



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PAROXETINA DOC Generici 20 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: 200 mg di lattosio anidro per ogni compressa rivestita.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, bianche, di forma ovale biconvessa. Su un lato la compressa reca una linea di frattura e la scritta "20", mentre l'altro lato è liscio.

La compressa può essere divisa in due metà 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

##### Posologia

##### EPISODI DI DEPRESSIONE MAGGIORE

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

Come per tutti i farmaci antidepressivi, il dosaggio deve essere rivisto e aggiustato se necessario entro le prime 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 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 alla dose raccomandata, in base alla risposta del paziente.

Un basso dosaggio iniziale è raccomandato per ridurre al minimo il potenziale peggioramento della sintomatologia da panico, come si è osservato generalmente nel trattamento iniziale di questo disturbo. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose fino ad un massimo di 60 mg al giorno. I pazienti con disturbo da attacchi di panico devono essere trattati per un periodo sufficiente ad assicurare che siano liberi da sintomi. Tale periodo può essere di diversi mesi o anche più lungo (vedere paragrafo 5.1).

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

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

##### DISTURBO D'ANSIA GENERALIZZATA

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

massimo di 50 mg al giorno.

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

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

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

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

#### **INFORMAZIONI GENERALI**

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

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

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

Se si 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:**

##### **• Popolazione anziana**

Nei soggetti anziani è stato riscontrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina, tuttavia il range delle concentrazioni plasmatiche è sovrapponibile a quello osservato in soggetti più giovani.

Il trattamento deve iniziare alle stesse dosi utilizzate nell'adulto. In alcuni pazienti può essere utile l'incremento della dose, ma la dose massima non deve superare i 40 mg al giorno.

#### **Popolazione pediatrica**

##### **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 paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8).

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

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

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

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

#### **Metodo di somministrazione**

Per somministrazione orale.

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

#### **4.3 Controindicazioni**

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

La paroxetina è controindicata in associazione con farmaci inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO- inibitori).

In casi eccezionali, linezolid (un antibiotico che è un MAO inibitore non selettivo reversibile) può essere somministrato in associazione con paroxetina a condizione che sia possibile l'attenta osservazione dei sintomi della sindrome serotoninergica ed il monitoraggio della pressione arteriosa in strutture adeguate (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, metiltionio cloruro (blu di metilene: un agente visualizzante nelle procedure chirurgiche che è un MAO inibitore reversibile non selettivo).

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

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

La paroxetina non deve essere 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 paragrafo 4.3 e paragrafo 4.5).

### **Popolazione pediatrica**

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

### **Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento del quadro clinico**

La depressione è associata ad aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi riconducibili al suicidio). 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 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 riconducibili 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.

Pazienti con anamnesi positiva per eventi riconducibili al suicidio, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono riconosciuti a rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento.

Una meta-analisi di studi clinici condotti verso placebo su farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un accresciuto rischio di comportamenti suicidi nei pazienti di età inferiore a 25 anni in terapia antidepressiva rispetto a quelli trattati con placebo (vedere anche paragrafo 5.1).

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

### **Acatisia/Agitazione psicomotoria**

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

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

In rare occasioni, sono stati riportati casi suggestivi di comparsa della sindrome serotoninergica o della sindrome maligna da neurolettici, in associazione al trattamento con paroxetina, in particolare quando somministrata in concomitanza ad altri farmaci serotoninergici e/o neurolettici.

Una combinazione di sintomi, come agitazione, rigidità, tremore, miocloni, ipertermia, alterazioni dello stato mentale che includono confusione, irritabilità ed estrema agitazione che progrediscono in delirio e coma, instabilità autonoma con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali possono indicare lo sviluppo di questa condizione.

Se questo accade, deve essere immediatamente interrotto il trattamento con SSRI e il medicinale serotoninergico e deve essere iniziato un trattamento sintomatico. Dall'esperienza post-marketing, sembra che la sindrome serotoninergica si verifichi molto raramente nei pazienti trattati con mirtazapina da sola (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

La somministrazione concomitante di medicinali serotoninergici, come gli inibitori delle monoamminossidasi (anti MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici e medicinali contenenti buprenorfina, può provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con medicinali contenenti buprenorfina, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

### **Mania**

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

### **Compromissione renale/epatica**

Si raccomanda cautela nei pazienti con grave compromissione renale o nei pazienti con alterata funzionalità 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. In aggiunta, studi hanno indicato che un aumento dei livelli di glucosio nel sangue si possono verificare 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.

### **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 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 chiuso o con anamnesi positiva per glaucoma.

### **Patologie cardiache**

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

### **Iponatremia**

Raramente è stata riportata iponatremia, prevalentemente negli anziani. 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 sanguinamenti non correlati a mestruazioni.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI in concomitanza ad anticoagulanti orali, a farmaci noti per influire sulla funzione piastrinica o ad altri farmaci che possono aumentare il rischio di emorragie (per esempio antipsicotici atipici quali clozapina, fenotiazina, gran parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico, farmaci 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 di CYP2D6, può portare alla riduzione delle concentrazioni di endoxifene, uno dei più importanti metaboliti attivi di tamoxifene. Pertanto, la paroxetina deve essere evitata ogni qual volta 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 (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 possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di paroxetina, quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con paroxetina", paragrafo 4.2).

### **Disfunzione sessuale**

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

## **Eccipienti**

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 controllo clinico quando farmaci serotoninergici (quali L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, metiltionio cloruro (blu di metilene), SSRI, litio, petidina e preparazioni a base di erba di san Giovanni - *Hypericum perforatum*) sono somministrati in concomitanza con paroxetina. Si consiglia cautela anche con il fentanil, utilizzato in anestesia generale o nel trattamento del dolore cronico. L'uso concomitante di paroxetina e MAO inibitori è controindicato a causa del rischio di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.3).

### **Medicinali contenenti buprenorfina**

Paroxetina deve essere usata con cautela quando somministrata insieme a medicinali contenenti buprenorfina poiché il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, è aumentato (vedere paragrafo 4.4).

### **Pimozide**

Un incremento medio di 2.5 volte dei livelli di pimozide si è manifestato in uno studio con bassa dose singola di pimozide (2 mg), quando questa è stata somministrata in associazione a 60 mg di paroxetina. Questo può essere spiegato sulla base dell'effetto inibitorio che paroxetina possiede sul CYP2D6. A causa del ridotto indice terapeutico di pimozide e della sua nota capacità di prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di pimozide e paroxetina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

### **Enzimi 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 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 modifica della posologia di paroxetina (sia dopo l'inizio che a seguito di interruzione di un farmaco che induce il metabolismo) deve essere basata sulla risposta clinica (tollerabilità ed efficacia).

### **Bloccanti neuromuscolari**

Gli SSRI possono ridurre l'attività delle colinesterasi plasmatiche con risultante prolungamento dell'azione bloccante neuromuscolare di mivacurio e succinilcolina.

### **Fosamprenavir/ritonavir**

La somministrazione contemporanea di fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg due volte al giorno con paroxetina 20 mg al giorno in volontari sani per 10 giorni riduce in modo significativo i livelli plasmatici di paroxetina di circa il 55%. I livelli plasmatici di fosamprenavir/ritonavir durante la somministrazione contemporanea con paroxetina sono risultati simili ai valori di riferimento di altri studi, indicando che paroxetina non ha un effetto significativo sul metabolismo di fosamprenavir/ritonavir. Non sono disponibili dati relativi all'effetto a lungo termine della somministrazione contemporanea di paroxetina e fosamprenavir/ritonavir per una durata superiore ai 10 giorni.

### **Prociclidina**

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

### **Anticonvulsivanti**

Carbamazepina, fenitoina, sodio valproato. La somministrazione concomitante non sembra mostrare alcun effetto sul profilo farmacocinetico 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.

È stata riportata in letteratura l'interazione farmacocinetica tra gli inibitori di CYP2D6 e tamoxifene, che ha evidenziato una riduzione del 65-75% dei livelli plasmatici dell'endoxifene, una delle forme più attive di tamoxifene. In alcuni studi è stata

riportata una ridotta efficacia di tamoxifene con l'utilizzo concomitante di alcuni antidepressivi SSRI. Poiché un ridotto effetto di tamoxifene non può essere escluso, la somministrazione concomitante con potenti inibitori del CYP2D6 (inclusa paroxetina) deve essere evitata ogni qual volta 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 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, 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**

Negli studi è stata osservata interazione tra paroxetina e pravastatina che indica che la co-somministrazione di paroxetina e pravastatina può portare ad un aumento dei livelli di glucosio nel sangue. I pazienti con diabete mellito che ricevono paroxetina e pravastatina possono necessitare dell'aggiustamento del dosaggio degli agenti ipoglicemizzanti orali e/o dell'insulina (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### **Gravidanza**

Alcuni studi epidemiologici hanno indicato un lieve aumento nel rischio di malformazioni congenite, in particolare cardiovascolari (ad esempio difetti del setto ventricolare e atriale) associato all'assunzione di paroxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo è sconosciuto. I dati indicano che il rischio di partorire un neonato con un difetto cardiovascolare, a seguito dell'esposizione materna 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: distress respiratorio, cianosi, apnea, crisi convulsive, temperatura instabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, stato di agitazione, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nell'addormentamento. Tale sintomatologia può essere dovuta o agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente al momento del parto o subito dopo (meno di 24 ore). Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano 1-2 casi di PPHN ogni 1000 gravidanze.

I dati osservazionali individuano un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a SSRI/SNRI nel mese precedente il parto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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. Poiché non sono previsti effetti, può essere preso in considerazione l'allattamento al seno.

#### **Fertilità**

I dati nell'animale hanno dimostrato che paroxetina può influenzare la qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Dati *in vitro* con materiale umano possono suggerire un effetto sulla qualità dello sperma, tuttavia, casi nell'uomo con alcuni con SSRI (inclusa paroxetina) hanno mostrato che un effetto sulla qualità dello sperma sembra essere reversibile. Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

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

L'esperienza clinica ha dimostrato che la terapia con paroxetina non è associata ad alterazioni delle funzioni cognitive o psicomotorie. Tuttavia, come con tutti i farmaci psicoattivi, i pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di autoveicoli e nell'uso di macchinari. Sebbene la paroxetina non aumenti gli effetti dannosi psichici e motori indotti 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 per classe sistemica organica e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) incluse segnalazioni isolate.

##### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: disturbi emorragici, in particolare a carico della cute e delle mucose (inclusi ecchimosi e sanguinamento ginecologico), leucopenia.  
Molto raro: trombocitopenia.

##### Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni allergiche gravi e potenzialmente fatali (inclusi **reazioni anafilattiche** ed angioedema).

##### Patologie endocrine

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

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

Non comune: nei pazienti diabetici è stata riportata alterazione del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4).

Raro: 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

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

Non comune: confusione, allucinazioni.

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

Non nota: ideazione suicidaria, comportamento suicidario e aggressività, bruxismo.

Sono stati riportati casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari durante la terapia con paroxetina o poco dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

Tali sintomi possono anche essere 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 riportati casi di disturbi extrapiramidali, inclusa distonia oro-facciale, a volte in pazienti già affetti da disturbi del movimento o in pazienti in trattamento con neurolettici.

##### Patologie dell'occhio

Comune: visione annebbiata.

Non comune: midriasi (vedere paragrafo 4.4).

Molto raro: glaucoma acuto.

##### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: tinnito.

##### Patologie cardiache

Non comune: tachicardia sinusale.

Raro: bradicardia.

##### Patologie vascolari

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

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

##### Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche

Comune: sbadiglio.

#### Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.

Comune: stipsi, diarrea, vomito, bocca secca.

Molto raro: emorragie gastrointestinali.

Non nota: colite microscopica.

#### Patologie epato-biliari

Raro: incremento degli enzimi epatici

Molto raro: 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

Comune: sudorazione.

Non comune: rash cutaneo, prurito.

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

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: artralgia, mialgia.

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di età pari o superiore a 50 anni, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti ai quali vengono somministrati gli SSRI e gli antidepressivi triciclici. Il meccanismo che porta a questo 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 (incluse menorragia, metrorraggia, amenorrea, ritardo delle mestruazioni e mestruazioni irregolari).

Molto raro: priapismo.

Non nota: emorragia postpartum (L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).)

#### 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**

Comuni: vertigini, 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 vertigini, 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 paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

### **EVENTI AVVERSI OSSERVATI NEL 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, e specialmente nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Ulteriori eventi osservati sono stati: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, labilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore), eventi avversi correlati a sanguinamento, soprattutto della cute e delle mucose.

Eventi osservati dopo interruzione/riduzione graduale di paroxetina sono: labilità emotiva (incluso pianto, fluttuazioni dell'umore, autolesionismo, ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio), nervosismo, vertigini, nausea e dolore addominale (vedere paragrafo 4.4).

Vedere paragrafo 5.1 per maggiori 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi e segni

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

### Trattamento

Non è noto un antidoto specifico. Il trattamento deve consistere nelle misure generali utilizzate per qualunque sovradosaggio da antidepressivi. Per ridurre l'assorbimento di paroxetina, può essere presa in considerazione la somministrazione di 20-30 g di carbone attivo, se possibile entro poche ore dall'assunzione del sovradosaggio. E' indicato un trattamento di supporto con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione. La gestione del paziente deve seguire le indicazioni cliniche.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi - inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Codice ATC: N06A B05

### Meccanismo 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 ritengono correlate a questa specifica inibizione della ricaptazione della 5-HT nei neuroni cerebrali.

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

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

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

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

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 una efficacia comparabile a quella degli antidepressivi standard.

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

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

### 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).

### Dose - risposta

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

### **Efficacia a lungo termine**

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

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

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

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

### **Eventi avversi da studi clinici pediatrici**

Durante studi clinici a breve termine (fino a 10-12 settimane) in bambini ed adolescenti sono stati osservati 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, vertigini, nausea e dolore addominale (vedere paragrafo 4.4).

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

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

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

I livelli sistemici di 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 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 escreta 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**

### **Popolazione anziana 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 alterata funzionalità epatica, ma il range delle concentrazioni plasmatiche è sovrapponibile a quello dei soggetti adulti sani.

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

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

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

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

Studi di tossicità riproduttiva nei ratti hanno mostrato che paroxetina influenza la fertilità maschile e femminile attraverso la riduzione dell'indice di fertilità e il tasso di gravidanza. Nei ratti sono stati osservati della una maggiore mortalità dei piccoli ed un ritardo nella ossificazione. Questi ultimi effetti sono probabilmente correlati alla tossicità materna e non sono considerati un effetto diretto sul feto/neonato.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo**

Magnesio stearato

Sodio amido glicolato (tipo A)

Lattosio anidro

#### **Rivestimento**

Iprolosa (tipo LF)

Ipromellosa 2910

Macrogol 8000

Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione

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

Blister trasparente in PVC-PVDC-AI con rivestimento PVC-PVAC.

Confezioni da 4, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 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**

DOC Generici Srl, Via Turati 40, 20121 Milano

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

PAROXETINA DOC Generici	20 mg compresse rivestite con film, 4 compresse - AIC 036874016
PAROXETINA DOC Generici	20 mg compresse rivestite con film, 12 compresse - AIC 036874028
PAROXETINA DOC Generici	20 mg compresse rivestite con film, 14 compresse - AIC 036874030
PAROXETINA DOC Generici	20 mg compresse rivestite con film, 20 compresse - AIC 036874042
PAROXETINA DOC Generici	20 mg compresse rivestite con film, 28 compresse - AIC 036874055
PAROXETINA DOC Generici	20 mg compresse rivestite con film, 30 compresse - AIC 036874067
PAROXETINA DOC Generici	20 mg compresse rivestite con film, 50 compresse - AIC 036874079
PAROXETINA DOC Generici	20 mg compresse rivestite con film, 56 compresse - AIC 036874105
PAROXETINA DOC Generici	20 mg compresse rivestite con film, 60 compresse - AIC 036874081
PAROXETINA DOC Generici	20 mg compresse rivestite con film, 100 compresse - AIC 036874093

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Novembre 2006

Data di rinnovo: Luglio 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**  
Gennaio 2024