

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paroxetina Mylan Generics 20 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa bianca, convessa, rivestita con film, con impresso "P2" con una linea di incisione da un lato ed una "G" dall'altro, con un diametro di circa 8 mm.

La linea di incisione serve per facilitare la rottura e quindi la deglutizione, non per dividere la compressa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di:

- Episodi di depressione maggiore
- Disturbo ossessivo compulsivo
- Disturbo 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

Posologia

Per ottenere la dose raccomandata sono disponibili diversi dosaggi.

EPISODI DI DEPRESSIONE MAGGIORE

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

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

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

DISTURBO OSSESSIVO COMPULSIVO

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

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

DISTURBO DI PANICO

La dose raccomandata è di 40 mg al giorno. I pazienti devono iniziare con una dose di 10 mg al giorno e la dose aumentata gradualmente, con aumenti di 10 mg alla dose raccomandata, in base alla risposta del paziente.

Un basso dosaggio iniziale è raccomandato per ridurre al minimo il potenziale peggioramento della sintomatologia da panico, come si è osservato generalmente nel trattamento iniziale di questo disturbo. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose fino ad un massimo di 60 mg al giorno.

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

DISTURBO D'ANSIA SOCIALE/FOBIA SOCIALE

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

DISTURBO D'ANSIA GENERALIZZATA

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

DISTURBO DA STRESS POST-TRAUMATICO

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

INFORMAZIONI GENERALI

SINTOMI DA SOSPENSIONE OSSERVATI IN SEGUITO AD INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON PAROXETINA

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento (vedere paragrafi 4.4e 4.8).

Il regime a riduzioni graduali della posologia usato negli studi clinici ha utilizzato un decremento progressivo del dosaggio giornaliero pari a 10 mg ad intervalli settimanali.

Se si dovessero manifestare, a seguito della riduzione della dose o al momento della interruzione del trattamento, sintomi non tollerati, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose ma in modo più graduale.

Popolazioni speciali:

A anziani

In pazienti anziani è stato osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina, ma il range delle concentrazioni plasmatiche è sovrapponibile a quello dei soggetti più giovani. Il trattamento deve iniziare alle stesse dosi utilizzate nell'adulto. In alcuni pazienti può essere utile l'incremento della dose, ma la dose massima non deve superare i 40 mg al giorno.

Bambini e adolescenti (7-17 anni):

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

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.

4.3 Controindicazioni

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

La paroxetina è controindicata in associazione con farmaci inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO-inibitori). In circostanze eccezionali, il linezolid (un antibiotico che è un I-MAO reversibile non selettivo) può essere dato in combinazione con paroxetina a condizione che sono disponibili attrezzature per l'attenta osservazione dei sintomi della sindrome da serotonina e per il monitoraggio della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento con paroxetina può essere iniziato:

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

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

La Paroxetina non deve essere usata in associazione a tioridazina poiché, come con altri farmaci inibitori dell'enzima epatico CYP450 2D6, la paroxetina può elevare i livelli plasmatici della tioridazina (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione di tioridazina da sola può indurre prolungamento dell'intervallo QTc associato a gravi aritmie ventricolari quali torsioni di punta e morte improvvisa.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con paroxetina deve essere iniziato con cautela due settimane dopo la cessazione del trattamento con MAO-inibitori irreversibili o 24 ore dopo la cessazione del trattamento con un MAO-inibitore reversibile.

Il dosaggio di paroxetina deve essere aumentato gradualmente fino a raggiungere una risposta ottimale (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Popolazione pediatrica

La paroxetina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti 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/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a che non 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. E' 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 eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici si devono pertanto osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore.

E' riconosciuto che i pazienti con anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di pensieri suicidi o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una meta analisi di studi clinici placebo controllati sui medicinali antidepressivi nei pazienti adulti affetti da disturbi psichiatrici ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti con meno di 25 anni trattati con antidepressivi piuttosto che con placebo (vedere anche paragrafo 5.1).

Un attento monitoraggio dei pazienti ed in particolare di quelli ad alto rischio deve accompagnare il trattamento, specialmente all'inizio della terapia e dopo le variazioni di dosaggio. I pazienti (e chi si prende cura di essi) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare la comparsa di qualsiasi peggioramento clinico, di comportamenti o pensieri suicidari e di cambiamenti inusuali del comportamento e, se tali sintomi si presentano, devono immediatamente consultare un medico.

Acatisia/agitazione psicomotoria

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

Sindrome serotoninergica/sindrome maligna da neurolettici

In rare occasioni, si possono verificare casi suggestivi di comparsa della sindrome serotoninergica o della sindrome maligna da neurolettici, in associazione al trattamento con paroxetina, in particolare quando somministrata in concomitanza ad altri farmaci serotoninergici e/o neurolettici. Poiché tali sindromi possono comportare condizioni di potenziale pericolo di vita, si deve interrompere il trattamento con paroxetina in caso di comparsa di tali eventi (caratterizzati da quadri di sintomi, quali ipertermia, rigidità, mioclono, squilibri del sistema autonomo con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale compresi confusione, irritabilità, agitazione estrema che evolve a delirio e coma) e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto. La paroxetina

non deve essere usata in associazione a precursori della serotonina (quali L-triptofano, oxitriptano) a causa del rischio di sindrome serotoninergica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Mania

Come con tutti gli antidepressivi, la paroxetina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi positiva per mania.

La paroxetina deve essere sospesa in tutti i pazienti che entrano in una fase maniacale.

Insufficienza renale/epatica

Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza renale grave o nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

Diabete

Nei pazienti diabetici il trattamento con gli SSRI può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario modificare il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali. Inoltre vi sono stati studi che suggeriscono che un aumento del glucosio ematico può verificarsi quando paroxetina e pravastatina vengono co-somministrati (vedere paragrafo 4.5).

Epilessia

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

Convulsioni

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

Terapia elettroconvulsivante (ECT)

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

Glaucoma

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

Condizioni cardiache

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

Iponatremia

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

I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio di sanguinamento per eventi non correlati al ciclo mestruale.

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 (vedere paragrafo 4.8).

Interazione con tamoxifene

La paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, può portare a ridotte concentrazioni di endoxifene, uno dei più importanti metaboliti attivi del tamoxifene. Pertanto, la paroxetina deve essere evitata quando possibile durante il trattamento con tamoxifene (vedere paragrafo 4.5).

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

I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento è interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici gli eventi avversi osservati con l'interruzione del trattamento si presentavano nel 30% dei pazienti in trattamento con paroxetina, in confronto al 20% dei pazienti trattati con placebo. L'insorgenza di sintomi da sospensione non è la stessa nei casi in cui un farmaco induce assuefazione o dipendenza.

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

Sono stati riportati vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia, sensazione di scossa elettrica e tinnito), disturbi del sonno (comprese sogni vividi), agitazione o ansia, nausea, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere 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).

Disfunzione sessuale

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Farmaci serotoninergici

Come con altri SSRI, la somministrazione contemporanea con farmaci serotoninergici può portare all'insorgenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere paragrafo 4.4).

Si deve consigliare cautela ed è richiesto un più attento monitoraggio clinico quando i farmaci serotoninergici (come L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, metiltioninio cloruro (blu di metilene), SSRI, litio, petidina e preparazioni a base di erba di S. Giovanni - *Hypericum perforatum*) sono associati a paroxetina. Si consiglia anche cautela con l'uso di fentanil nell'anestesia generale o nel trattamento del dolore cronico.

L'uso concomitante di paroxetine ed I-MAO è controindicato a causa del rischio della sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3).

Pimozide

L'aumento dei livelli di pimozide di una media di 2.5 volte, in co-somministrazione con 60 mg di paroxetina, è stato dimostrato in uno studio usando una singola dose bassa di pimozide (2mg). Questo può essere spiegato con le note proprietà inibitorie della paroxetina sul CYP2D6. A causa del ristretto indice terapeutico della pimozide ed alla sua capacità nota di prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di pimozide e paroxetina è controindicato. (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 con farmaci noti quali induttori del metabolismo enzimatico (ad esempio carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fenitoina) o con fosamprenavir/ritonavir, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale. Qualsiasi successiva modifica della posologia (o dopo l'inizio o in seguito alla sospensione di un induttore enzimatico) deve essere basata sulla risposta clinica (tollerabilità ed efficacia).

Bloccanti neuromuscolari

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

Fosamprenavir/ritonavir:

La co-somministrazione di fosamprenavir/ritonavir 700/100mg due volte al giorno con paroxetina 20mg una volta al giorno in volontari sani, per un periodo di 10 giorni, ha diminuito significativamente i livelli plasmatici di paroxetina approssimativamente del 55%. I livelli plasmatici di fosamprenavir/ritonavir durante la co-somministrazione di paroxetina sono rimasti simili ai valori di riferimento di altri studi; ciò indica che la paroxetina non ha un effetto significativo sul metabolismo di fosamprenavir/ritonavir. Non esistono dati disponibili riguardo gli effetti a lungo termine della co-somministrazione di paroxetina e fosamprenavir/ritonavir per più di 10 giorni.

Prociclidina:

La somministrazione giornaliera di paroxetina aumenta in modo significativo i livelli plasmatici della 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 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 IC (ad esempio propafenone e flecainide) e metoprololo.

Non è raccomandato l'uso di paroxetina in associazione con metoprololo, somministrato nell'insufficienza cardiaca, a causa del ridotto indice terapeutico del metoprololo in questa indicazione.

Un'interazione farmacocinetica tra gli inibitori del CYP2D6 e il tamoxifene, che mostra una riduzione del 65-75% nelle concentrazioni plasmatiche di una delle forme più attive del tamoxifene, es. endoxifene è stata segnalata in letteratura. Una ridotta efficacia del tamoxifene è stata segnalata in alcuni studi con l'uso concomitante di alcuni antidepressivi SSRI. Poiché non si può escludere un ridotto effetto del tamoxifene, la co-somministrazione con potenti inibitori del CYP2D6 (inclusa la paroxetina) deve essere evitata quando possibile (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 ed anticoagulanti orali. L'uso concomitante di paroxetina ed anticoagulanti orali può portare ad un aumento dell'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 (vedi 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, fenotiazina, gran parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico, farmaci antinfiammatori non steroidei(FANS), COX-2-inibitori) e nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi emorragici o condizioni che possono predisporre ad emorragie.

Pravastatina

In alcuni studi è stata osservata una interazione tra paroxetina e pravastatina che suggerisce che la co-somministrazione di paroxetina e pravastatina, può portare ad un aumento dei livelli ematici del glucosio. I pazienti con diabete mellito che ricevono sia paroxetina che pravastatina, possono richiedere un aggiustamento del dosaggio degli agenti ipoglicemizzanti orali e/o dell'insulina (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Studi sugli animali hanno mostrato che la paroxetina può influenzare la qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). I dati *in vitro* con materiale umano possono suggerire alcuni effetti sulla qualità dello sperma, comunque, rapporti nell'uomo con qualche SSRI (inclusa la paroxetina) hanno mostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma sembra essere reversibile. Al momento non è stato osservato un impatto sulla fertilità nell'uomo.

Gravidanza

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

La paroxetina deve essere somministrata in gravidanza solo quando strettamente indicato. Il medico, all'atto della prescrizione, dovrà valutare l'opzione di trattamenti alternativi in donne in gravidanza o che stiano pianificando una gravidanza. L'interruzione brusca durante la gravidanza deve essere evitata (vedere 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: distress respiratorio, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nell'addormentamento. Tale sintomatologia può essere dovuta o agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente al momento del parto o subito dopo (meno di 24 ore).

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) in gravidanza, soprattutto verso il termine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano 1-2 casi di IPPN 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 al seno

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) ed in questi neonati non è stato osservato alcun segno degli effetti del farmaco. Poiché non sono previsti effetti, l'allattamento al seno può essere preso in considerazione.

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

L'esperienza clinica ha dimostrato che la terapia con paroxetina non è associata ad alterazioni delle funzioni cognitive o psicomotorie. Tuttavia, come con tutti i farmaci psicoattivi, i pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di autoveicoli e nell'uso di macchinari.

Sebbene la paroxetina non aumenti gli effetti dannosi psichici e motori indotti dalla assunzione di alcool, non è consigliato l'uso concomitante di paroxetina e alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Alcune delle reazioni avverse al farmaco sotto riportate possono diminuire in intensità e frequenza con la continuazione del trattamento e non comportano generalmente interruzione della terapia. Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: disturbi emorragici, in particolare a carico della cute e delle mucose (incluso ecchimosi e sanguinamento ginecologico).

Molto raro: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie endocrine

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

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

Raro: 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

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

Non comune: confusione, allucinazioni.

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

Frequenza non nota: bruxismo, aggressione, idea suicida e comportamento suicida.

Casi di aggressione sono stati osservati nell'esperienza post-marketing. Casi di ideazione e di comportamento suicidari sono stati segnalati durante il trattamento con paroxetina o subito dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.4).

Questi sintomi possono essere anche dovuti alla patologia di base.

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri, tremori, cefalea, concentrazione compromessa.

Non comune: disturbi extrapiramidali.

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

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

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

Patologie dell'occhio

Comune: visione offuscata.

Non comune: midriasi (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro: glaucoma acuto.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: tinnito

Patologie cardiache

Non comune: tachicardia sinusale.

Raro: bradicardia.

Patologie vascolari

Non comune: aumento o calo transitorio della pressione arteriosa, ipotensione posturale.

Sono stati riportati aumenti o cali transitori della pressione arteriosa in seguito a trattamento con paroxetina, di solito in pazienti con preesistente ipertensione o ansia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: sbadiglio.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.

Comune: stipsi, diarrea, vomito, secchezza della bocca.

Molto raro: emorragie gastrointestinali.

Patologie epatobiliari

Raro: incremento degli enzimi epatici.

Molto raro: eventi a carico del fegato (quali epatite, talvolta associata ad ittero e/o insufficienza epatica).

Sono stati segnalati 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

Comune: sudorazione.

Non comune: esantema cutaneo, prurito.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: artralgia, mialgia.

Studi epidemiologici condotti principalmente su pazienti di 50 anni d'età e oltre, evidenziano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti che assumono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina ed antidepressivi triciclici. Il meccanismo che porta a tale rischio non è noto.

Patologie renali e urinarie

Non comune: ritenzione urinaria, incontinenza urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: disfunzioni sessuali.

Raro: iperprolattinemia/galattorrea, disturbi mestruali (incluso menorragia, metrorragia, amenorrea, mestruazioni in ritardo e mestruazioni irregolari)

Molto raro: priapismo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, aumento del peso corporeo.

Molto raro: edema periferico.

SINTOMI DA SOSPENSIONE OSSERVATI IN SEGUITO AD INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON PAROXETINA

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

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

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

Sono stati segnalati 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 emozionale, irritabilità e disturbi visivi.

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

EVENTI AVVERSI OSSERVATI IN CORSO DI STUDI CLINICI PEDIATRICI

I seguenti eventi avversi sono stati osservati:

Aumento dei comportamenti correlati al suicidio (compresi tentativi di suicidio e ideazioni suicidarie), comportamenti autolesionistici e incremento dell'ostilità. Ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio sono stati osservati principalmente durante studi clinici con adolescenti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore. L'incremento dell'ostilità si è verificato in particolare nei bambini con disturbo ossessivo compulsivo e specialmente nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Ulteriori eventi che sono stati osservati sono stati: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, instabilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore), eventi avversi correlati al sanguinamento, soprattutto della pelle e delle membrane mucose.

Gli eventi osservati dopo l'interruzione / riduzione della paroxetina sono: instabilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore, autolesionismo, ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio), nervosismo, capogiri, nausea e dolori addominali (vedere paragrafo 4.4).

Vedere paragrafo 5.1 per ulteriori informazioni sugli studi clinici pediatrici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sulla base delle informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio con paroxetina, è evidente un ampio margine di sicurezza.

L'esperienza nei casi di sovradosaggio di paroxetina ha indicato che, oltre a quei sintomi menzionati nel paragrafo 4.8, sono stati riportati, febbre e contrazioni muscolari involontarie.

I pazienti si sono generalmente ripresi senza gravi sequele anche nei casi in cui la paroxetina è stata assunta, da sola, fino a dosi di 2000 mg. Eventi quali coma o alterazioni dell'ECG sono stati occasionalmente riferiti e, molto raramente con esito fatale, ma in genere quando paroxetina è stata assunta in associazione ad altri farmaci psicotropi, con o senza alcool.

Gestione

Non è noto nessun antidoto specifico.

Il trattamento deve basarsi su quelle misure generali utilizzate nel trattamento del sovradosaggio con qualsiasi antidepressivo. Può essere presa in considerazione la somministrazione di carbone attivo, 20 - 30 g se possibile entro poche ore dopo l'ingestione del sovradosaggio per diminuire l'assorbimento della paroxetina. E' indicata una terapia di supporto con attenta osservazione e frequente monitoraggio dei segni vitali. Il trattamento dei pazienti deve essere come indicato clinicamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione

Paroxetina è un potente e selettivo inibitore della ricaptazione della 5-idrossitriptamina (5-HT-serotonina); la sua azione antidepressiva e la sua efficacia nel trattamento 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 ritiene correlata a questa specifica inibizione della ricaptazione della 5-HT nei neuroni cerebrali.

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

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

In accordo con questa selettività d'azione, 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 (D₂), per i recettori 5-HT₁ like, 5-HT₂, e per quelli dell'istamina (H₁). Questa mancanza di interazione con i recettori post-sinaptici *in vitro* è stata confermata dagli studi *in vivo*, che hanno dimostrato l'assenza di proprietà depressive sul sistema nervoso centrale e di proprietà ipotensive.

Effetti farmacodinamici

Paroxetina non altera le funzioni psicomotorie e non potenzia gli effetti depressivi dell'etanolo. Analogamente ad altri inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, paroxetina causa sintomi correlati all'eccessiva stimolazione del recettore della serotonina in caso di somministrazione ad animali precedentemente trattati con inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) o triptofano. Studi relativi al comportamento e al EEG indicano come paroxetina sia debolmente attivante a dosi in genere maggiori di quelle richieste per inibire la ricaptazione della serotonina. Le proprietà attivanti non sono per loro natura "anfetamino-simili". Studi nell'animale indicano che paroxetina è ben tollerata dal sistema cardiovascolare. Paroxetina non causa modifiche clinicamente significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'ECG dopo somministrazione a soggetti sani. Studi indicano che paroxetina, al contrario degli antidepressivi che inibiscono la ricaptazione della noradrenalina, ha una più ridotta propensione ad inibire gli effetti antiipertensivi della guanetidina. Paroxetina, nel trattamento dei disturbi depressivi, dimostra un'efficacia comparabile a quella degli antidepressivi standard. Esiste anche una certa evidenza che paroxetina possa avere un valore terapeutico nei pazienti che non rispondono alla terapia standard. La somministrazione della dose al mattino non ha alcun effetto negativo sulla qualità o la durata del sonno. Inoltre i pazienti, quando rispondono alla terapia con paroxetina, possono riportare un miglioramento del sonno.

Analisi della suicidalità negli adulti

Una analisi specifica per la paroxetina degli studi clinici condotti in confronto con placebo, in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato una frequenza più elevata di comportamento suicidario nei giovani adulti (di età da 18 a 24 anni) trattati con paroxetina rispetto al placebo (2,19% in confronto a 0,92%). Nel gruppo con età maggiore, tale incremento non è stato osservato. Negli adulti (di tutte le età) con disturbi depressivi maggiori, vi è stato un aumento della frequenza di comportamento suicidario nei pazienti trattati con paroxetina in confronto al placebo (0,32% in confronto a 0,05%); tutti gli eventi sono stati tentativi di suicidio. Tuttavia, la maggioranza di tali tentativi per paroxetina (8 su 11) sono avvenuti in giovani adulti (vedere anche paragrafo 4.4).

Risposta alla dose

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

Efficacia a lungo termine

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

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

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

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

Eventi avversi da studi clinici pediatrici

Negli studi clinici a breve termine (fino a 10 – 12 settimane) in bambini ed adolescenti, i seguenti eventi avversi sono stati osservati nei pazienti trattati con paroxetina ad una frequenza di almeno 2% dei pazienti e si sono verificati in una percentuale almeno doppia rispetto al placebo e sono stati: aumento dei comportamenti correlati al suicidio (inclusi tentativi di suicidio e pensieri suicidari), comportamenti autolesionistici ed aumentata ostilità. Pensieri suicidari e tentativi di suicidio sono stati osservati soprattutto in studi clinici di adolescenti con disturbi depressivi maggiori. L'aumento di ostilità si è verificato in particolar modo in bambini con disturbi ossessivi compulsivi e specialmente in bambini più piccoli di 12 anni.

Ulteriori eventi che sono stati osservati più spesso nel gruppo trattato con paroxetina rispetto al gruppo placebo sono stati: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, instabilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore). Negli studi che hanno utilizzato un regime decrescente, i sintomi riportati durante la fase decrescente o dopo la sospensione della paroxetina con una frequenza di almeno 2% dei pazienti e che si sono manifestati con una frequenza di almeno due volte rispetto al placebo sono stati: instabilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore, autolesionismo, ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio), nervosismo, capogiri, nausea e dolori addominali (vedere paragrafo 4.4). In cinque studi a gruppi paralleli con una durata da 8 settimane ad 8 mesi di trattamento sono stati osservati eventi avversi correlati al sanguinamento principalmente della pelle e delle membrane mucose nei pazienti trattati con paroxetina alla frequenza di 1.74% rispetto al 0.74% osservato nei pazienti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

A causa del metabolismo di primo passaggio, la quantità di paroxetina disponibile nella circolazione sistemica è inferiore a quella assorbita nel 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

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).

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

L'escrezione urinaria di paroxetina immodificata è generalmente meno del 2%, mentre quella dei metaboliti è circa il 64% della dose. Circa il 36% della dose è escreto nelle feci, probabilmente

attraverso la bile, di cui la paroxetina immodificata rappresenta meno dell'1% della dose. Pertanto paroxetina è eliminata quasi completamente per via metabolica.

L'escrezione dei metaboliti è bifasica, essendo all'inizio il risultato del metabolismo di primo passaggio e successivamente controllata dalla eliminazione sistemica di paroxetina.

L'emivita di eliminazione è variabile, ma è generalmente di circa un giorno.

Popolazioni speciali di pazienti

Anziani e 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 con amine lipofile, inclusi gli antidepressivi triciclici, è stata rilevata nei ratti una fosfolipidosi. Fosfolipidosi non è stata osservata negli studi sui primati, della durata fino ad un anno, a dosi sei volte più elevate di quelle dell'intervallo raccomandato di dosaggi clinici.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Calcio fosfato dibasico anidro

Silice colloidale anidra

Carbossimetilamido sodico

Magnesio stearato

Rivestimento

Talco

Titanio diossido (E171)

Butile metacrilato copolimero basico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappi bianchi a prova di bambino in polipropilene (PP), sigillo interno ed essiccante.

Bliester PVC/alluminio/OPA foglio di alluminio.

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

Bliester perforati a dose unitaria in confezione da 28 x1 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A. - Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449014
12 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449026
14 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449038
20 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449040
28 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449053
30 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449065
50 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449077
56 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449293
58 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449089
60 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449091
98 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449103
100 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449115
200 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449127
250 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449139
500 compresse rivestite con film 20 mg in flacone HDPE	AIC 035449141

10 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449154
12 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449166
14 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449178
20 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449180
28 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449192
30 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449204
50 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449216
56 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449305
58 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449228
60 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449230
98 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449242
100 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449255
200 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449267
250 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449279
500 compresse rivestite con film 20 mg in bliester PVC/AL/OPA/Al	AIC 035449281
20 mg compresse rivestite con film” 28x1 compresse in bliester PVC/AL/OPA/AL monodose	AIC n. 035449317

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO