di prolungato incremento dei valori dei test di funzionalità epatica.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune*:* sudorazione.
Non comune: rash cutaneo, prurito.
Molto raro: reazioni cutanee avverse gravi (inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica), orticaria, reazioni di fotosensibilità.

Patologie renali e urinarie
Non comune: ritenzione urinaria, incontinenza urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Molto comune: disfunzioni sessuali*.*
Raro: iperprolattinemia/galattorrea.
Molto raro: priapismo.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Raro: artralgia, mialgia.

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti con età a partire dai 50 anni, mostrano un aumento del rischio di fratture nei pazienti trattati con SSRI e TCA. Il meccanismo che porta a questo rischio è sconosciuto.

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 osservati capogiri, disturbi del sensorio (comprese parestesia, sensazione di scossa elettrica e tinnito), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emozionale, 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 che, se non è più richiesto il trattamento con paroxetina, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

EVENTI AVVERSI OSSERVATI IN CORSO DI STUDI CLINICI IN PAZIENTI IN ETÀ 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 osservati sono stati: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, labilità emotiva (incluso pianto e oscillazioni dell'umore), sanguinamento correlato ad eventi avversi, prevalentemente della pelle e delle membrane mucose.
Eventi osservati dopo la sospensione/diminuzione della terapia con paroxetina sono: labilità emotiva (incluso pianto, oscillazioni dell'umore, autolesionismo, ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio), nervosismo, capogiri, nausea e dolore addominale (vedere paragrafo 4.4).
Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni sugli studi clinici pediatrici.

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.8. 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 vomito, midriasi, febbre, variazioni della pressione arteriosa, cefalea, contrazioni muscolari involontarie, agitazione, ansia e tachicardia. I pazienti si sono generalmente ripresi senza gravi conseguenze anche nei casi in cui la paroxetina è stata assunta, da sola, fino a dosi di 2000 mg. Sono stati segnalati occasionalmente eventi quali coma o alterazioni dell'ECG, molto raramente con esito fatale, ma in genere quando la paroxetina è stata assunta in associazione ad altri farmaci psicotropi, con o senza alcol.

Trattamento
Non è noto nessun antidoto specifico. Il trattamento deve basarsi sulle misure generali utilizzate nel trattamento del sovradosaggio con antidepressivi. Qualora appropriato**,** si consiglia svuotamento gastrico attraverso induzione di emesi o lavanda gastrica o entrambi. Successivamente allo svuotamento, può essere somministrato carbone attivo, da 20 a 30 g ogni 4-6 ore durante le prime 24 ore dopo l'ingestione. È indicata una terapia di supporto con attenta osservazione e frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivo - Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.
Codice ATC: N06A B05

Meccanismo d'azione
La 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. La paroxetina non è chimicamente correlabile ai triciclici, tetraciclici ed agli altri antidepressivi disponibili. La 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, la paroxetina ha bassa affinità per gli 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
La paroxetina non altera le funzioni psicomotorie e non potenzia gli effetti depressivi dell'etanolo. Analogamente ad altri inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, paroxetina causa sintomi correlati all'eccessiva stimolazione del recettore della serotonina in caso di somministrazione ad animali precedentemente trattati con inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) o triptofano. Studi relativi al comportamento e al 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 "amfetamino-simili". Studi nell'animale indicano che la paroxetina è ben tollerata dal sistema cardiovascolare. La paroxetina non causa modifiche significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'ECG dopo somministrazione a soggetti sani. Studi indicano che la paroxetina, al contrario degli antidepressivi che inibiscono la ricaptazione della noradrenalina, ha una più ridotta propensione ad inibire gli effetti antiipertensivi della guanetidina.

La paroxetina, nel trattamento dei disturbi depressivi, dimostra una 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.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

Eventi avversi da studi clinici pediatrici
In sperimentazioni cliniche a breve termine (fino a 10-12 settimane) in bambini e adolescenti, sono stati osservati i seguenti eventi avversi nei pazienti trattati con paroxetina con una frequenza di almeno il 2% dei pazienti e si è verificato con una percentuale almeno doppia rispetto a quella del placebo sono state: aumento dei comportamenti suicidari (inclusi i tentativi di suicidio e ideazione suicidaria), comportamento autolesionistico e incremento dell'atteggiamento ostile. I pensieri suicidi e tentativi di suicidio sono stati osservati principalmente durante studi clinici di adolescenti con depressione maggiore. Aumento ostilità si è verificato in particolare nei bambini con disturbo ossessivo compulsivo, e soprattutto nei bambini più piccoli meno di 12 anni di età. Ulteriori eventi che sono stati più volte visti nella paroxetina rispetto al placebo sono stati: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, labilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore).

In studi che hanno utilizzato un regime decrescente, i sintomi riportati durante la fase di riduzione graduale o per una sospensione di paroxetina con una frequenza di almeno il 2% dei pazienti e verificatisi ad una velocità almeno doppia rispetto a quella del placebo sono stati: labilità emotiva (incluso pianto, fluttuazioni dell'umore, autolesionismo, pensieri suicidi e tentativi di suicidio), nervosismo, vertigini, 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, gli eventi avversi correlati al sanguinamento, prevalentemente della pelle e delle membrane mucose, sono stati osservati nei pazienti trattati

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

con paroxetina con una frequenza del 1,74% rispetto allo 0,74% osservato nel gruppo pazienti trattati con placebo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La 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 steady-state 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 di 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 meno del 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 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 un giorno.

Popolazioni speciali di pazienti
Anziani e insufficienza renale/epatica

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina è stato osservato in soggetti anziani e in soggetti con grave insufficienza renale ed in soggetti con insufficienza 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. Fosfolipidosi non è stata osservata negli studi sui primati, della durata fino ad un anno, a dosi sei volte più elevate di quelle dell'intervallo raccomandato di 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 dimostrato che la paroxetina influenza la fertilità maschile e femminile attraverso la riduzione dell'indice di fertilità e il tasso di gravidanza. Nei ratti è stato osservato un aumento della mortalità dei cuccioli e ossificazione ritardata. 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
Magnesio stearato,
Carbossimetilamido sodico (tipo A),
Mannitolo,
Cellulosa microcristallina

Rivestimento
Butile metacrilato copolimero basico,
Polivinile alcool,
Talco,
Lecitina di soia,
Gomma lantana,
Titanio diossido (E171).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

4 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister (Al/Al) da 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, e 100 compresse. 5 x 20 e 10 x 20 compresse.
Contenitore per compresse (Polipropilene con tappo in LDPE) con essiccatore da 100, 200, 250 e 500 compresse.
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

EG S.p.A. Via D. Scarlatti, 31 - 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 12 cpr riv. con film AIC n. 035700107
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 14 cpr riv. con film: AIC n. 035700121
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 20 cpr riv.con film: AIC n. 035700018
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 28 cpr riv.con film: AIC n. 035700119
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 30 cpr riv.con film: AIC n. 035700133
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 50 cpr riv.con film: AIC n. 035700020
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 56 cpr riv.con film: AIC n. 035700145
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 60 cpr riv.con film: AIC n. 035700032
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 100 cpr riv.con film: AIC n. 035700044
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 5x20 cpr riv.con film: AIC n. 035700057
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 10x20 cpr riv.con film: AIC n. 035700069
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 100 cpr riv.con film: AIC n. 035700071
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 200 cpr riv.con film: AIC n. 035700083
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 250 cpr riv.con film: AIC n. 035700095
Paroxetina EG 20 mg compresse rivestite con film, 500 cpr riv.con film: AIC n. 035700158

Gazzetta Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24 Marzo 2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).