

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PAROXIA 20 mg, δισκία

PAROXIA 30 mg, δισκία

PAROXIA 40 mg, δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1. PAROXIA 20 mg/tab: Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg παροξετίνης (ως άνυδρη υδροχλωρική παροξετίνη).
2. PAROXIA 30 mg/tab: Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg παροξετίνης (ως άνυδρη υδροχλωρική παροξετίνη).
3. PAROXIA 40 mg/tab: Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg παροξετίνης (ως άνυδρη υδροχλωρική παροξετίνη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

20 mg: επίπεδο, με στρογγυλεμένα άκρα, υπόλευκο, στρογγυλό δισκίο με χαραγμένο το 20 στη μία πλευρά. Το δισκίο φέρει χαραγή και μπορεί να μοιραστεί σε δύο ίσες δόσεις.

30 mg: επίπεδο με στρογγυλεμένα άκρα, υπόλευκο, στρογγυλό δισκίο με χαραγή. Το δισκίο μπορεί να μοιραστεί σε δύο ίσες δόσεις.

40 mg: επιμήκη σε σχήμα κάμουλας, υπόλευκο δισκίο με χαραγή. Το δισκίο μπορεί να μοιραστεί σε δύο ίσες δόσεις.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:

Θεραπεία των :

- Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο
- Ιδεοληπτική Ψυχαναγκαστική Διαταραχή
- Διαταραχή Πανικού με και χωρίς αγοραφοβία
- Κοινωνικές Αγχώδεις Διαταραχές/Κοινωνική φοβία

- Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή
- Διαταραχή Μετατραυματικού στρες

#### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:**

##### Δοσολογία

#### **ΜΕΙΖΟΝ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ**

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg ημερησίως.

Γενικά, η βελτίωση του ασθενούς ξεκινά μετά από μια εβδομάδα, αλλά μπορεί να γίνει εμφανής μόνο από τη δεύτερη εβδομάδα θεραπείας.

Όπως με όλα τα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, η δοσολογία θα πρέπει να αναθεωρείται και να προσαρμόζεται, εάν αυτό απαιτείται, εντός 3 έως 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και έκτοτε όπως κρίνεται κλινικά σωστό. Σε μερικούς ασθενείς με μη ικανοποιητική ανταπόκριση στα 20 mg, η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά μέχρι τη μέγιστη των 50 mg ημερησίως σε βήματα των 10 mg ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενή.

Ασθενείς με κατάθλιψη θα πρέπει να θεραπεύονται για μία επαρκή περίοδο τουλάχιστον 6 μηνών για να εξασφαλιστεί ότι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων.

#### **ΙΔΕΟΛΗΠΤΙΚΗ ΨΥΧΑΝΑΓΚΑΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ**

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg ημερησίως. Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν με 20 mg/ημέρα και η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά κατά 10 mg μέχρι την συνιστώμενη δόση. Εάν μετά από μερικές εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση δεν παρατηρηθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν με αύξηση της δόσης τους σταδιακά έως μία μέγιστη 60 mg/ημερησίως.

Οι ασθενείς με ιδεοληπτική ψυχαναγκαστική διαταραχή θα πρέπει να αντιμετωπίζονται για μία επαρκή περίοδο για να εξασφαλιστεί ότι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων. Αυτή η περίοδος μπορεί να είναι μερικοί μήνες ή ακόμα περισσότερο (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΑΝΙΚΟΥ**

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg ημερησίως. Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν με 10 mg/ημέρα και η δόση σταδιακά να αυξάνεται με βήματα των 10 mg ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς μέχρι τη συνιστώμενη δόση. Μία χαμηλή δόση έναρξης συνιστάται για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας επιδείνωσης της συμπτωματολογίας πανικού, η οποία γενικά αναγνωρίζεται ότι μπορεί να συμβεί νωρίς κατά τη θεραπεία της διαταραχής. Εάν μετά από μερικές εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση δεν παρατηρηθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν με αύξηση της δόσης τους σταδιακά έως μία μέγιστη 60 mg/ημέρα.

Ασθενείς με διαταραχή πανικού θα πρέπει να θεραπεύονται για μία επαρκή περίοδο για να εξασφαλιστεί ότι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων. Αυτή η περίοδος μπορεί να είναι μερικοί μήνες ή περισσότερο (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### **ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ/ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΦΟΒΙΑ**

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg ημερησίως. Εάν μετά από μερικές εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση δεν παρατηρηθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν με αύξηση της δόσης τους σταδιακά με βήματα των 10 mg έως μία μέγιστη 50 mg/ημέρα. Η μακροχρόνια χρήση θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### **ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ**

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg ημερησίως. Εάν μετά από μερικές εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση δεν παρατηρηθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν με αύξηση της δόσης τους σταδιακά με βήματα των 10 mg έως μία μέγιστη 50 mg/ημέρα. Η μακροχρόνια χρήση θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ**

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg ημερησίως. Εάν μετά από μερικές εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση δεν παρατηρηθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν με αύξηση της δόσης τους σταδιακά με βήματα των 10 mg έως μία μέγιστη 50 mg/ημερησίως. Η μακροχρόνια χρήση θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### **ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΕΞ' ΑΠΟΣΤΕΡΗΣΕΩΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΕΤΙΝΗΣ**

Απότομη διακοπή θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8). Η φάση ελάττωσης της δοσολογίας που χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές δοκιμές περιελάμβανε ελάττωση της ημερήσιας δόσης κατά 10 mg σε διαστήματα της μίας εβδομάδας. Αν συμβούν μη ανεκτά συμπτώματα μετά την ελάττωση της δόσης ή κατά τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της προηγούμενης συνταγογραφημένης δόσης. Μεταγενέστερα, ο θεράπων ιατρός μπορεί να συνεχίσει την ελάττωση της δόσης, αλλά με έναν πιο βαθμιαίο ρυθμό.

#### **Ειδικοί πληθυσμοί:**

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

- **Παιδιά και έφηβοι (7-17 ετών)**

Η παροξετίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων, καθώς έχει βρεθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ότι η παροξετίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονική συμπεριφορά και εχθρότητα. Επιπρόσθετα, σε αυτές τις δοκιμές δεν έχει επαρκώς καταδειχθεί αποτελεσματικότητα (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8).

- **Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 7 ετών**

Δεν έχει μελετηθεί η χρήση της παροξετίνης σε παιδιά μικρότερα των 7 ετών. Δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται η παροξετίνη εφόσον δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

- **Ηλικιωμένοι**

Αυξημένες συγκεντρώσεις παροξετίνης πλάσματος μπορεί να παρατηρηθούν σε ηλικιωμένους, αλλά το εύρος των συγκεντρώσεων επικαλύπτει αυτό που παρατηρείται σε νεαρότερα άτομα. Η δοσολογία θα πρέπει να ξεκινά με τη δόση έναρξης του ενήλικα. Αύξηση της δόσης μπορεί να είναι χρήσιμη σε μερικούς ασθενείς, αλλά η μέγιστη δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40mg ημερησίως.

- **Νεφρική/ηπατική Δυσλειτουργία**

Αυξημένες συγκεντρώσεις παροξετίνης πλάσματος μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30ml/min) ή σε εκείνους με ηπατική δυσλειτουργία. Για αυτόν το λόγο, η δοσολογία θα πρέπει να περιορίζεται στο κατώτερο όριο του δοσολογικού εύρους.

#### Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται η παροξετίνη να χορηγείται άπαξ ημερησίως το πρωί μαζί με ένα γεύμα. Προκειμένου να αποφευχθεί η δυσάρεστη τοπική αίσθηση (όπως πικρή γεύση, κάψιμο στο λαιμό, ερεθιστικός βήχας ή αίσθημα τσουξίματος), το δισκίο δεν πρέπει να πιπιλιέται, να μασιέται ή να κρατιέται στο στόμα αλλά πρέπει αμέσως να καταποθεί ολόκληρο με άφθονη ποσότητα νερού (τουλάχιστον 1 ποτήρι των 150 ml). Για από του στόματος χορήγηση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η παροξετίνη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs). Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, λινεζολίδη (αντιβιοτικό που είναι αναστρέψιμος μη εκλεκτικός MAOI) μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με παροξετίνη, υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει η υποδομή για στενή παρακολούθηση των συμπτωμάτων του συνδρόμου της σεροτονίνης και η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 4.5)

Η θεραπεία με παροξετίνη μπορεί να ξεκινήσει:

- Δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή ενός μη αναστρέψιμου MAOI, ή
- Τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη διακοπή ενός αναστρέψιμου MAOI (π.χ. μοκλοβεμίδη, λινεζολίδη, μέθυλο-θειονίνιο χλωριούχο (κυανό του μεθυλενίου: ένας προεγχειρητικός απεικονιστικός παράγοντας που είναι αναστρέψιμος μη εκλεκτικός MAOI)).

Θα πρέπει να έχει παρέλθει τουλάχιστον μία εβδομάδα μεταξύ της διακοπής της παροξετίνης και της έναρξης της θεραπείας με οποιονδήποτε MAOI.

Η παροξετίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη θειοριδαζίνη, επειδή, όπως και με άλλα φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το ηπατικό ένζυμο CYP450 2D6, η παροξετίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της θειοριδαζίνης πλάσματος (βλ. παράγραφο 4.5). Η χορήγηση μόνο της θειοριδαζίνης μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του QTc διαστήματος που συνδέεται με σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία, όπως η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, και αιφνίδιο θάνατο.

Η παροξετίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την πιμοζίδη (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η έναρξη της θεραπείας με παροξετίνη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή δύο εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο MAOI ή 24 ώρες μετά τον τερματισμό της θεραπείας με έναν αναστρέψιμο αναστολέα της MAO. Η δοσολογία της παροξετίνης θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά έως την επίτευξη της βέλτιστης ανταπόκρισης (βλέπε παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.5).

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η παροξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρες αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας), καθώς και η εμφάνιση εχθρικής συμπεριφοράς (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά, θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που ελάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με εκείνους που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Εάν, εντούτοις, αποφασιστεί να χορηγηθεί σχετική αγωγή, λόγω κλινικής ανάγκης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την πιθανότητα εμφάνισης αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μεγάλης διάρκειας στοιχεία ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους όσον αφορά την σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη γνωσιακή ανάπτυξη και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς.

##### **Αυτοκτονία/Αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση**

Η κατάθλιψη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός εμμένει μέχρι την επίτευξη σημαντικής υποχώρησης της νόσου. Καθώς μπορεί να μη συμβεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας ή περισσότερο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι να συμβεί βελτίωση. Από τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις, για τις οποίες συνταγογραφείται η παροξετίνη, μπορεί επίσης να συνδέονται με έναν αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Για αυτόν τον λόγο, θα πρέπει να παίρνονται οι ίδιες προφυλάξεις όταν θεραπεύουμε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και όταν θεραπεύουμε ασθενείς με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν ένα σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών, και για αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μία μέτα – ανάλυση κλινικών δοκιμών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με τα λαμβανόμενα αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς μικρότερους των 25 ετών (βλέπε επίσης παράγραφο 5.1).

Στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα εκείνων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρέπει να συνοδεύει την αντικαταθλιπτική θεραπεία, ειδικά στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στην δοσολογία. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για κάθε κλινική επιδείνωση, εκδήλωση αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και ασυνήθεις αλλαγές της συμπεριφοράς αναζητώντας άμεσα ιατρική συμβουλή με την ύπαρξη τέτοιων συμπτωμάτων.

#### **Ακαθισία/ψυχοκινητική ανησυχία**

Η χρήση της παροξετίνης έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθισίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία εσωτερική αίσθηση ανησυχίας και ψυχοκινητικής διέγερσης, όπως αδυναμία παραμονής στην καθιστή ή όρθια θέση και που συνήθως συνδέεται με υποκείμενο αίσθημα δυσφορίας. Αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν τέτοια συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

#### **Σύνδρομο Σεροτονίνης/Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο**

Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να συμβεί ανάπτυξη του συνδρόμου σεροτονίνης ή συμβάντα προσομοιάζοντα με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο σε συνδυασμό με τη θεραπεία με παροξετίνη, ειδικά όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά και/ή νευροληπτικά φάρμακα. Δεδομένου ότι αυτά τα σύνδρομα μπορεί να καταλήξουν σε δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή καταστάσεις, η θεραπεία με παροξετίνη θα πρέπει να διακόπτεται αν συμβούν τέτοια επεισόδια (τα οποία χαρακτηρίζονται από μία ομάδα συμπτωμάτων, όπως υπερθερμία, ακαμψία, μυοκλονίες, αστάθεια του αυτόνομου με πιθανές γρήγορες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές της διανοητικής κατάστασης, συμπεριλαμβανομένων σύγχυσης, ευερεθιστότητας, υπερβολικής διέγερσης που μπορεί να καταλήξει σε ντελίριο και κώμα) και θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική συμπτωματική θεραπεία. Η παροξετίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πρόδρομα σεροτονίνης (όπως η L-τροπτοφάνη, οξιτριπτάνη) λόγω του κινδύνου σεροτονινεργικού συνδρόμου. (Βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

#### **Μανία**

Όπως με όλα τα αντικαταθλιπτικά, η παροξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας. Η παροξετίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε κάθε ασθενή που εισέρχεται σε μανιακή φάση.

#### **Σεξουαλική δυσλειτουργία**

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8). Αναφέρθηκαν περιπτώσεις μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SSRIs/SNRIs.

#### **Νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία**

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε εκείνους με ηπατική δυσλειτουργία. (Βλέπε παράγραφο 4.2).

#### **Διαβήτης**

Σε ασθενείς με διαβήτη, η θεραπεία με έναν SSRI μπορεί να μεταβάλει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η ινσουλίνη και/ή από του στόματος υπογλυκαιμική δοσολογία μπορεί να χρειασθεί να ρυθμιστεί. Επιπροσθέτως, έχουν υπάρξει μελέτες που προτείνουν ότι μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα όταν συγχωρηγούνται παροξετίνη και πραβαστατίνη. (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### **Επιληψία**

Όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά, η παροξετίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με επιληψία.

#### **Σπασμοί**

Συνολικά, η επίπτωση των σπασμών σε ασθενείς που θεραπεύονται με παροξετίνη είναι μικρότερη από 0,1%. Το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται σε κάθε ασθενή που θα εμφανίσει σπασμούς.

#### **ECT**

Υπάρχει μικρή κλινική εμπειρία της ταυτόχρονης χορήγησης παροξετίνης με ECT.

#### **Γλαύκωμα**

Όπως και με άλλους SSRIs, η παροξετίνη μπορεί να προκαλέσει μυδρίαση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας ή ιστορικό γλαυκώματος.

#### **Καρδιακές καταστάσεις**

Οι συνήθεις προφυλάξεις θα πρέπει να παίρνονται σε ασθενείς με καρδιακές καταστάσεις.

#### **Υπονατρίαμια**

Σπάνια έχει αναφερθεί υπονατρίαμια, κυρίως στους ηλικιωμένους. Επίσης, θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης υπονατρίαμιας

π.χ. από συγχωρηγούμενα φάρμακα και κίρρωση. Γενικά η υπονατρίαση αναστρέφεται με τη διακοπή της παροξετίνης.

### **Αιμορραγία**

Υπάρχουν αναφορές για δερματικές αιμορραγικές διαταραχές, όπως εκχυμώσεις και πορφύρα με τους SSRIs. Άλλες αιμορραγικές εκδηλώσεις π.χ. γαστρεντερική και γυναικολογική αιμορραγία έχουν επίσης αναφερθεί. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγικά επεισόδια που δεν σχετίζονται με τον εμμηνορυσιακό κύκλο.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs ταυτόχρονα με αντιπηκτικά από του στόματος, φάρμακα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγιών (π.χ. άτυπα αντιψυχωσικά, όπως κλοζαπίνη, φαινοθειαζίνες, τα περισσότερα TCAs, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, NSAIDs, αναστολείς COX-2), καθώς επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών ή καταστάσεων που μπορεί να προδιαθέτουν σε αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs) (SSRIs/SNRIs) ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τον τοκετό (βλ. παραγράφους 4.6, 4.8).

### **Αλληλεπίδραση με την ταμοξιφαίνη**

Η παροξετίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της ενδοξιφαίνης, ενός από τους πιο σημαντικούς ενεργούς μεταβολίτες της ταμοξιφαίνης. Ως εκ τούτου, η παροξετίνη θα πρέπει, κατά το δυνατόν, να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ταμοξιφαίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

### **Συμπτώματα εξ'αποστερήσεως που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας με παροξετίνη**

Τα συμπτώματα εξ'αποστερήσεως όταν διακόπτεται η θεραπεία είναι συχνά, ιδιαίτερα αν η διακοπή είναι απότομη (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε κλινικές δοκιμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν στο 30% των ασθενών που έλαβαν παροξετίνη συγκριτικά με το 20% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων εξ'αποστερήσεως δεν είναι η ίδια όπως όταν ένα φάρμακο είναι εθιστικό ή προκαλεί εξάρτηση.

Ο κίνδυνος των συμπτωμάτων εξ'αποστερήσεως μπορεί να εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες περιλαμβανομένης της διάρκειας και της δόσης θεραπείας και του ρυθμού μείωσης της δόσης.

Έχουν αναφερθεί ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένων της παραισθησίας, του αισθήματος ηλεκτρικών εκκενώσεων και εμβοές), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και οπτικές διαταραχές. Γενικά, αυτά τα συμπτώματα είναι



ήπια έως μέτρια, ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρής εντάσεως. Συνήθως συμβαίνουν εντός των πρώτων ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας, αλλά υπάρχουν και πολύ σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς οι οποίοι λόγω απροσεξίας παρέλειψαν μία δόση. Γενικά, αυτά τα συμπτώματα αυτοπεριορίζονται και συνήθως παρέρχονται εντός δύο εβδομάδων, αν και σε μερικά άτομα μπορεί να παραταθούν (2-3 μήνες ή και περισσότερο). Για αυτόν το λόγο, συνιστάται η θεραπεία με παροξετίνη να διακόπτεται σταδιακά σε μία περίοδο μερικών εβδομάδων ή μηνών, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. (βλέπε «Συμπτώματα εξ' αποστερήσεως που παρατηρούνται με τη διακοπή της Παροξετίνης», παράγραφο 4.2).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### **Σεροτονινεργικά φάρμακα**

Όπως και με άλλους SSRIs, η ταυτόχρονη χορήγηση με σεροτονινεργικά φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση αποτελεσμάτων που συνδέονται με την 5-HT (σύνδρομο σεροτονίνης: βλέπε παράγραφο 4.4). Συνιστάται προσοχή και χρειάζεται στενότερη κλινική παρακολούθηση όταν σεροτονινεργικά φάρμακα, όπως L-τροπτοφάνη, τριπτάνες, βουπρενορφίνη, τραμαδόλη και πεθιδίνη, λινεζολίδα, χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο (κυανό του μεθυλενίου), SSRIs, λίθιο και παρασκευάσματα St. John's Wort – *Hypericum perforatum*, συνδυάζονται με την παροξετίνη. Συνιστάται επίσης προσοχή με την φαιντανύλη που χρησιμοποιείται στη γενική αναισθησία ή στη θεραπεία του χρόνιου πόνου. Η ταυτόχρονη χορήγηση παροξετίνης και MAOIs αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου συνδρόμου σεροτονίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

##### **Πιμοζίδη**

Αυξημένα επίπεδα πιμοζίδης κατά μέσο όρο 2,5 φορές έχουν καταδειχθεί σε μία μελέτη εφάπαξ μικρής δόσης πιμοζίδης (2 mg) όταν συγχρηγήθηκε με 60 mg παροξετίνης. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τις γνωστές ανασταλτικές ιδιότητες της παροξετίνης έναντι του CYP2D6. Λόγω του στενού θεραπευτικού δείκτη της πιμοζίδης και της γνωστής ικανότητας της να επιμηκύνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση της πιμοζίδης και της παροξετίνης αντενδεικνύεται (βλέπε παράγραφο 4.3).

##### **Ένζυμα που μεταβολίζουν το φάρμακο**

Ο μεταβολισμός και η φαρμακοκινητική της παροξετίνης μπορεί να επηρεαστούν από την επαγωγή ή την αναστολή των ενζύμων που τη μεταβολίζουν.

Όταν η παροξετίνη πρόκειται να χορηγηθεί ταυτόχρονα με έναν γνωστό αναστολέα των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να χρησιμοποιούνται δόσεις παροξετίνης στο κατώτερο όριο του εύρους.

Δε θεωρείται απαραίτητη η αρχική προσαρμογή της δοσολογίας όταν το φάρμακο πρόκειται να χορηγηθεί ταυτόχρονα με γνωστούς επαγωγείς των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη,

φαινουτοΐνη) ή με φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη. Οποιαδήποτε προσαρμογή στη δοσολογία της παροξετίνης (είτε μετά από την έναρξη ή μετά από τη διακοπή ενός επαγωγέα ενζύμων) θα πρέπει να καθοδηγείται από το κλινικό αποτέλεσμα (ανεκτικότητα και αποτελεσματικότητα).

#### **Νευρομυϊκοί αποκλειστές**

Οι SSRIs μπορεί να μειώσουν τη δραστηριότητα της χολινεστεράσης στο πλάσμα, με αποτέλεσμα την παράταση της δράσης του νευρομυϊκού αποκλεισμού για το μιβακούριο και το σουξαμεθόνιο.

#### **Φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη**

Συγχορήγηση φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης 700/100 mg δύο φορές την ημέρα με παροξετίνη 20 mg ημερησίως σε υγιείς εθελοντές για 10 ημέρες, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της παροξετίνης στο πλάσμα κατά περίπου 55%. Τα επίπεδα φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με παροξετίνη ήταν παρόμοια με τις τιμές αναφοράς άλλων μελετών, ενδεικτικό ότι η παροξετίνη δεν είχε σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό της φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τις επιδράσεις από τη μακροχρόνια συγχορήγηση παροξετίνης και φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης μεγαλύτερης διάρκειας από 10 ημέρες.

#### **Προκυκλιδίνη**

Η καθημερινή χορήγηση της παροξετίνης αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα της προκυκλιδίνης στο πλάσμα. Αν παρατηρηθούν αντι-χολινεργικά αποτελέσματα, η δόση της προκυκλιδίνης θα πρέπει να ελαττωθεί.

#### **Αντιεπιληπτικά**

Καρβαμαζεπίνη, φαινουτοΐνη, βαλπροϊκό νάτριο: Ταυτόχρονη χορήγηση δε φαίνεται να έχει καμία επίδραση στο φαρμακοκινητικό/φαρμακοδυναμικό προφίλ στους επιληπτικούς ασθενείς.

#### **Δυναμικό αναστολής της παροξετίνης επί του CYP2D6**

Όπως και άλλα αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένων και των άλλων SSRIs, η παροξετίνη αναστέλλει το ένζυμο CYP2D6 του ηπατικού κυτοχρώματος P450. Αναστολή του CYP2D6 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχορηγούμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο. Αυτά περιλαμβάνουν ορισμένα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. κλομιπραμίνη, νορτριπτυλίνη και δεσιπραμίνη), νευροληπτικά φαινοθειαζίνης (π.χ. περφεναζίνη και θειοριδαζίνη βλέπε παράγραφο 4.3), ρισπεριδόνη, ατομοξετίνη, συγκεκριμένα Τύπου 1c αντιαρρυθμικά (π.χ. προπαφαινόνη και φλεκαϊνίδη) και μετοπρολόλη. Δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται η παροξετίνη σε συνδυασμό με μετοπρολόλη όταν χορηγείται σε καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω του στενού θεραπευτικού δείκτη της μετοπρολόλης σε αυτήν την ένδειξη.

Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ των αναστολέων του CYP2D6 και της ταμοξιφαίνης, που δείχνει μία 65-75% μείωση των

επιπέδων στο πλάσμα της μιας από τις πιο ενεργές μορφές της ταμοξιφαίνης, δηλ. της ενδοξιφαίνης. Μειωμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ταμοξιφαίνη έχει αναφερθεί με ταυτόχρονη χρήση ορισμένων SSRI αντικαταθλιπτικών σε μερικές μελέτες. Επειδή η μειωμένη επίδραση της ταμοξιφαίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί, η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (συμπεριλαμβανομένης της παροξετίνης) θα πρέπει κατά το δυνατόν να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

### **Αλκοόλη**

Όπως και με τα άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν τη χρήση αλκοόλ ενώ λαμβάνουν παροξετίνη.

### **Από του στόματος αντιπηκτικά**

Μπορεί να συμβεί μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ της παροξετίνης και των από του στόματος αντιπηκτικών. Η ταυτόχρονη χορήγηση της παροξετίνης με τα από του στόματος αντιπηκτικά μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας και κίνδυνο αιμορραγίας. Για αυτό, η παροξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που θεραπεύονται με από του στόματος αντιπηκτικά (βλέπε παράγραφο 4.4).

### **NSAIDs και ακετυλοσαλικυλικό οξύ, και άλλοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες**

Μπορεί να συμβεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ της παροξετίνης και των NSAIDs/ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Η ταυτόχρονη χορήγηση της παροξετίνης και των NSAIDs/ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs ταυτόχρονα με από του στόματος αντιπηκτικά, φάρμακα γνωστά ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. άτυπα αντιψυχωσικά, όπως η κλοζαπίνη, οι φαινοθειαζίνες, τα περισσότερα TCAs, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα NSAIDs, οι αναστολείς COX-2) όπως επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών ή καταστάσεων που μπορεί να προδιαθέτουν σε αιμορραγία.

### **Πραβαστατίνη**

Μια αλληλεπίδραση μεταξύ παροξετίνης και πραβαστατίνης έχει παρατηρηθεί σε μελέτες που υποδηλώνει ότι η συγχορήγηση της παροξετίνης και της πραβαστατίνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που λαμβάνουν παροξετίνη και πραβαστατίνη μπορεί να χρειαστούν προσαρμογή της δοσολογίας των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων και/ή της ινσουλίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### **Εγκυμοσύνη**

Μερικές επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν μία αύξηση του κινδύνου συγγενών δυσπλασιών, ιδιαίτερα από το καρδιαγγειακό (π.χ. ελλείμματα του κοιλιακού και του κοιλιακού διαφράγματος), σχετιζόμενης με τη χρήση παροξετίνης κατά το πρώτο τρίμηνο. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος

γέννησης ενός νεογνού με καρδιαγγειακό έλλειμμα μετά από έκθεση της μητέρας σε παροξετίνη είναι μικρότερος από 2/100 σε σύγκριση με ένα αναμενόμενο ποσοστό για τέτοια ελλείμματα περίπου 1/100 στο γενικό πληθυσμό.

Η παροξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο όταν υπάρχει απόλυτη ένδειξη. Ο θεράπων ιατρός θα χρειασθεί να αξιολογήσει την επιλογή εναλλακτικών θεραπειών σε γυναίκες που είναι ή σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες. Θα πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε «Συμπτώματα εξ' αποστερήσεως που παρατηρούνται με τη διακοπή της Παροξετίνης», παράγραφο 4.2).

Τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται εάν η μητέρα εξακολουθούσε να λαμβάνει παροξετίνη κατά τα τελευταία στάδια της κύησης, ιδιαίτερα στο τρίτο τρίμηνο.

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν σε νεογνά μετά τη χρήση παροξετίνης από τη μητέρα κατά τα τελευταία στάδια της κύησης: αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση, άπνοια, σπασμοί, αστάθεια θερμοκρασίας, δυσκολία σίτισης, έμετος, υπογλυκαιμία, υπέρταση, υποτονία, αύξηση αντανακλαστικών, τρόμος, νευρικότητα, ευερεθιστότητα, λήθαργος, συνεχές κλάμα, υπνηλία και δυσκολία στον ύπνο. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται είτε στις σεροτονινεργικές δράσεις ή σε συμπτώματα εξ' αποστερήσεως. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι επιπλοκές αρχίζουν αμέσως ή σύντομα (<24 ώρες) μετά τον τοκετό.

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση των SSRIs στην εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα κατά το τελευταίο στάδιο, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επίμονης πνευμονικής υπέρτασης στο νεογνό (PPHN). Ο παρατηρούμενος κίνδυνος ήταν περίπου 5 περιστατικά ανά 1000 κύσεις. Στο γενικό πληθυσμό εμφανίζονται 1 έως 2 περιστατικά PPHN ανά 1000 κύσεις.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, αλλά δεν υπέδειξαν άμεση βλαπτική επίδραση όσον αφορά την εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη. (βλέπε παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

Τα δεδομένα παρατήρησης καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο (μικρότερο από το διπλάσιο) αιμορραγίας μετά τον τοκετό ύστερα από έκθεση σε SSRI/SNRI κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα πριν από τον τοκετό (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8).

#### Θηλασμός

Μικρά ποσά παροξετίνης εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Σε δημοσιευμένες μελέτες, οι συγκεντρώσεις ορού σε βρέφη που θηλάζαν ήταν μη ανιχνεύσιμες (<2 ng/ml) ή πολύ χαμηλές (4 ng<ml) και δεν παρατηρήθηκε κανένα σημείο επίδρασης του φαρμάκου σε αυτά τα βρέφη. Καθώς δεν αναμένονται επιδράσεις, μπορεί να εξεταστεί η δυνατότητα θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η παροξετίνη μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (βλέπε παράγραφο 5.3). In vitro δεδομένα με ανθρώπινο υλικό μπορεί να υποδηλώνουν κάποια επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος, ωστόσο, αναφορές περιστατικών σε ανθρώπους με κάποιους SSRIs (συμπεριλαμβανομένης της παροξετίνης) έχουν δείξει ότι η επίπτωση στην ποιότητα του σπέρματος φαίνεται να είναι αναστρέψιμη.

Επιπτώσεις στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχουν παρατηρηθεί μέχρι σήμερα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι η θεραπεία με παροξετίνη δε συσχετίζεται με διαταραχή της γνωσιακής ή ψυχοκινητικής λειτουργίας. Ωστόσο, όπως με όλα τα ψυχοδραστικά φάρμακα, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι επιφυλακτικοί σχετικά με την ικανότητά τους να οδηγήσουν ένα αμάξι και να χειριστούν ένα μηχανήμα.

Αν και η παροξετίνη δεν αυξάνει την νοητική και κινητική διαταραχή που προκαλεί το αλκοόλ, δε συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση παροξετίνης και αλκοόλ.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρονται παρακάτω μπορεί να ελαττωθούν σε ένταση και συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας και γενικά δεν οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία).

##### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Όχι συχνές: ανώμαλη αιμορραγία, κυρίως από το δέρμα και τους βλεννογόνους (συμπεριλαμβανομένων των εκχυμώσεων και της αιμορραγίας γυναικολογικής αιτιολογίας).

Πολύ σπάνιες: θρομβοκυττοπενία.

##### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Πολύ σπάνιες: σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων και του αγγειοοιδήματος).

##### **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος**

Πολύ σπάνιες: σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH).

##### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Συχνές: αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης, ελάττωση της όρεξης.

Όχι συχνές: έχει αναφερθεί μεταβολή στο γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες: υπονατριαιμία.

Υπονατριαιμία έχει αναφερθεί κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και μερικές φορές οφείλεται στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH).

### **Ψυχιατρικές διαταραχές**

Συχνές: υπνηλία, αϋπνία, ανησυχία, διαταραγμένα όνειρα (συμπεριλαμβανομένων των εμφιαλτών).

Όχι συχνές: σύγχυση, ψευδαισθήσεις.

Σπάνιες: μανιακές αντιδράσεις, άγχος, αποπροσωποποίηση, κρίσεις πανικού, ακαθισία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Συχνότητα μη γνωστή: αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά\*, επιθετικότητα\*\*, τριγμός των οδόντων.

\* Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παροξετίνη ή στα αρχικά στάδια μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

\*\* Κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας παρατηρήθηκαν περιστατικά επιθετικότητας.

Τα συμπτώματα αυτά μπορεί επίσης να οφείλονται στην υποκείμενη πάθηση.

### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Συχνές: ζάλη, τρόμος, κεφαλαλγία, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης.

Όχι συχνές: εξωπυραμιδικές διαταραχές.

Σπάνιες: σπασμοί, σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών (RLS).

Πολύ σπάνιες: σύνδρομο σεροτονίνης (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται διέγερση, σύγχυση, εφίδρωση, ψευδαισθήσεις, αύξηση αντανακλαστικών, μυοκλονίες, ρίγος, ταχυκαρδία και τρόμος).

Αναφορές σχετικά με τις εξωπυραμιδικές διαταραχές που περιλαμβάνουν στοματο-προσωπική δυστονία έχουν ληφθεί μερικές φορές για ασθενείς με υποκείμενες κινητικές διαταραχές ή οι οποίοι ελάμβαναν νευροληπτικά φάρμακα.

### **Οφθαλμικές διαταραχές**

Συχνές: θάμβος οράσεως.

Όχι συχνές: μυδρίαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πολύ σπάνιες: οξύ γλαύκωμα.

### **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου**

Συχνότητα μη γνωστή: εμβοές.

### **Καρδιακές διαταραχές**

Όχι συχνές: φλεβοκομβική ταχυκαρδία.

Σπάνιες: βραδυκαρδία.

### **Αγγειακές διαταραχές**

Όχι συχνές: πρόσκαιρη αύξηση ή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, ορθοστατική υπόταση.

Πρόσκαιρη αύξηση ή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης έχει αναφερθεί μετά από θεραπεία με παροξετίνη, συνήθως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση ή άγχος.

### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**

Συχνές: χασμουρητό.

### **Διαταραχές του γαστρεντερικού**

Πολύ συχνές: ναυτία.

Συχνές: δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος, ξηροστομία.

Πολύ σπάνιες: αιμορραγία γαστρεντερικού.

Μη γνωστή: Μικροσκοπική κολίτιδα.

### **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

Σπάνιες: αύξηση ηπατικών ενζύμων.

Πολύ σπάνιες: ηπατικά συμβάματα (όπως ηπατίτιδα, μερικές φορές συνοδεύεται με ίκτερο και/ή ηπατική ανεπάρκεια).

Έχει αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Επίσης, μετά την κυκλοφορία στην αγορά, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί ηπατικά συμβάματα (όπως η ηπατίτιδα, μερικές φορές συνοδευόμενη από ίκτερο και /ή ηπατική ανεπάρκεια). Διακοπή της παροξετίνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν υπάρχει παρατεταμένη αύξηση των αποτελεσμάτων ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας.

### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Συχνές: εφίδρωση.

Όχι συχνές: δερματικά εξανθήματα, κνησμός.

Πολύ σπάνιες: σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), κνίδωση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας.

### **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Όχι συχνές: κατακράτηση ούρων, ακράτεια ούρων.

### **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**

Πολύ συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία.

Σπάνιες: υπερπρολακτιναιμία/γαλακτόρροια, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως (συμπεριλαμβανομένων της μηνορραγίας, μητρορραγίας, αμηνόρροιας, καθυστερημένης και ακανόνιστης εμμήνου ρύσεως).

Πολύ σπάνιες: πριαπισμός.

Μη γνωστές: αιμορραγία μετά τον τοκετό. Η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια έχει αναφερθεί για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRIs/SNRIs (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6).

### **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

Σπάνιες: αρθραλγία, μυαλγία.

### **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Συχνές: εξασθένηση, πρόσληψη βάρους.

Πολύ σπάνιες: περιφερικό οίδημα.

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγορίας**

Επιδημιολογικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί κύρια σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και μεγαλύτερους που ελάμβαναν SSRIs και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) έδειξαν έναν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης καταγμάτων στα οστά. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν τον κίνδυνο είναι άγνωστος.

### **ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΕΞ' ΑΠΟΣΤΕΡΗΣΕΩΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΠΑΡΟΞΕΤΙΝΗ**

Συχνά: ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας, διαταραχές του ύπνου, άγχος, κεφαλαλγία.

Όχι συχνά: διέγερση, ναυτία, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, συναισθηματική αστάθεια, διαταραχές οράσεως, αίσθημα παλμών, διάρροια, ευερεθιστότητα.

Η διακοπή της παροξετίνης (ειδικά η απότομη) συνήθως οδηγεί σε συμπτώματα εξ' αποστερήσεως. Έχουν αναφερθεί ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας, (συμπεριλαμβανομένων της παραισθησίας, του αισθήματος ηλεκτρικών εκκενώσεων και των εμβοών), διαταραχές του ύπνου, (συμπεριλαμβανομένων των έντονων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές οράσεως. Γενικά, αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια, και αυτοπεριοριζόμενα, ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή να επιμείνουν. Για αυτόν το λόγο, συνιστάται να γίνεται σταδιακή διακοπή με μείωση της δόσης όταν δεν απαιτείται πλέον θεραπεία με παροξετίνη. (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

### **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί:

Αυξημένες συμπεριφορές που σχετίζονται με αυτοκτονία (συμπεριλαμβανομένων των αποπειρών αυτοκτονίας και των αυτοκτονικών σκέψεων), συμπεριφορές αυτοτραυματισμού και αυξημένη εχθρότητα. Αυτοκτονικές σκέψεις και απόπειρες αυτοκτονίας παρατηρήθηκαν κυρίως σε κλινικές δοκιμές σε εφήβους με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή. Αυξημένη εχθρότητα παρατηρήθηκε κυρίως σε παιδιά με ιδεοληπτική ψυχαναγκαστική διαταραχή, και ειδικότερα σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών.

Πρόσθετα συμβάματα που συχνά παρατηρήθηκαν είναι: ελαττωμένη όρεξη, τρόμος, εφίδρωση, υπερκινησία, διέγερση, συναισθηματική αστάθεια, (συμπεριλαμβανομένων κλάματος και διακυμάνσεων στη διάθεση), αιμορραγικά ανεπιθύμητα συμβάματα, κυρίως από το δέρμα και τους βλεννογόνους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη διακοπή/σταδιακή μείωση της παροξετίνης είναι οι εξής: συναισθηματική αστάθεια (συμπεριλαμβανομένων κλάματος, διακυμάνσεων της διάθεσης, αυτοτραυματισμών, αυτοκτονικών σκέψεων και



αποπειρών αυτοκτονίας), νευρικότητα, ζάλη, ναυτία και κοιλιακό άλγος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βλέπε παράγραφο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες στις παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους – κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 302132040380/337, Φαξ: + 302106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### **Συμπτώματα**

Έχει διαπιστωθεί ένα ευρύ περιθώριο ασφάλειας από διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία της παροξετίνης. Εμπειρία από υπερδοσολογία παροξετίνης έχει καταδείξει ότι εκτός των συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν στην παράγραφο 4.8, έχουν επίσης αναφερθεί οι εξής: πυρετός και ακούσιες συσπάσεις των μυών. Γενικά, οι ασθενείς έχουν επανέλθει χωρίς σοβαρές συνέπειες ακόμα και όταν ελήφθησαν δόσεις μεγαλύτερες των 2000 mg. Περιστατικά, όπως κώμα και ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές έχουν αναφερθεί περιστασιακά και, πολύ σπάνια με μοιραία κατάληξη, αλλά, γενικά, όταν η παροξετίνη ελήφθη σε συνδυασμό με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, με ή χωρίς αλκοόλ.

### **Αντιμετώπιση**

Δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο αντίδοτο.

Η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει όλα εκείνα τα γενικά μέτρα που εφαρμόζονται στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με οποιοδήποτε αντικαταθλιπτικό.

Μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση 20 – 30 g ενεργού άνθρακα, εάν είναι δυνατόν εντός ολίγων ωρών μετά από τη λήψη υπερβολικής δόσης για να μειωθεί η απορρόφηση της παροξετίνης. Ενδείκνυται επικουρική φροντίδα με συχνή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και προσεκτική παρατήρηση. Η αντιμετώπιση του ασθενούς πρέπει να γίνεται όπως ενδείκνυται κλινικά.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικαταθλιπτικά – εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, κωδικός ATC: N06AB05

### **Μηχανισμός δράσης**

Η παροξετίνη είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της πρόσληψης της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT, σεροτονίνη) και η αντικαταθλιπτική της ενέργεια και αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ΨΔ, της Κοινωνικής Αγχώδους Διαταραχής/Κοινωνικής Φοβίας, της Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής, της Διαταραχής Μετατραυματικού Στρες και της Διαταραχής Πανικού, θεωρείται ότι σχετίζεται με την εξειδικευμένη αναστολή της πρόσληψης της 5-HT στους εγκεφαλικούς νευρώνες.

Η παροξετίνη χημικά δε συγγενεύει με τα τρικυκλικά τετρακυκλικά και άλλα διαθέσιμα αντικαταθλιπτικά. Η παροξετίνη έχει χαμηλή συγγένεια με τους μουσκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς και μελέτες σε ζώα έχουν δείξει μόνο ασθενής αντιχολινεργικές ιδιότητες.

Σε συμφωνία με αυτήν την εκλεκτική δράση, *in vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι, αντίθετα με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η παροξετίνη έχει χαμηλή συγγένεια για τους άλφα 1, άλφα 2 και βήτα αδρενεργικούς υποδοχείς, καθώς και με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης (D2), τους ομοιάζοντες με τους υποδοχείς της 5-HT1 και τους υποδοχείς της 5-HT2 και της ισταμίνης (H1). Αυτή η έλλειψη αλληλεπίδρασης με τους μετα-συναπτικούς υποδοχείς *in vitro* έχει υποστηριχτεί και σε *in vivo* μελέτες οι οποίες καταδεικνύουν έλλειψη καταστολής του ΚΝΣ και υποτασικές ιδιότητες.

#### **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις**

Η παροξετίνη δεν επηρεάζει τη ψυχοκινητική λειτουργία και δεν ενισχύει τα κατασταλτικά αποτελέσματα της αιθανόλης.

Όπως και με άλλους εκλεκτικούς αναστολείς της πρόσληψης της 5-HT, η παροξετίνη προκάλεσε συμπτώματα εκσεσημασμένης διέγερσης του υποδοχέα της 5-HT όταν χορηγήθηκε σε ζώα που προηγουμένως τους είχαν χορηγηθεί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) ή τρυπτοφάνη.

Συμπεριφορικές και ηλεκτροεγκεφαλογραφικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η παροξετίνη είναι ασθενώς διεγερτική σε δόσεις γενικά μεγαλύτερες από αυτές που απαιτούνται για την αναστολή της πρόσληψης της 5-HT. Η φύση των διεγερτικών ιδιοτήτων δεν προσομοιάζει με της αμφεταμίνης.

Μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν ότι η παροξετίνη γίνεται καλά ανεκτή από το καρδιαγγειακό σύστημα. Η παροξετίνη δεν προκάλεσε σημαντικές κλινικές μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό και στο ΗΚΓ μετά τη χορήγησή της σε υγιείς εθελοντές.

Μελέτες καταδεικνύουν ότι, σε αντίθεση με τα αντικαταθλιπτικά, τα οποία αναστέλλουν την πρόσληψη της νοραδρεναλίνης, η παροξετίνη παρουσιάζει πολύ μικρότερη τάση να αναστέλλει τα αντιπερτασικά αποτελέσματα της γουανεαθιδίνης.

Στη θεραπεία των καταθλιπτικών διαταραχών, η παροξετίνη εμφανίζει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τα καθιερωμένα αντικαταθλιπτικά.

Υπάρχουν επίσης μερικές ενδείξεις ότι η παροξετίνη μπορεί να έχει θεραπευτική αξία σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην καθιερωμένη αγωγή.

Η πρωινή δοσολογία της παροξετίνης δεν έχει κάποιο επιζήμιο αποτέλεσμα στην ποιότητα ή στη διάρκεια του ύπνου. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν βελτιωμένο ύπνο, καθώς ανταποκρίνονται στη θεραπεία με παροξετίνη.

#### **Ανάλυση αυτοκτονικότητας ενηλίκων**

Μία ειδική ανάλυση για την παροξετίνη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ενήλικες με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αύξηση της συχνότητας της αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 18-24 ετών) που έλαβαν παροξετίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (2,19% έναντι 0,92%). Σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες, καμία τέτοια αύξηση δεν παρατηρήθηκε. Στους ενήλικες με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (όλων των ηλικιών), παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα της αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε ασθενείς που έλαβαν παροξετίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (0,32% έναντι 0,05%). Όλα τα συμβάντα ήταν απόπειρες αυτοκτονίας. Ωστόσο, η πλειοψηφία αυτών των ενεργειών για την παροξετίνη (8 έως 11) ήταν σε νεότερους ενήλικες (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

#### **Ανταπόκριση στη δόση**

Σε μελέτες καθορισμένης δόσης, υπάρχει μία επίπεδη καμπύλη ανταπόκρισης στη δόση, που υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει πλεονέκτημα ως προς την αποτελεσματικότητα για τη χρήση υψηλότερης από τις συνιστώμενες δόσεις. Πάντως, υπάρχουν μερικά κλινικά στοιχεία που υποδεικνύουν ότι αυξάνοντας τη δόση μπορεί να ωφελήσει κάποιους ασθενείς.

#### **Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα**

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της παροξετίνης στην κατάθλιψη έχει καταδειχθεί σε μία μελέτη συντήρησης με σχεδιασμό πρόληψης υποτροπών 52 εβδομάδων: 12% των ασθενών που ελάμβαναν παροξετίνη (20-40mg ημερησίως) υποτροπίασαν, έναντι 28% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της παροξετίνης στη θεραπεία της ιδεοληπτικής ψυχαναγκαστικής διαταραχής έχει εξεταστεί σε τρεις μελέτες συντήρησης με σχεδιασμό πρόληψης υποτροπών 24 εβδομάδων. Σε μία από τις τρεις μελέτες επετεύχθη μία σημαντική διαφορά στο ποσοστό των υποτροπιαζόντων μεταξύ της παροξετίνης (38%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (59%).

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της παροξετίνης στη θεραπεία των διαταραχών πανικού έχει καταδειχθεί σε μία μελέτη συντήρησης με σχεδιασμό πρόληψης υποτροπών 24 εβδομάδων: 5% των ασθενών που ελάμβαναν παροξετίνη (10-40mg ημερησίως) υποτροπίασαν, έναντι 30% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Αυτό υποστηρίχθηκε και με μία μελέτη συντήρησης 36 εβδομάδων.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της παροξετίνης στη θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής και της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής και της διαταραχής μετατραυματικού στρες δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες από τις παιδιατρικές κλινικές Δοκιμές**

Σε βραχυπρόθεσμες (έως 10-12 εβδομάδες) κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους, παρατηρήθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που ελάμβαναν παροξετίνη σε μία συχνότητα τουλάχιστον 2% των ασθενών και εμφανίστηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον διπλάσιο από αυτό του εικονικού φαρμάκου: αυξημένες συμπεριφορές που σχετίζονται με αυτοκτονία (συμπεριλαμβανομένων των αποπειρών

αυτοκτονίας και των αυτοκτονικών σκέψεων), συμπεριφορές αυτοτραυματισμού και αυξημένη εχθρότητα. Αυτοκτονικές σκέψεις και απόπειρες αυτοκτονίας παρατηρήθηκαν κυρίως σε κλινικές δοκιμές σε εφήβους με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή. Αυξημένη εχθρότητα παρατηρήθηκε κυρίως σε παιδιά με ιδεοληπτική ψχαναγκαστική διαταραχή, και ειδικότερα σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών. Πρόσθετα συμβάματα που πιο συχνά παρατηρήθηκαν στην ομάδα της παροξετίνης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν ελαττωμένη όρεξη, τρόμος, εφίδρωση, υπερκινησία, διέγερση, συναισθηματική αστάθεια, (συμπεριλαμβανομένων κλάματος και διακυμάνσεων στη διάθεση).

Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκε σταδιακά μειούμενο δοσολογικό σχήμα, τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης ή της διακοπής της παροξετίνης σε μια συχνότητα τουλάχιστον 2% των ασθενών και συνέβησαν σε ένα ποσοστό τουλάχιστον διπλάσιο από αυτό του εικονικού φαρμάκου ήταν: συναισθηματική αστάθεια (συμπεριλαμβανομένων κλάματος, διακυμάνσεων της διάθεσης, αυτοτραυματισμών, αυτοκτονικών σκέψεων και αποπειρών αυτοκτονίας), νευρικότητα, ζάλη, ναυτία και κοιλιακό άλγος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε πέντε μελέτες παράλληλων ομάδων με διάρκεια θεραπείας οκτώ εβδομάδων έως οκτώ μηνών, τα αιμορραγικά ανεπιθύμητα συμβάματα, κυρίως από το δέρμα και τους βλεννογόνους, παρατηρήθηκαν σε συχνότητα 1,74% στους ασθενείς που ελάμβαναν παροξετίνη σε σύγκριση με το 0,74% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η παροξετίνη απορροφάται καλά μετά την από του στόματος χορήγηση και υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διόδου. Λόγω του μεταβολισμού πρώτης διόδου, το ποσό της παροξετίνης που είναι διαθέσιμο στη συστηματική κυκλοφορία είναι λιγότερο από αυτό που απορροφήθηκε από το γαστρεντερικό σωλήνα. Μερικός κορεσμός του μεταβολισμού πρώτης διόδου και ελαττωμένη κάθαρση πλάσματος συμβαίνει καθώς αυξάνεται η ποσότητα στο σώμα με αυξήσεις των μεμονωμένων δόσεων ή με πολλαπλό δοσολογικό σχήμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα δυσανάλογες αυξήσεις των συγκεντρώσεων παροξετίνης στο πλάσμα και επομένως οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν είναι σταθερές, με αποτέλεσμα μια μη γραμμική κινητική. Ωστόσο, η μη-γραμμικότητα γενικά είναι μικρή και περιορίζεται σε εκείνα τα άτομα που επιτυγχάνουν χαμηλά επίπεδα πλάσματος σε χαμηλές δόσεις.

Τα συστηματικά επίπεδα σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται 7 με 14 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με τις μορφές άμεσης ή ελεγχόμενης απελευθέρωσης και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες δε φαίνεται να μεταβάλλονται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία.

### Κατανομή

Η παροξετίνη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς και φαρμακοκινητικοί υπολογισμοί έχουν καταδείξει ότι μόνο το 1% της παροξετίνης στο σώμα βρίσκεται στο πλάσμα.

Περίπου το 95% της παροξετίνης εμφανίζεται δεσμευμένη με την πρωτεΐνη στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων παροξετίνης πλάσματος και του κλινικού αποτελέσματος (παρενέργειες και αποτελεσματικότητα).

### **Βιομετασχηματισμός**

Οι κύριοι μεταβολίτες της παροξετίνης είναι πολικά και συζευγμένα προϊόντα οξείδωσης και μεθυλίωσης τα οποία απομακρύνονται άμεσα. Με βάση τη σχετική έλλειψη της φαρμακολογικής τους δράσης, είναι απίθανο να συνεισφέρουν στα θεραπευτικά αποτελέσματα της παροξετίνης.

Ο μεταβολισμός δεν επηρεάζει την εκλεκτική δράση της παροξετίνης στη νευρωνική πρόσληψη της 5-HT.

### **Αποβολή**

Η απέκκριση της μη μεταβολισμένης παροξετίνης από το ουροποιητικό είναι γενικά μικρότερη του 2% της δόσης, ενώ εκείνη των μεταβολιτών είναι περίπου το 64% της δόσης. Περίπου το 36% της δόσης απεκκρίνεται στα κόπρανα, πιθανά μέσω της χολής, από το οποίο η μη μεταβολισμένη παροξετίνη αντιπροσωπεύει λιγότερο του 1% της δόσης. Επομένως, η παροξετίνη αποβάλλεται σχεδόν ολοκληρωτικά μέσω μεταβολισμού.

Η απέκκριση των μεταβολιτών είναι διφασική, αρχικά ως αποτέλεσμα ενός μεταβολισμού πρώτης διόδου και στη συνέχεια ελεγχόμενη από τη συστηματική αποβολή της παροξετίνης.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής διαφέρει, αλλά γενικά είναι περίπου μία ημέρα.

### **Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών**

#### **Ηλικιωμένοι και ασθενείς με νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία**

Αυξημένες συγκεντρώσεις παροξετίνης πλάσματος παρατηρούνται σε ηλικιωμένα άτομα και σε εκείνα τα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε εκείνα με ηπατική δυσλειτουργία, αλλά το εύρος των συγκεντρώσεων πλάσματος επικαλύπτει αυτό των υγιών ενήλικων ατόμων.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Έχουν διεξαχθεί τοξικολογικές μελέτες σε πιθήκους ρέζους και λευκούς αρουραίους. Και στα δύο είδη, η μεταβολική οδός είναι παρόμοια με αυτή που περιγράφεται στους ανθρώπους. Όπως αναμένεται με τις λιποφιλικές αμίνες, συμπεριλαμβανομένων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, στους αρουραίους ανιχνεύθηκε φωσφολιπίδωση. Φωσφολιπίδωση δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες πρωτευόντων διάρκειας μέχρι ενός έτους σε δόσεις οι οποίες ήταν 6 φορές μεγαλύτερες από το συνιστώμενο εύρος των κλινικών δόσεων.

Καρκινογένεση: Σε μελέτες δύο ετών που διεξήχθησαν σε ποντίκια και αρουραίους, η παροξετίνη δεν είχε κανένα καρκινογενετικό αποτέλεσμα.

Γονοτοξικότητα: Δεν παρατηρήθηκε γοναδοτοξικότητα σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η παροξετίνη επηρεάζει τη γονιμότητα των αρρένων και θηλέων μειώνοντας το δείκτη γονιμότητας και το ποσοστό εγκυμοσύνης. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα των νεογνών και καθυστερημένη οστεοποίηση. Τα τελευταία αποτελέσματα πιθανότατα σχετίζονταν με μητρική τοξικότητα και δε θεωρούνται άμεση επίδραση στο έμβρυο/νεογνό.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460),  
Ασβέστιο φωσφορικό όξινο, διυδρικό (E341),  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468),  
Πυριτίου οξείδιο κolloειδές άνυδρο (E551)  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες (blisters) από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) που είναι σφραγισμένες με φύλλο αλουμινίου (aluminium foil). Κουτιά που περιέχουν 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 180, ή 500 δισκία σε κυψέλες είναι διαθέσιμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.  
Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα  
Τηλ.: 2106413160

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

8.1 PAROXIA 20 mg, δισκία: 45307/1-7-2015

8.2 PAROXIA 30 mg, δισκία: 45308/1-7-2015

8.3 PAROXIA 40 mg, δισκία: 45309/1-7-2015

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης άδειας κυκλοφορίας: 14-6-2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 1-7-2015

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

12/2020