Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DAPAROX 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene paroxetina mesilato equivalente a 20 mg di paroxetina base.
Eccipienti con effetti noti:
Ogni compressa contiene 3,81 mg di lattosio monoidrato
Per l'elenco completo degli gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compresse rotonde di colore giallo, rivestite con film, recanti su un lato a rilievo il codice "POT 20" e con linea di incisione su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due 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.
EPISODIO 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 tre-quattro settimane dall'inizio della terapia ed in seguito, secondo quanto 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 sei mesi per assicurarsi che siano liberi da sintomi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

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 può essere aumentata gradualmente, con aumenti di 10 mg, fino al raggiungimento della 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 POST-TRAUMATICO DA STRESS
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

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).
Nel regime a riduzioni graduali della posologia usato negli studi clinici è stato utilizzato un decremento progressivo del dosaggio giornaliero pari a 10 mg, ad intervalli settimanali.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

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 plasmatiche è sovrapponibile a quello osservato in soggetti più giovani.
Il trattamento deve iniziare alle stesse dosi iniziali 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 ed adolescenti (7-17 anni)**

La paroxetina non deve essere usata per il trattamento di bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni di età 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.

- **Compromissione renale/epatica**

In pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) o in pazienti con compromissione 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 alla al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La paroxetina è controindicata in associazione con farmaci inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO). In circostanze eccezionali, il linezolid (un antibiotico che è un inibitore reversibile non selettivo delle monoamino-ossidasi) può essere somministrato in combinazione con la paroxetina nel caso in cui sussistano le condizioni per un attento controllo dei sintomi della sindrome serotoninergica e per il monitoraggio della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5).
Il trattamento con paroxetina può essere iniziato:

- due settimane dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO non reversibile o
- almeno 24 ore dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO reversibile (per esempio moclobemide, linezolid, metiltioninio cloruro (blu di metilene un IMAO reversibile non selettivo usato come agente evidenziatore preoperatorio)).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

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

La paroxetina non deve essere usata in associazione a tioridazina poichè, 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 un prolungamento dell'intervallo QTc associato a gravi aritmie ventricolari quali torsioni di punta e morte improvvisa.
La paroxetina non deve essere usata in associazione a pimozide (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con paroxetina deve essere iniziato con cautela due settimane dopo la cessazione del trattamento con 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).

Assunzione da parte di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni
La paroxetina 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 del quadro clinico
La depressione è associata ad un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi suicidio-correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, 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.

Altre patologie psichiatriche per le quali la paroxetina è prescritta possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altre patologie psichiatriche si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore.

Pazienti con anamnesi positiva per eventi suicidio-correlati, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono noti ad avere un rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici, condotti in pazienti adulti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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 disturbi psichiatrici trattati con farmaci antidepressivi in confronto con placebo, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo .

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari e di insoliti cambiamenti comportamentali.

Acatisia/ Agitazione pscicomotoria
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 associata ad un malessere soggettivo. E' più probabile che questo 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, è stata riportata 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 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 nervoso autonomo con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale compresi confusione, irritabilità, agitazione estrema che evolve in 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
Come 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 renale/epatica
Si raccomanda cautela nei pazienti con compromissione renale grave o nei pazienti con compromissione 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 quando paroxetina e pravastatina sono co-somministrate può verificarsi un aumento dei livelli di glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

Epilessia
Come 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 elettroconvulsivante (ECT)
Esiste esperienza clinica limitata nella somministrazione concomitante di paroxetina con terapia elettroconvulsivante (ECT).

Glaucoma
Come altri SSRI, la paroxetina in rari casi causa 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.

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 clozapina, fenotiazine, 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.

Interazione con Tamoxifene
Alcuni studi hanno dimostrato che l'efficacia del tamoxifene, misurata in base al rischio di recidiva/mortalità del cancro al seno, potrebbe essere ridotta quando è prescritto con paroxetina come risultato dell'inibizione irreversibile del CYP2D6 da parte della paroxetina (vedere paragrafo 4.5). Quando possibile paroxetina deve essere evitata durante l'uso del tamoxifene quando questo è utilizzato 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8).
Negli studi clinici gli eventi avversi osservati con l'interruzione del trattamento si presentavano nel 30% dei pazienti in trattamento con paroxetina, in confronto al 20% dei pazienti trattati con placebo. L'insorgenza di sintomi da sospensione non è la stessa dei 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, sensazione di scossa elettrica e tinnito), disturbi del sonno (compresi sogni vividi), agitazione o ansia, nausea, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. 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 paragrafo 4.2).

Lattosio
Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci serotoninergici
Come con altri inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), la somministrazione contemporanea di farmaci serotoninergici può portare alla insorgenza di effetti associati alla 5HT (sindrome serotoninergica: vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Occorre avvertire di prestare cautela, ed è inoltre richiesto un più attento controllo clinico, quando farmaci serotoninergici (quali L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, metiltioninio cloruro (blu di metilene), SSRI, litio, petidina e preparazioni a base di iperico o erba di San Giovanni - Hypericum perforatum) sono somministrati in concomitanza con paroxetina. Porre cautela anche nei casi di uso di fentanil, somministrato nell'anestesia generale o nel trattamento del dolore cronico.
L'uso contemporaneo di IMAO è controindicato a causa del rischio della sindrome serotoninergica. (vedere paragrafo 4.3).

Pimozide
Aumenti dei livelli di pimozide nel sangue pari in media a 2,5 volte sono stati dimostrati durante uno studio in cui una dose bassa singola di pimozide (2mg) è stata somministrata assieme a 60 mg di paroxetina. Ciò è dovuto alle note proprietà inibitorie della paroxetina sull'enzima CYP2D6. L'uso concomitante della pimozide e della paroxetina è controindicato, a causa del ristretto indice terapeutico della pimozide e della nota possibilità della pimozide di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.3).

Enzimi preposti 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 di paroxetina più basse dell'intervallo posologico.
In caso di somministrazione in concomitanza di farmaci noti quali induttori del metabolismo enzimatico (ad esempio carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fenitoina) o di fosamprenavir/ritonavir, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale. Qualsiasi modifica della posologia della paroxetina (o dopo l'inizio del trattamento con un induttore enzimatico o in seguito alla sua interruzione) deve essere basata sulla risposta clinica (tollerabilità ed efficacia).

Fosamprenavir/ritonavir
La somministrazione concomitante di fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg due volte al giorno con 20 mg di paroxetina una volta al giorno in volontari sani per 10 giorni ha dimostrato una significativa diminuzione dei livelli plasmatici di paroxetina pari a circa il 55%. I livelli plasmatici di fosamprenavir/ritonavir durante il trattamento concomitante con paroxetina sono risultati simili ai valori di riferimento usati in altri studi, indicando che la paroxetina non esercita alcun effetto significativo sul metabolismo di fosamprenavir/ritonavir. Non sono disponibili dati sugli effetti della somministrazione concomitante a lungo termine di paroxetina con fosamprenavir/ritonavir che ecceda i 10 giorni.

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

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

Potenza inibitoria di paroxetina sul CYP2D6
Come 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, somministrato nella insufficienza cardiaca, a causa del ridotto indice terapeutico del metoprololo in questa indicazione.

Tamoxifene ha un importante metabolita attivo, l'endoxifene, che è prodotto dal CYP2D6 e contribuisce significativamente all'efficacia del tamoxifene. L'inibizione irreversibile del

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

CYP2D6 da parte della paroxetina può portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'endoxifene (vedere paragrafo 4.4).

Alcool
Come con altri farmaci psicotropi, i pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcool 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 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).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (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 ad altri farmaci che possono aumentare il rischio di emorragie (per esempio antipsicotici atipici quali clozapina, fenotiazine, 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
E' stata osservata una 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. Per i pazienti con diabete mellito che ricevono sia paroxetina che pravastatina può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti orali e /o insulina (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità
I dati sugli animali hanno dimostrato che paroxetina può influire sulla qualità dello sperma (vedere sezione 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.

Gravidanza
Alcuni studi epidemiologici hanno indicato un aumento nel rischio di malformazioni congenite, in particolare cardiovascolari (ad es. difetti del setto ventricolare e del setto atriale) associati 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,

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

a seguito dell'esposizione materna alla paroxetina, è inferiore al 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 respiratorie, 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 potrebbe essere dovuta o agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente al momento del parto o subito dopo (meno di 24 ore).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'utilizzo di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), durante la gravidanza, in particolare negli stati avanzati della gravidanza, può causare un aumento del rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi su 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si presentano da 1 a 2 casi di PPHN su 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 in questi neonati non è stato osservato alcun segno degli effetti del farmaco. Siccome non è previsto alcun effetto, l'allattamento al seno può essere preso in considerazione.

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

Non ci sono prove sull'influenza di paroxetina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. 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.

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

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 sistemica organica e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100, <1/10), non comuni (≥1/1.000, <1/100), rare (≥1/10.000, <1/1.000), molto rare (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comuni: disturbi emorragici, in particolare a carico della cute e delle mucose (per lo più ecchimosi).
Molto rari: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario
Molto rari: reazioni allergiche gravi e potenzialmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi ed angioedema).

Patologie endocrine
Molto rari: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comuni: aumento dei livelli di colesterolo, diminuzione dell'appetito.
Non comuni: nei pazienti diabetici è stata riportata una alterazione del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4).
Rari: iponatremia.
L'iponatremia è stata soprattutto riportata in pazienti anziani ed è talvolta dovuta alla sindrome di inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi psichiatrici
Comuni: sonnolenza, insonnia, agitazione, sogni anormali (inclusi incubi).
Non comuni: confusione, allucinazioni.
Rari: reazioni maniacali, ansia, depersonalizzazione, attacchi di panico, acatisia.
Frequenza non nota: aggressività, casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con paroxetina o non appena venga interrotto il trattamento (vedere paragrafo 4.4).
Tali sintomi possono essere dovuti alla patologia di base.

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

Patologie del sistema nervoso
Molto comuni: concentrazione compromessa.
Comuni: capogiri, tremori, cefalea.
Non comuni: disturbi extrapiramidali.
Rari: convulsioni, sindrome delle gambe senza riposo (RLS).
Molto rari: sindrome serotoninergica (i sintomi possono includere agitazione, confusione, diaforesi, allucinazioni, iperreflessia, mioclono, brividi, tachicardia e tremore).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

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
Comuni: visione annebbiata.
Non comuni: midriasi (vedere paragrafo 4.4).
Molto rari: glaucoma acuto.

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Frequenza non nota: tinnito.

Patologie cardiache
Non comuni: tachicardia sinusale.
Rari: bradicardia.

Patologie vascolari
Non comuni: aumento o calo transitorio della pressione arteriosa.
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
Comuni: sbadiglio.

Patologie gastrointestinali
Molto comuni: nausea.
Comuni: stipsi, diarrea, vomito, bocca secca.
Molto rari: emorragie gastrointestinali.

Patologie epatobiliari
Rari: incremento degli enzimi epatici.
Molto rari: eventi a carico del fegato (quali 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 nel caso di prolungato incremento dei valori dei test di funzionalità epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comuni: sudorazione.
Non comuni: rash cutaneo, prurito.
Molto rari: reazioni avverse cutanee gravi (che includono eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica), orticaria, reazioni di fotosensibilità.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di 50 anni e più, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti che assumono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo che comporta questo rischio non è noto.

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Molto comuni: disfunzioni sessuali.
Rari: iperprolattinemia/galattorrea.
Molto rari: priapismo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comuni: astenia, aumento del peso corporeo.
Molto rari: edema periferico.

SINTOMI DA SOSPENSIONE OSSERVATI IN SEGUITO AD INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON PAROXETINA
Comuni: capogiri, disturbi sensoriali, disturbi del sonno, ansia, cefalea.
Non comuni: 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, sensazione di scossa elettrica e tinnito), disturbi del sonno (compresi sogni vividi), agitazione o ansia, nausea, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente 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 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: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, labilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore), emorragie, per lo più della cute e delle mucose.
I sintomi osservati dopo l'interruzione/riduzione di paroxetina, sono: labilità emotiva (incluso

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

pianto, fluttuazioni dell'umore, autolesionismo, ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio), nervosismo, capogiri, nausea e dolore addominale (vedere paragrafo 4.4.Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).
Vedere il 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.

4.9 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 nella paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati", 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. 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 alcun antidoto specifico.
Il trattamento deve basarsi sulle misure generali utilizzate nel trattamento del sovradosaggio con antidepressivi. Qualora appropriato, si deve effettuare svuotamento gastrico attraverso induzione di emesi o lavanda gastrica o entrambi. Successivamente allo svuotamento, può essere somministrato carbone attivo, 20 o 30 g ogni 4-6 ore durante le prime 24 ore dopo l'ingestione. E' indicata una terapia di supporto con attenta osservazione e frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi - inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, codice ATC: N06A B05

Meccanismo di azione
La paroxetina è un potente e selettivo inibitore della ricaptazione della 5-idrossitriptamina (5-

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

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, ai 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 alfa1, alfa2 e beta-adrenorecettori, per i recettori dopaminergici (D2), per i recettori 5-HT1 like 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, la 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 all'EEG indicano come la 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 la paroxetina è ben tollerata dal sistema cardiovascolare. La paroxetina non causa modifiche clinicamente 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 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 della tendenza al comportamento suicidario nell'adulto
Un'analisi, specifica per paroxetina, eseguita in studi clinici controllati verso placebo in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato una maggior frequenza del comportamento suicidario nei giovani adulti (tra i 18 ed i 24 anni di età) trattati con paroxetina in confronto a quelli trattati con placebo (2,19% vs 0,92%). Tale aumento non è stato osservato in gruppi di età superiore. Negli adulti con disturbo depressivo maggiore (appartenenti a tutte le età), si è osservato un aumento della frequenza del comportamento suicidario nei pazienti trattati con paroxetina rispetto a quelli trattati con placebo (0,32% vs 0,05%); tutti questi eventi sono stati dei tentativi di suicidio. Tuttavia, la maggior parte di questi casi di tentativo di suicidio per

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

paroxetina (8 su 11) ha riguardato giovani adulti (vedere anche paragrafo 4.4).

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

Efficacia a lungo termine
L'efficacia a lungo termine della 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 della 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 della 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 della 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 su 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

In 5 studi a gruppi paralleli, la cui durata di trattamento è stata da 8 settimane a 8 mesi, eventi avversi correlati al sanguinamento, principalmente della cute e delle mucose, sono stati osservati con una frequenza di 1,74% in pazienti trattati con paroxetina rispetto allo 0,74% dei 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 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 della paroxetina sulla ricaptazione neuronale di serotonina.

Eliminazione
L'escrezione urinaria della paroxetina immodificata è generalmente meno del 2% della dose,

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

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, essendo controllata dall'eliminazione sistemica della paroxetina.
L'emivita di eliminazione è variabile, ma è generalmente di circa un giorno.

Popolazioni speciali di pazienti

Anziani e soggetti con compromissione renale/epatica
Un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina è stato osservato in soggetti anziani e in soggetti con grave compromissione renale ed in soggetti con compromissione 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 per le 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 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 sulla tossicità riproduttiva nei ratti hanno mostrato che 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 dell'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:
calcio fosfato dibasico anidro
carbossimetilamido sodico (tipo A)
magnesio stearato

Rivestimento:
lattosio monoidrato
ipromellosa
macrogol 4000

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

titanio diossido (E171)
ferro ossido giallo (E172)
ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Astucci di cartone contenenti 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 o 100 compresse in:
blister di PVC/PE/PVDC/Al oppure
blister di Al/Al
- Contenitore in HDPE contenente 500 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Synthon BV - Microweg 22 - 6545 CM Nijmegen – Olanda

8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Blister di PVC/PE/PVDC/Al:

Scatola da 10 compresse	AIC 035444013
Scatola da 14 compresse	AIC 035444025
Scatola da 20 compresse	AIC 035444114
Scatola da 28 compresse	AIC 035444037
Scatola da 30 compresse	AIC 035444049
Scatola da 50 compresse	AIC 035444126
Scatola da 56 compresse	AIC 035444138
Scatola da 60 compresse	AIC 035444052
Scatola da 100 compresse	AIC 035444140

Blister di Al/Al:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

Scatola da 10 compresse	AIC 035444064
Scatola da 14 compresse	AIC 035444076
Scatola da 20 compresse	AIC 035444153
Scatola da 28 compresse	AIC 035444088
Scatola da 30 compresse	AIC 035444090
Scatola da 50 compresse	AIC 035444165
Scatola da 56 compresse	AIC 035444177
Scatola da 60 compresse	AIC 035444102
Scatola da 100 compresse	AIC 035444189

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:08/08/2002
Data del rinnovo più recente: 23/10/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Dicembre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1 Denominazione del medicinale

Daparox 33,1 mg/ml, gocce orali, soluzione.

2 Composizione qualitativa e quantitativa

1 ml contiene 33,1 mg di paroxetina (come paroxetina mesilato).
1 goccia contiene 1 mg di paroxetina (come paroxetina mesilato).

Eccipienti con effetti noti:
etanolo 114 mg/ml

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

3 Forma farmaceutica

Gocce orali, soluzione

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.

Per la somministrazione possono essere utilizzati il flacone con il contagocce o la siringa orale. La dose deve essere misurata in gocce (utilizzando il contagocce) o in ml (utilizzando la siringa orale), dove 20 gocce corrispondono a 20 mg e 1 ml corrisponde a 33,1 mg.

Il medico/lo specialista deve prendere in considerazione la necessità di misurare la dose in ml con una siringa anziché in gocce o di prescrivere un'altra forma farmaceutica disponibile a pazienti che possano avere potenziali problemi nel conteggio del numero previsto di gocce.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

Somministrazione con il contagocce

Il contagocce deve essere utilizzato quando è prevista una dose dai 10 ai 30 mg. Le dosi devono essere misurate in gocce. Si veda la tabella sotto riportata:

Contagocce	
Dose	Numero di gocce
10 mg	10
20 mg	20
30 mg	30

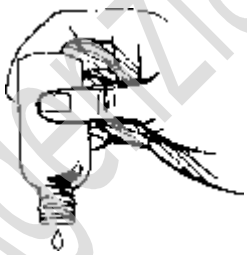
Somministrazione con la siringa orale

Utilizzare la siringa orale per somministrare dosi da 40 a 60 mg. La siringa orale riporta una graduazione in ml riferita alla dose di paroxetina. Si veda la tabella seguente:

Siringa Orale	
Dose	Quantità in ml
40 mg	1,2
50 mg	1,5
60 mg	1,8

Per utilizzare la siringa orale la punta della siringa deve essere inserita nel contagocce in plastica sul flacone, il flacone deve essere capovolto e la quantità prescritta di ml deve essere aspirata nella siringa.

La quantità necessaria di gocce o ml deve essere versata in un bicchiere d'acqua e successivamente mescolata. Si deve bere tutto il contenuto del bicchiere. Dopo ogni uso la siringa orale deve essere sciacquata con acqua e lasciata asciugare all'aria.



Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

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).

EPISODIO 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 tre-quattro settimane dall'inizio della terapia ed in seguito secondo quanto 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 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 della dose fino ad un massimo di 60 mg al giorno.
I pazienti con disturbo ossessivo compulsivo (OCD) 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 aumenti di 10 mg, fino al raggiungimento della dose raccomandata, in base alla risposta del paziente. Una bassa dose iniziale è raccomandata 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 regolarmente (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 regolarmente (vedere paragrafo 5.1).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

DISTURBO POST-TRAUMATICO DA STRESS
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 regolarmente (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).
Nel regime a riduzioni graduali della posologia usato negli studi clinici è stato utilizzato un decremento progressivo della dose giornaliera 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 l'intervallo delle concentrazioni è sovrapponibile a quello osservato in soggetti più giovani.
Il trattamento deve iniziare alle stesse dosi iniziali 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/adolescenti (7-17 anni)**
La 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 < 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**.**

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

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 delle monoamino-ossidasi (IMAO). In circostanze eccezionali, il linezolid (un antibiotico che è un inibitore reversibile non selettivo delle monoamino-ossidasi) può essere somministrato in combinazione con la paroxetina nel caso in cui sussistano le condizioni per un attento controllo dei sintomi della sindrome serotoninergica e per il monitoraggio della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5).
Il trattamento con la paroxetina può essere iniziato:

- due settimane dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO non reversibile, oppure
- almeno 24 ore dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO reversibile (per esempio moclobemide, linezolid, metiltioninio cloruro (blu di metilene; un IMAO reversibile non selettivo usato come agente evidenziatore preoperatorio)).

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

La paroxetina non deve essere usata in associazione alla tioridazina poichè, 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 della tioridazina da sola può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc associato a gravi aritmie ventricolari quali torsioni di punta e morte improvvisa.

La paroxetina non deve essere usata in associazione alla pimozide (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con la paroxetina deve essere iniziato per cautela due settimane dopo la cessazione del trattamento con IMAO irreversibili o 24 ore dopo la cessazione del trattamento con IMAO reversibili. Il dosaggio della paroxetina deve essere aumentato gradualmente fino a raggiungere una risposta ottimale (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

<u>Assunzione da parte di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni</u>

La paroxetina 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, tuttavia, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per la comparsa di sintomi suicidari. Per di più, non sono disponibili 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.

<u>Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento del quadro clinico</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

La depressione è associata ad un aumentato 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 di trattamento o in quelle immediatamente successive, 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.

Altre patologie psichiatriche per le quali la paroxetina è prescritta possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altre patologie psichiatriche si devono pertanto osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore.

Pazienti con anamnesi positiva per eventi suicidio-correlati, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono noti ad avere un rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti negli adulti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di insoliti cambiamenti comportamentali.

Acatisia

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

Sindrome serotoninergica/sindrome maligna da neurolettici

In rare occasioni, sono stati riportati eventi 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 potenzialmente pericolose per la vita, il trattamento con la paroxetina deve essere interrotto nel caso compaiano tali eventi (caratterizzati da una sintomatologia che include ipertermia, rigidità, mioclono, squilibri del sistema nervoso autonomo con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale comprendenti confusione, irritabilità, agitazione estrema che evolve in 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

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).

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

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

Diabete
Nei pazienti diabetici il trattamento con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali. Inoltre, alcuni studi suggeriscono che quando paroxetina e pravastatina sono co-somministrate può verificarsi un aumento dei livelli di glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.5).

Epilessia
Come altri antidepressivi, la paroxetina deve essere usata con cautela nei 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 elettroconvulsivante (ECT)
L'esperienza clinica nella somministrazione concomitante di paroxetina con terapia elettroconvulsivante (ECT) è limitata.

Glaucoma
Come altri inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (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.

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.

Emorragia
Con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

Si consiglia cautela nei pazienti che assumono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (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, fenotiazine, 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.

Interazione con Tamoxifene
Alcuni studi hanno dimostrato che l'efficacia del tamoxifene, misurata in base al rischio di recidiva/mortalità del cancro al seno, potrebbe essere ridotta quando è prescritto con paroxetina come risultato dell'inibizione irreversibile del CYP2D6 da parte della paroxetina (vedere paragrafo 4.5). Quando possibile paroxetina deve essere evitata durante l'uso del tamoxifene quando questo è utilizzato per il trattamento o la prevenzione del cancro al seno.

Farmaci che influenzano il pH gastrico
La concentrazione plasmatica di paroxetina può essere influenzata dal pH gastrico nei pazienti che la assumono in soluzione orale. Dati *in vitro* hanno dimostrato che il rilascio del principio attivo dalla soluzione richiede un ambiente acido, inoltre l'assorbimento può essere ridotto in pazienti con un elevato pH gastrico o acloridria, così come dopo l'uso di alcuni farmaci (antiacidi, antagonisti dei recettori H2 dell'istamina, inibitori della pompa protonica), in alcuni stati patologici (quali gastriti atrofiche, anemia perniciosa, infezione cronica da Helicobacter pilori) e dopo interventi chirurgici (vagotomia, gastrectomia).
La dipendenza dal pH deve essere tenuta in considerazione in caso di impiego di diversa forma farmaceutica di paroxetina (ad esempio la concentrazione plasmatica di paroxetina può diminuire nei pazienti con pH gastrico elevato che passano dalle compresse alla soluzione orale). Pertanto porre cautela nei pazienti che iniziano o terminano un trattamento con farmaci che aumentano il pH gastrico. In questi casi potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose.

Sintomi da sospensione osservati in caso di interruzione del trattamento con paroxetina
I sintomi da sospensione osservati in caso di interruzione del trattamento sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8).
Negli studi clinici gli eventi avversi osservati in seguito all'interruzione del trattamento si presentavano nel 30% dei pazienti in trattamento con la 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, la dose e il tasso di riduzione della dose.

Sono stati riportati capogiri, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi sogni vividi), agitazione o ansia, nausea, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Farmaci serotoninergici
Come con altri inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), la somministrazione contemporanea di farmaci serotoninergici può portare alla insorgenza di effetti associati alla 5HT (sindrome serotoninergica: vedere paragrafo 4.4).
Occorre avvertire di prestare cautela ed è inoltre richiesto un più attento controllo clinico quando farmaci serononinergici (quali L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, metiltioninio cloruro (blu di metilene), SSRI, litio, petidina e preparazioni a base di iperico o erba di San Giovanni - Hypericum perforatum) sono somministrati in concomitanza con paroxetina. Porre cautela anche nei casi di uso di fentanil, somministrato nell'anestesia generale o nel trattamento del dolore cronico.
L'uso contemporaneo di IMAO è controindicato a causa del rischio della sindrome serotoninergica. (vedere paragrafo 4.3).

Pimozide
Aumenti dei livelli di pimozide nel sangue pari in media a 2,5 volte sono stati dimostrati durante uno studio in cui una dose bassa singola di pimozide (2 mg) è stata somministrata assieme a 60 mg di paroxetina. Ciò è dovuto alle note proprietà inibitorie della paroxetina sull'enzima CYP2D6. L'uso concomitante della pimozide e della paroxetina è controindicato, a causa del ristretto indice terapeutico della pimozide e della nota possibilità della pimozide di prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.3).

Enzimi preposti 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 un inibitore del metabolismo enzimatico, deve essere preso in considerazione l'uso delle dosi più basse dell'intervallo posologico.
Nel caso in cui la somministrazione avvenga in concomitanza con farmaci noti per essere induttori del metabolismo enzimatico (ad esempio carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fenitoina) non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale. Qualsiasi successiva modifica della posologia deve essere basata sulla risposta clinica (tollerabilità ed efficacia).

Fosamprenavir/ritonavir
La somministrazione concomitante di fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg due volte al giorno con 20 mg di paroxetina una volta al giorno in volontari sani per 10 giorni faceva diminuire significativamente i livelli plasmatici di paroxetina del 55% circa. I livelli plasmatici di fosamprenavir/ritonavir durante la somministrazione concomitante con paroxetina sono risultati simili ai valori di riferimento ottenuti con altri studi, indicando come la paroxetina non eserciti alcun effetto significativo sul metabolismo del fosamprenavir/ritonavir. Non esistono dati disponibili sull'effetto della somministrazione concomitante a lungo termine di paroxetina e fosamprenavir/ritonavir per più di 10 giorni.

Prociclidina

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

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

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

Potenza inibitoria di paroxetina sul CYP2D6
Come altri antidepressivi, inclusi altri inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), la paroxetina inibisce l'enzima CYP2D6 del citocromo epatico P450. L'inibizione del CYP2D6 può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di farmaci somministrati in concomitanza e metabolizzati da questo enzima. Sono compresi 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 il metoprololo quando somministrato nella insufficienza cardiaca, a causa del ridotto indice terapeutico del metoprololo in questa indicazione.

Tamoxifene ha un importante metabolita attivo, l'endoxifene, che è prodotto dal CYP2D6 e contribuisce significativamente all'efficacia del tamoxifene. L'inibizione irreversibile del CYP2D6 da parte della paroxetina può portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'endoxifene (vedere paragrafo 4.4).

Alcool
Come con altri farmaci psicotropi, i pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcol in corso di trattamento con la paroxetina.

Anticoagulanti orali
Può verificarsi una interazione farmacodinamica tra paroxetina e anticoagulanti orali. L'uso concomitante di paroxetina ed 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).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (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 inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (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, fenotiazine, 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.

Farmaci che influiscono sul pH gastrico

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

Dati in vitro hanno dimostrato che il rilascio della paroxetina dalla soluzione orale è pH dipendente. Pertanto, farmaci che alterano il pH gastrico (quali antiacidi, inibitori della pompa protonica o antagonisti del recettore-H2 dell'istamina) possono influire sulle concentrazioni plasmatiche di paroxetina in pazienti che assumono la soluzione orale (vedere paragrafo 4.4).

Pravastatina
E' stata osservata una 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. Per i pazienti con diabete mellito che ricevono sia paroxetina che pravastatina può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti orali e /o insulina (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità
I dati sugli animali hanno dimostrato che paroxetina può influire sulla qualità dello sperma (vedere sezione 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.

Gravidanza
Alcuni studi epidemiologici hanno indicato un aumento nel rischio di malformazioni congenite, in particolare cardiovascolari (ad es. difetti del setto ventricolare e del setto atriale), associati all'assunzione della 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 al 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 della paroxetina continua negli stadi più avanzati della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre.

I seguenti sintomi si possono presentare nei neonati in seguito all'uso materno della paroxetina negli stadi più avanzati della gravidanza: difficoltà respiratorie, cianosi, apnea, crisi convulsive, temperatura instabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, stato di agitazione, irritabilità, letargia, pianto persistente, sonnolenza e difficoltà nell'addormentamento. Tale sintomatologia potrebbe essere dovuta agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano durante il parto o subito dopo (meno di 24 ore).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'utilizzo di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), durante la gravidanza, in particolare negli stati avanzati della gravidanza,

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

può causare un aumento del rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi su 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si presentano da 1 a 2 casi di PPHN su 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 di neonati allattati al seno non erano rilevabili (< 2 ng/ml) o molto basse (< 4 ng/ml). In questi neonati non è stato osservato alcun segno degli effetti del farmaco. Siccome non è previsto alcun effetto, l'allattamento al seno può essere preso in considerazione.

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

Non ci sono prove sull'influenza di paroxetina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. 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.

4.3 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 classificazione sistemica organica e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100, <1/10), non comuni (≥1/1.000, <1/100), rare (≥1/10.000, <1/1.000), molto rare (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comuni: disturbi emorragici, in particolare a carico della cute e delle mucose (per lo più ecchimosi).
Molto rari: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario
Molto rari: reazioni allergiche gravi e potenzialmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi ed angioedema).

Patologie endocrine
Molto rari: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

Comuni: aumento dei livelli di colesterolo, diminuzione dell'appetito.
Non comuni: nei pazienti diabetici è stata riportata una alterazione del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4).
Rari: iponatremia.
L'iponatremia è stata soprattutto riportata in pazienti anziani ed è talvolta dovuta alla sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi psichiatrici
Comuni: sonnolenza, insonnia, agitazione, sogni anormali (inclusi incubi).
Non comuni: confusione, allucinazioni.
Rari: reazioni maniacali, ansia, depersonalizzazione, attacchi di panico, acatisia.
Frequenza non nota: aggressività, casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con paroxetina o non appena venga interrotto il trattamento (vedere paragrafo 4.4).
Tali sintomi possono anche essere dovuti alla patologia di base.

Casi di aggressività sono stati osservati nell'esperienza post-immissione in commercio

Patologie del sistema nervoso
Molto comuni: concentrazione compromessa.
Comuni: capogiri, tremori, cefalea.
Non comuni: disturbi extrapiramidali.
Rari: convulsioni, sindrome delle gambe senza riposo (RLS).
Molto rari: 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
Comuni: visione annebbiata.
Non comuni: midriasi (vedere paragrafo 4.4).
Molto rari: glaucoma acuto.

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Frequenza non nota: tinnito

Patologie cardiache
Non comuni: tachicardia sinusale.
Rari: bradicardia.

Patologie vascolari
Non comuni: 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
Comuni: sbadiglio.

Patologie gastrointestinali

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

Molto comuni: nausea.
Comuni: stipsi, diarrea, vomito, bocca secca.
Molto rari: emorragie gastrointestinali.

Patologie epato-biliari
Rari: incremento degli enzimi epatici.
Molto rari: eventi a carico del fegato (quali 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 nel caso di persistente incremento dei valori dei test di funzionalità epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comuni: sudorazione.
Non comuni: rash cutaneo, prurito.
Molto rari: reazioni avverse cutanee gravi (che includono eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica), orticaria, reazioni di fotosensibilità.

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

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di 50 anni e più, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti che assumono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo che comporta questo rischio non è noto.

Patologie renali ed urinarie
Non comuni: ritenzione urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Molto comuni: disfunzioni sessuali.
Rari: iperprolattinemia/galattorrea.
Molto rari: priapismo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comuni: astenia, aumento del peso corporeo.
Molto rari: edema periferico.

SINTOMI DA SOSPENSIONE OSSERVATI IN SEGUITO AD INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON PAROXETINA
Comuni: capogiri, disturbi sensoriali, disturbi del sonno, ansia, cefalea.
Non comuni: 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,

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

sensazione di scossa elettrica), 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, se non è più richiesto il trattamento con paroxetina, di interromperne gradualmente l'assunzione, tramite un decremento graduale della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

EVENTI AVVERSI OSSERVATI IN CORSO DI STUDI CLINICI SU 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 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: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, labilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore), emorragie, per lo più della cute e delle mucose.
I sintomi osservati dopo l'interruzione/riduzione di paroxetina, sono: labilità emotiva (incluso pianto, fluttuazioni dell'umore, autolesionismo, ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio), nervosismo, capogiri, nausea e dolore addominale (vedere paragrafo 4.4.Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).
Vedere il 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 riportato nell'Allegato.

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

4.9 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, possono verificarsi vomito, febbre e contrazioni muscolari involontarie.
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 occasionalmente riferiti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

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 alcool.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi – 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, ai 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, paroxetina ha bassa affinità per gli alfa1, alfa2 e beta-adrenorecettori, per i recettori dopaminergici (D_2), per i recettori 5-HT_1 like e 5-HT_2, e per quelli dell'istamina (H_1). 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, la 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

Studi relativi al comportamento e all'EEG indicano come la 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 la 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.
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.
Esistono anche alcune evidenze 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 che non rispondono alla terapia con la paroxetina possono riportare un miglioramento del sonno.

Analisi della tendenza al comportamento suicidario nell'adulto

Un'analisi, specifica per paroxetina, eseguita in studi clinici controllati verso placebo in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato una maggior frequenza del comportamento suicidario nei giovani adulti (tra i 18 ed i 24 anni di età) trattati con paroxetina in confronto a quelli trattati con placebo (2,19% vs 0,92%). Tale aumento non è stato osservato in gruppi di età superiore. Negli adulti con disturbo depressivo maggiore (appartenenti a tutte le età), si è osservato un aumento della frequenza del comportamento suicidario nei pazienti trattati con paroxetina rispetto a quelli trattati con placebo (0,32% vs 0,05%); tutti questi eventi sono stati dei tentativi di suicidio. Tuttavia, la maggior parte di questi casi di tentativo di suicidio per paroxetina (8 su 11) ha riguardato giovani adulti (vedere anche paragrafo 4.4).

Relazione dose-risposta

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

Efficacia a lungo termine

L'efficacia a lungo termine della paroxetina nella depressione è stata dimostrata in uno studio di mantenimento della durata di 52 settimane disegnato per valutare la prevenzione delle ricadute: le ricadute nei pazienti trattati con la paroxetina (20-40 mg al giorno) si sono verificate 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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

nella proporzione dei pazienti con ricadute tra paroxetina (38%) e placebo (59%).

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

Eventi avversi osservati in corso di studi clinici su 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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

In 5 studi a gruppi paralleli, la cui durata di trattamento è stata da 8 settimane a 8 mesi, eventi avversi correlati al sanguinamento, principalmente della cute e delle mucose, sono stati osservati con una frequenza di 1,74% in pazienti trattati con paroxetina rispetto allo 0,74% dei pazienti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

<u>Assorbimento</u>

La paroxetina è ben assorbita dopo somministrazione orale e va incontro a metabolismo di primo passaggio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

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).

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 proporzionale 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 basse dosi.
I livelli sistemici allo stato stazionario vengono 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, quando presente 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 della paroxetina sulla ricaptazione neuronale di serotonina.

Eliminazione

L'escrezione urinaria della paroxetina immodificata è generalmente inferiore al 2%, mentre quella dei metaboliti è circa il 64% della dose. Circa il 36% della dose viene escreto nelle feci, probabilmente attraverso la bile, di cui la paroxetina immodificata rappresenta meno dell'l%. Pertanto la paroxetina viene eliminata quasi completamente dopo essere stata metabolizzata.
L'escrezione dei metaboliti è bifasica, essendo inizialmente il risultato del metabolismo di primo passaggio e, successivamente, controllata dall'eliminazione sistemica della paroxetina.
L'emivita di eliminazione è variabile, ma è generalmente di circa un giorno.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

Popolazioni speciali di pazienti

Anziani e soggetti con compromissione renale/epatica

Un aumento delle concentrazioni plasmatiche della paroxetina è stato osservato in soggetti anziani e in soggetti con grave compromissione renale ed in soggetti con compromissione epatica, ma l'intervallo 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 risultato simile a quello descritto nell'uomo. Come atteso per le amine lipofile, inclusi gli antidepressivi triciclici, è stata rilevata nei ratti una fosfolipidosi. La fosfolipidosi non è stata osservata negli studi condotti sui primati, della durata fino ad un anno, a dosi sei volte più elevate di quelle che rientrano nell'intervallo raccomandato alle dosi cliniche.

Cancerogenesi: in studi della durata 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 sulla tossicità riproduttiva nei ratti hanno mostrato che 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 dell'ossificazione. Questi ultimi effetti sono probabilmente correlati alla tossicità materna e non sono considerati un effetto diretto sul feto/neonato.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

4.1 Elenco degli eccipienti

Saccarina sodica (E954)
Acesulfame-potassico(E950)
Aroma menta (olio essenziale di menta, mentolo, eucalitolo, etanolo, acqua)
Polisorbato 80 (E433)
Etanolo 96% (v/v)
Glicole propilenico (E1520)

4.2 Incompatibilità

Non pertinente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

4.3 Periodo di validità

3 anni.
Una volta aperta, la soluzione deve essere utilizzata entro 56 giorni.

4.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale.

4.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro marrone da 20 ml (tipo III) riempito con almeno 18,5 ml di soluzione. Il flacone è confezionato in una scatola di cartone e contiene un contagocce LDPE e una chiusura di sicurezza HDPE a prova di bambino.

Flacone in vetro marrone da 20 ml (tipo III) riempito con almeno 18,5 ml di soluzione. Il flacone è confezionato in una scatola di cartone e contiene un contagocce LDPE, una chiusura di sicurezza HDPE a prova di bambino e una siringa (polipropilene/ polietilene).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

4.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

5 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Synthon BV, Microweg 22- 6545 CM Nijmegen- Paesi Bassi.

6 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DAPAROX 33,1 mg/ml, gocce orali, soluzione - Flacone: AIC n° 035444191
DAPAROX 33,1 mg/ml, gocce orali, soluzione - Flacone con siringa dosatrice: AIC n° 035444203

7 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:13 Ottobre 2008
Data del rinnovo più recente: 30 Agosto 2011

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

8 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

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).