

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SEROXAT 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg παροξετίνης (ως paroxetine hydrochloride hemihydrate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αμφίκυρτα, σχήματος οβάλ, χαραγμένα με “SEROXAT 20” ή “20” στη μία πλευρά και έχουν εγκοπή στην άλλη πλευρά.

Το δισκίο 20 mg μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσες δόσεις αν χρειαστεί.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των ακόλουθων:

- Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο
- Ιδεοληπτική Ψυχαναγκαστική Διαταραχή
- Διαταραχή Πανικού με και χωρίς αγοραφοβία
- Κοινωνικές Αγχώδεις Διαταραχές/Κοινωνική φοβία
- Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή
- Μετατραυματικό 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 γίνεται 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 τη 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/ημέρα.

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 (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΑΝΙΚΟΥ

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg ημερησίως. Οι ασθενείς θα 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, 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 (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

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 (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

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 (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΟ 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/ημέρα. Η μακροχρόνια χρήση θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά (βλ. παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΕΞ΄ ΑΠΟΣΤΕΡΗΣΕΩΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΕΤΙΝΗΣ

Απότομη διακοπή θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). 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:

- **Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας**

Αυξημένες συγκεντρώσεις παροξετίνης πλάσματος παρατηρούνται 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 40 mg ημερησίως.

- **Παιδιά και έφηβοι (7-17 ετών)**

Η παροξετίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων καθώς έχει βρεθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ότι η παροξετίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονική συμπεριφορά και επιθετικότητα. Επιπρόσθετα, σε αυτές τις μελέτες δεν έχει επαρκώς καταδειχθεί αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

- **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.

- **Μειωμένη νεφρική/ηπατική λειτουργία**

Αυξημένες συγκεντρώσεις παροξετίνης πλάσματος παρατηρούνται σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) ή σε εκείνους με μειωμένη ηπατική λειτουργία. 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 το φαγητό. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται παρά να μασιέται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η παροξετίνη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ). Σε εξαιρετικές περιπτώσεις η λινεζολίδα (αντιβιοτικό που είναι αναστρέψιμος μη εκλεκτικός ΜΑΟΙ) μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με παροξετίνη με την προϋπόθεση ότι υπάρχουν μέσα για στενή παρακολούθηση των συμπτωμάτων του συνδρόμου σεροτονίνης και παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5). Η θεραπεία με παροξετίνη μπορεί να ξεκινήσει :

- δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή ενός μη αναστρέψιμου ΜΑΟΙ, ή
- τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη διακοπή ενός αναστρέψιμου ΜΑΟΙ (π.χ. μοκλοβεμίδη, λινεζολίδα, γλωριούχο μεθυλοθειονίνιο (κυανούν του μεθυλενίου, ένας προεγχειρητικός απεικονιστικός παράγοντας, ο οποίος είναι ένας αναστρέψιμος μη εκλεκτικός ΜΑΟΙ).

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

Η παροξετίνη δεν 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 στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). Η χορήγηση μόνο της θειοριδαζίνης μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του QTc διαστήματος με συσχετιζόμενη σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία όπως η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία και ο αιφνίδιος θάνατος.

Η παροξετίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πιμοζίδη (βλ. παράγραφο 4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

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 ένα μη αναστρέψιμο ΜΑΟΙ ή 24 ώρες μετά τον τερματισμό της θεραπείας με ένα αναστρέψιμο αναστολέα της ΜΑΟ. Η δοσολογία της παροξετίνης θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά έως την επίτευξη της μέγιστης ανταπόκρισης (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και παράγραφο 4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η παροξετίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Αυτοκτονικά σχετιζόμενες συμπεριφορές (προσπάθεια αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις) και εχθρότητα (κατά κύριο λόγο επιθετικότητα, αντιθετική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν συχνότερα σε κλινικές δοκιμές μεταξύ παιδιών και εφήβων που ελάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με αυτά που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Εάν παρόλα αυτά, βάση κλινικής ανάγκης ληφθεί απόφαση χορήγησης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, λείπουν μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους σχετικά με τη σωματική ανάπτυξη, την ωρίμανση και την ανάπτυξη της νόησης και της συμπεριφοράς.

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοκαταστροφικών πράξεων και αυτοκτονίας (καταστάσεις σχετιζόμενες με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός εμμένει μέχρι την επίτευξη σημαντικής υποχώρησης της νόσου. Καθώς μπορεί να μη συμβεί βελτίωση κατά τη

διάρκεια των πρώτων μερικών εβδομάδων ή και περισσότερο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται 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 καταστάσεων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Για αυτόν το 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 καταστάσεων σχετιζόμενων με αυτοκτονία ή εκείνοι που παρουσιάζουν ένα σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών, και για αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετά-ανάλυση κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε υψηλότερο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με τα αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς μικρότερους των 25 ετών (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Η στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα αυτών που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο πρέπει να συνοδεύει τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δόση. Οι ασθενείς, (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και ασυνήθιστες μεταβολές στη συμπεριφορά και την αναζήτηση ιατρικής συμβουλής άμεσα, με την ύπαρξη τέτοιων συμπτωμάτων.

Ακαθυσία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της παροξετίνης έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθυσίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία εσωτερική αίσθηση ανησυχίας και ψυχοκινητικής διαταραχής 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 ή 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 σχέση 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, δυσκαμψία, μυοκλονία, αστάθεια του αυτόνομου με πιθανές γρήγορες μεταβολές των ζωτικών σημείων, μεταβολές της διανοητικής κατάστασης περιλαμβανομένων σύγχυσης, ευερεθιστότητας, υπερβολική ανησυχία που μπορεί να καταλήξει σε ντελίριο και κώμα) και θα πρέπει να ξεκινήσει συμπτωματική θεραπεία. Η παροξετίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πρόδρομα σεροτονίνης (όπως η L-τρυπτοφάνη, οξιτρυπτάνη) λόγω του κινδύνου σεροτονινεργικού συνδρόμου. (βλ. παραγράφους 4.3 Αντενδείξεις και 4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

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.

Μειωμένη νεφρική/ηπατική λειτουργία

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία ή σε εκείνους με μειωμένη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Διαβήτης

Σε ασθενείς με διαβήτη, η θεραπεία με ένα SSRI μπορεί να μεταβάλει το γλυκαιμικό έλεγχο. Η ινσουλίνη και/ή η από του στόματος υπογλυκαιμική δοσολογία μπορεί να χρειασθεί να ρυθμιστεί. Επιπλέον, έχουν υπάρξει μελέτες που υποδηλώνουν ότι μπορεί να εμφανιστεί αύξηση στα επίπεδα 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 βρίσκονται σε θεραπεία με παροξετίνη είναι μικρότερη από 0,1%. Το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται σε κάθε ασθενή που θα εμφανίσει σπασμούς.

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT)

Υπάρχει μικρή κλινική εμπειρία της ταυτόχρονης χορήγησης παροξετίνης με ECT.

Γλαύκωμα

Όπως και με άλλους SSRI, 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 τηρούνται σε ασθενείς με καρδιακά προβλήματα.

Υπονατριαιμία

Σπάνια έχει αναφερθεί υπονατριαιμία, κυρίως στους ηλικιωμένους. Επίσης, θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης υπονατριαιμίας π.χ. από συγχωρηγούμενα φάρμακα και κίρρωση. Γενικά, η υπονατριαιμία αναστρέφεται με τη διακοπή της παροξετίνης.

Αιμορραγία

Υπάρχουν αναφορές για δερματικές αιμορραγικές διαταραχές, όπως εκχυμώσεις και πορφύρα με τους SSRI. Άλλες αιμορραγικές εκδηλώσεις π.χ. γαστρεντερική και γυναικολογική αιμορραγία έχουν αναφερθεί. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για περιστατικά αιμορραγίας που δεν σχετίζονται με την έμμηνο ρύση.

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 TCA, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, NSAID και αναστολείς COX-2), καθώς επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών ή καταστάσεων που

προδιαθέτουν σε αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αλληλεπίδραση με την ταμοξιφένη

Η παροξετίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις του endoxifen, ενός από τους πιο σημαντικούς δραστικούς μεταβολίτες της ταμοξιφαίνης. Επομένως, η παροξετίνη θα πρέπει οποτεδήποτε είναι δυνατό να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με ταμοξιφαίνη (βλ. 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 (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Σε κλινικές μελέτες 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 της θεραπείας και του ρυθμού μείωσης της δόσης. Έχουν επίσης αναφερθεί αίσθημα ζάλης, διαταραχές αισθητικότητας (περιλαμβανομένων της παραισθησίας, του αισθήματος ηλεκτρικών εκκενώσεων και των εμβοών), διαταραχές του ύπνου (περιλαμβανομένων των έντονων ονείρων), ανησυχία 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 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 (δύο-τρεις μήνες ή 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 (βλ. "Συμπτώματα εξ' αποστερήσεως που παρατηρούνται με τη διακοπή της Παροξετίνης", παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Σεξουαλική δυσλειτουργία

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σεροτονινεργικά φάρμακα

Όπως και με άλλους SSRI, η ταυτόχρονη χορήγηση με σεροτονινεργικά φάρμακα μπορεί να οδηγήσουν σε εμφάνιση αποτελεσμάτων που συνδέονται με την 5-HT (σύνδρομο σεροτονίνης: βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Συνιστάται προσοχή και χρειάζεται στενότερη κλινική παρακολούθηση όταν σεροτονινεργικά φάρμακα (όπως L-τρυπτοφάνη, τριπτάνες, τραμαδόλη, λιμεζολίδη, χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο (κυανού του μεθυλενίου) SSRIs, λίθιο, πεθιδίνη και παρασκευάσματα St. John's Wort – Hypericum perforatum) συνδυάζονται με την παροξετίνη. Συνιστάται, επίσης, προσοχή με τη φαιντανύλη που χρησιμοποιείται στη γενική

αναισθησία ή στη θεραπεία χρόνιου άλγους. Η ταυτόχρονη χορήγηση παροξετίνης και ΜΑΟΙs αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Πιμοζίδη

Αυξημένα επίπεδα πιμοζίδης κατά μέσο όρο 2,5 φορές έχουν αποδειχθεί σε μία μελέτη μονής χαμηλής 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 εύρους της πιμοζίδης και της γνωστής ικανότητας της να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χορήγηση πιμοζίδης και παροξετίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

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 ένα γνωστό αναστολέα των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να χρησιμοποιούνται δόσεις παροξετίνης στο κατώτερο όριο του εύρους.

Δεν θεωρείται απαραίτητη η αρχική προσαρμογή της δοσολογίας όταν το φάρμακο πρόκειται να χορηγηθεί ταυτόχρονα με επαγωγείς των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο (π.χ.

καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη) ή με φουσαμπρεναβίρη/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 αναστολείς

Οι SSRI μπορεί να μειώσουν τη δράση της χολινεστεράσης με αποτέλεσμα την παράταση της δράσης του μιβακουρίου και του σουξαμεθονίου ως προς τη νευρομυϊκή αναστολή.

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

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

Αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, βαλπροϊκό νάτριο. Ταυτόχρονη χορήγηση δεν φαίνεται να έχει καμία επίδραση στο φαρμακοκινητικό/φαρμακοδυναμικό προφίλ στους επιληπτικούς ασθενείς.

Δυνατότητα αναστολής του CYP2D6 της παροξετίνης

Όπως και άλλα αντικαταθλιπτικά, περιλαμβανομένων και των άλλων SSRI, η παροξετίνη αναστέλλει το ένζυμο CYP2D6 του ηπατικού κυτοχρώματος P450. Αναστολή του CYP2D6 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων πλάσματος των συγχρηγούμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται με αυτό το ένζυμο. Αυτά περιλαμβάνουν ορισμένα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. κλομιπραμίνη,

νορτριπυλίνη και δεσιπραμίνη), νευροληπτικά φαινοθειαζίνης (π.χ. περφεναζίνη και θειοριδαζίνη, βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις), ρισπεριδόνη, ατομοζετίνη, 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.

Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ αναστολέων του CYP2D6 και της ταμοξιφαίνης που δείχνει 65-75% μείωση των επιπέδων μίας από τις πιο δραστικές μορφές της ταμοξιφαίνης στο πλάσμα, δηλαδή του endoxifen. Μειωμένη αποτελεσματικότητα της ταμοξιφαίνης έχει αναφερθεί με ταυτόχρονη χρήση ορισμένων αντικαταθλιπτικών SSRI σε ορισμένες μελέτες. Εφόσον δεν μπορεί να αποκλειστεί μειωμένη δράση της ταμοξιφαίνης, η συγχρόνηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (περιλαμβανομένης της παροξετίνης) θα πρέπει οποτεδήποτε είναι δυνατό να αποφεύγεται (βλ. 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 βρίσκονται σε θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

NSAIDs και ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αντιαμοπεταλικοί παράγοντες

Μπορεί να συμβεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ της παροξετίνης και των NSAID/ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Η ταυτόχρονη χορήγηση της παροξετίνης και των NSAID/ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRI ταυτόχρονα με αντιπηκτικά, φάρμακα γνωστά ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. άτυπα αντιψυχωσικά όπως η κλοζαπίνη, οι φαινοθειαζίνες, οι περισσότεροι TCA, τα NSAID, οι αναστολείς COX-2) όπως επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών ή καταστάσεων που μπορεί να προδιαθέτουν σε αιμορραγία.

Πραβαστατίνη

Έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση μεταξύ παροξετίνης και πραβαστατίνης σε μελέτες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η συγχρόνηση παροξετίνης και πραβαστατίνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που λαμβάνουν ταυτόχρονα παροξετίνη και πραβαστατίνη ενδέχεται να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης των από στόματος χορηγούμενων υπογλυκαιμικών παραγόντων και/ή της ινσουλίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν μία αύξηση του κινδύνου συγγενούς ανωμαλίας ιδιαίτερα από το καρδιαγγειακό (π.χ. μεσοκοιλιακό και μεσοκοιλιακό έλλειμμα) σχετιζόμενου με την

χρήση της παροξετίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος. Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος γέννησης νεογνού με καρδιαγγειακή συγγενή ανωμαλία μετά από έκθεση σε παροξετίνη κατά τη διάρκεια της κύησης είναι μικρότερος από 2/100, συγκριτικά με την αναμενόμενη συχνότητα τέτοιων περιστατικών στο γενικό πληθυσμό 1/100.

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 απότομη διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. "Συμπτώματα εξ' αποστερήσεως που παρατηρούνται με τη διακοπή της Παροξετίνης", παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

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 κατά τα τελευταία στάδια της κύησης: αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση, άπνοια, σπασμοί, αστάθεια θερμοκρασίας, δυσκολία σίτισης, έμετος, υπογλυκαιμία, υπέρτονια, υποτονία, υπεραντακλαστικότητα, τρόμος, νευρική ανησυχία, 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 αρχίζουν αμέσως ή σύντομα (<24 ώρες) μετά τον τοκετό.

Επιδημιολογικά στοιχεία έχουν υποδείξει ότι η χρήση SSRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα σε προχωρημένη εγκυμοσύνη, μπορεί να έχει αυξημένο κίνδυνο επίμονης πνευμονικής υπέρτασης στο νεογέννητο (PPHN). Η συχνότητα του παρατηρούμενου κινδύνου ήταν περίπου πέντε περιπτώσεις ανά 1000 εγκυμοσύνες. Στο γενικό πληθυσμό εμφανίζονται μία έως δύο περιπτώσεις PPHN ανά 1000 εγκυμοσύνες.

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι η παροξετίνη μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (βλ. παράγραφο 5.3). *In vitro* δεδομένα με ανθρώπινο υλικό μπορεί να υποδηλώνουν μερική επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος, ωστόσο, αναφορές από ανθρώπινες περιπτώσεις με ορισμένα SSRI (περιλαμβανομένης της παροξετίνης) έχουν δείξει ότι επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος μπορεί να είναι αναστρέψιμη. Επιπτώσεις στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχουν παρατηρηθεί έως τώρα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι η θεραπεία με παροξετίνη δεν συσχετίζεται με διαταραχή της νοητικής ή ψυχοκινητικής λειτουργίας. Ωστόσο, όπως με όλα τα ψυχοτρόπα φάρμακα, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την ικανότητά τους να οδηγήσουν ένα αμάξι και να χειριστούν ένα μηχάνημα.

Αν και η παροξετίνη δεν αυξάνει τη νοητική και κινητική ανικανότητα που προκαλεί το αλκοόλ, δεν 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), περιλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: μη φυσιολογική αιμορραγία κυρίως από το δέρμα και τους βλεννογόνους υμένες (περιλαμβανομένων των εκχυμώσεων και της γυναικολογικής αιμορραγίας).

Πολύ σπάνιες: θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

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

Ενδοκρινικές διαταραχές

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

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης, ελαττωμένη όρεξη.

Όχι συχνές: μεταβολή του γλυκαιμικού ελέγχου έχει αναφερθεί σε διαβητικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σπάνιες: υπονατριαιμία.

Υπονατριαιμία έχει αναφερθεί κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και μερικές φορές οφείλεται σε απρόσφορη έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH).

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: υπνηλία, αϋπνία, ανησυχία, μη φυσιολογικά όνειρα (περιλαμβανομένων των εφιαλτών).

Όχι συχνές: σύγχυση, ψευδαισθήσεις.

Σπάνιες: μανιακές αντιδράσεις, άγχος, αποπροσωποποίηση, κρίσεις πανικού, ακαθυσία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη γνωστή συχνότητα: ιδεασμός αυτοκτονίας, αυτοκτονική συμπεριφορά, επιθετικότητα, τριγμός των οδόντων.

Περιστατικά ιδεασμού αυτοκτονίας και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με παροξετίνη ή σύντομα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιστατικά επιθετικότητας παρατηρήθηκαν από εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Τα συμπτώματα αυτά μπορεί επίσης να οφείλονται στην υποκείμενη πάθηση.

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Συχνές: αίσθημα ζάλης, τρόμος, κεφαλαλγία, μείωση συγκέντρωσης.

Όχι συχνές: εξωπυραμидικές διαταραχές.

Σπάνιες: σπασμοί, σύνδρομο ανήσυχων κνημών (RLS).

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

Αναφορές σχετικά με τις εξωπυραμидικές 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 (βλ. παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Πολύ σπάνιες: οξύ γλαύκωμα.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Μη γνωστή συχνότητα: εμβοές.

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: φλεβοκομβική ταχυκαρδία.

Σπάνιες: βραδυκαρδία.

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: πρόσκαιρες αυξήσεις ή ελαττώσεις της αρτηριακής πίεσης, ορθοστατική υπόταση.

Πρόσκαιρες αυξήσεις ή ελαττώσεις της αρτηριακής πίεσης έχουν αναφερθεί μετά από θεραπεία με παροξετίνη, συνήθως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση ή άγχος.

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

Συχνές: χασμουρητό.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές: ναυτία.

Συχνές: δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος, ξηροστομία.

Πολύ σπάνιες: γαστρεντερική αιμορραγία.

Διαταραχές ήπατος-χοληφόρων

Σπάνιες: αύξηση ηπατικών ενζύμων.

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

Έχει αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Επίσης, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, σπανίως έχουν αναφερθεί ηπατικά συμβάντα (όπως η ηπατίτιδα, μερικές φορές συνοδευόμενη από ίκτερο και/ή ηπατική ανεπάρκεια). Διακοπή της παροξετίνης θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά 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 αντιδράσεις (περιλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης), κνίδωση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας.

Νεφρικές και ουροποιητικές διαταραχές

Όχι συχνές: κατακράτηση ούρων, ακράτεια ούρων.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία.

Σπάνιες: υπερπρολακτιναιμία/γαλακτόρροια, διαταραχές της εμμήνου ρύσης (περιλαμβανομένης της μνηορραγίας, μητρορραγίας, αμηνόρροιας, καθυστερημένης εμμήνου ρύσης και ακανόνιστης εμμήνου ρύσης).

Πολύ σπάνιες: πριαπισμός.

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού

Σπάνιες: αρθραλγία, μυαλγία.

Επιδημιολογικές μελέτες, που διεξήχθησαν κυρίως σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω, δείχνουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος οστών σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs και TCAs. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτόν τον κίνδυνο είναι άγνωστος.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις από το σημείο χορήγησης

Συχνές: αδυναμία, πρόσληψη βάρους.

Πολύ σπάνιες: περιφερικό οίδημα.

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

Συχνές: αίσθημα ζάλης, αισθητικές διαταραχές, διαταραχές του ύπνου, άγχος, κεφαλαλγία.

Όχι συχνές: ανησυχία, 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, αισθητικές διαταραχές, (περιλαμβανομένων της παραισθησίας, του αισθήματος ηλεκτρικών εκκενώσεων και εμβοών), διαταραχές του ύπνου, (περιλαμβανομένων των έντονων ονείρων), ανησυχία ή άγχος, ναυτία, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές οράσεως.

Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια ή μέτρια, και αυτοπεριοριζόμενα, ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή να επιμείνουν. Για αυτόν το λόγο συνιστάται να γίνεται σταδιακή μείωση της δόσης όταν δεν απαιτείται πλέον θεραπεία με παροξετίνη. (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν:

Αυξημένες συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (περιλαμβανομένων αποπειρών αυτοκτονίας

και αυτοκτονικές σκέψεις), συμπεριφορές αυτοκαταστροφής και αυξημένη επιθετικότητα. Οι αυτοκτονικές σκέψεις και οι απόπειρες αυτοκτονίας παρατηρήθηκαν κυρίως σε κλινικές δοκιμές σε εφήβους με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή. Η αυξημένη επιθετικότητα εμφανίστηκε ιδιαίτερα σε παιδιά με ιδεοληπτική ψυχαναγκαστική διαταραχή και ιδιαίτερα σε νεαρά παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών.

Επιπρόσθετες καταστάσεις που παρατηρήθηκαν είναι: μειωμένη όρεξη, τρόμος, εφίδρωση, υπερκινητικότητα, διέγερση, συναισθηματική αστάθεια (περιλαμβανομένου του κλάματος και των μεταβολών της διάθεσης), ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με αιμορραγία, κυρίως στο δέρμα και τους βλεννογόνους.

Καταστάσεις που παρατηρήθηκαν μετά τη διακοπή/σταδιακή μείωση της παροξετίνης είναι: συναισθηματική αστάθεια (περιλαμβανομένου του κλάματος, μεταβολών της διάθεσης, αυτοκαταστροφής, αυτοκτονικών σκέψεων και απόπειρας αυτοκτονίας), νευρικότητα, ζάλη, ναυτία και κοιλιακό άλγος (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Βλ. παράγραφο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες στις παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη 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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και Σημεία

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 "Ανεπιθύμητες ενέργειες", έχουν επίσης αναφερθεί οι εξής: πυρετός και συσπάσεις λείων μυϊκών ινών. Γενικά, οι ασθενείς έχουν επανέλθει χωρίς σοβαρές συνέπειες ακόμα και όταν ελήφθησαν δόσεις μεγαλύτερες των 2000 mg. Περιστατικά, όπως κόμα και ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές σπάνια έχουν αναφερθεί και πολύ σπάνια με μοιραία κατάληξη, όταν η παροξετίνη ελήφθη σε συνδυασμό με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, με ή χωρίς αλκοόλ.

Θεραπεία

Δεν είναι γνωστό 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 το ενδεχόμενο της χορήγησης 20-30 g ενεργού άνθρακα, εάν είναι δυνατό εντός μερικών ωρών μετά από τη λήψη της υπερβολικής δόσης, για να μειωθεί η απορρόφηση της παροξετίνης. Συνιστάται επικουρική φροντίδα με συχνή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και προσεκτική παρατήρηση. Η αντιμετώπιση του ασθενούς θα πρέπει να γίνεται όπως ενδείκνυται κλινικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικαταθλιπτικά – εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, κωδικός ATC: N06A B05

Μηχανισμός Δράσης

Η παροξετίνη είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της πρόσληψης της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT, σεροτονίνη) και η αντικαταθλιπτική του δράση και αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της Ιδεοληπτικής Ψυχαναγκαστικής Διαταραχής (COD), της Αγχώδους Κοινωνικής Διαταραχής/Κοινωνικής Φοβίας, της Γενικής Αγχώδους Διαταραχής, του Μετατραυματικού Στρες και της Διαταραχής Πανικού, θεωρείται ότι σχετίζεται με την εξειδικευμένη αναστολή 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 ασθενείς 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 άλφα1, άλφα2 και β-αδρενεργικούς υποδοχείς καθώς 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.

Φαρμακοδυναμικά Αποτελέσματα

Η παροξετίνη δεν επηρεάζει την ψυχοκινητική λειτουργία και δε μεγεθύνει τα κατασταλτικά αποτελέσματα της αιθανόλης.

Όπως και με άλλους εκλεκτικούς αναστολείς της 5-HT, η παροξετίνη προκαλεί συμπτώματα εξεσημασμένης διέγερσης του υποδοχέα της 5-HT όταν χορηγήθηκε σε ζώα που προηγουμένως τους είχαν χορηγηθεί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) 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 προκαλεί 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 αντιυπερτασικά αποτελέσματα της γουανεθιδίνης.

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 επίσημο αποτέλεσμα στην ποιότητα ή στη διάρκεια του ύπνου. Αντίθετα, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν βελτιωμένο ύπνο, καθώς ανταποκρίνονται στη θεραπεία με παροξετίνη.

Ανάλυση αυτοκτονιών σε ενήλικες

Η ειδικά με την παροξετίνη ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών σε ενήλικες με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε υψηλότερη συχνότητα αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 18-24 ετών) που έπαιρναν παροξετίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (2,19% έναντι 0,92%). Στις μεγαλύτερης ηλικίας ομάδες δεν παρατηρήθηκε τέτοια αύξηση. Σε ενήλικες με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (όλες οι ηλικίες), υπήρξε μία αύξηση της συχνότητας της

αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε ασθενείς που έπαιρναν παροξετίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (0,32% έναντι 0,05%). Όλες οι καταστάσεις ήταν απόπειρες αυτοκτονίας. Ωστόσο η πλειονότητα αυτών των προσπαθειών για την παροξετίνη (8 στις 11) ήταν σε νεαρούς ενήλικες (βλ. 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 ωφεληθεί κάποιους ασθενείς.

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της παροξετίνης στην κατάθλιψη έχει καταδειχθεί σε μία μελέτη σχεδιασμού διατήρησης και πρόληψης υποτροπών 52 εβδομάδων: 12% των ασθενών που ελάμβαναν παροξετίνη (20-40 mg 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 σχεδιασμού διατήρησης και πρόληψης υποτροπών 24 εβδομάδων. Σε μία από τις τρεις μελέτες επετεύχθη μία σημαντική διαφορά στο ποσοστό των υποτροπιάζόντων 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 σχεδιασμού διατήρησης και πρόληψης υποτροπών 24 εβδομάδων: 5% των ασθενών που ελάμβαναν παροξετίνη (10-40 mg ημερησίως) υποτροπίασαν, έναντι 30% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Αυτό υποστηρίχθηκε και με μία μελέτη διατήρησης 36 εβδομάδων.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της παροξετίνης στη θεραπεία της κοινωνικής αγχώδους διαταραχής και της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής και του Μετατραυματικού Στρες δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες από Παιδιατρικές Κλινικές Δοκιμές

Σε βραχυπρόθεσμες (έως 10-12 εβδομάδες) κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν παροξετίνη σε συχνότητα τουλάχιστον 2% των ασθενών και παρατηρήθηκαν σε συχνότητα τουλάχιστον διπλάσια από αυτή του εικονικού φαρμάκου: αυξημένες συμπεριφορές σχετικά με αυτοκτονία (περιλαμβανομένων των αποπειρών αυτοκτονίας και των αυτοκτονικών σκέψεων), συμπεριφορές αυτοκαταστροφής και αυξημένη επιθετικότητα. Οι αυτοκτονικές σκέψεις και οι απόπειρες αυτοκτονίας παρατηρήθηκαν κυρίως σε κλινικές δοκιμές σε εφήβους με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή. Η αυξημένη επιθετικότητα εμφανίσθηκε ιδιαίτερα σε παιδιά με ιδεοληπτική ψυχαναγκαστική διαταραχή και ιδιαίτερα σε νεαρά παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών. Επιπρόσθετες καταστάσεις που παρατηρήθηκαν συχνότερα με την παροξετίνη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν: μειωμένη όρεξη, τρόμος, εφίδρωση, υπερκινητικότητα, διέγερση, συναισθηματική αστάθεια (περιλαμβανομένου του κλάματος και των μεταβολών της διάθεσης).

Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκε σχήμα σταδιακής μείωσης, συμπτώματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης της σταδιακής μείωσης ή κατά τη διακοπή της παροξετίνης σε συχνότητα

τουλάχιστον 2% των ασθενών και παρατηρήθηκαν σε συχνότητα τουλάχιστον διπλάσια από αυτή του εικονικού φαρμάκου ήταν συναισθηματική αστάθεια (περιλαμβανομένου του κλάματος, μεταβολών της διάθεσης, αυτοκαταστροφής, αυτοκτονικών σκέψεων και αποπειρών αυτοκτονίας), νευρική κατάσταση, ζάλη, ναυτία και κοιλιακό άλγος (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Σε πέντε μελέτες παράλληλων ομάδων με διάρκεια θεραπείας οκτώ εβδομάδες έως οκτώ μήνες, ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με αιμορραγία, κυρίως στο δέρμα και στους βλεννογόνους, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν παροξετίνη σε συχνότητα 1,74% συγκριτικά με 0,74% που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η παροξετίνη απορροφάται καλά μετά την από του στόματος χορήγηση και υφίσταται μεταβολισμό αρχικής φάσης. Λόγω του μεταβολισμού αρχικής φάσης, το ποσό της παροξετίνης που είναι διαθέσιμο στη συστηματική κυκλοφορία είναι λιγότερο από αυτό που απορροφήθηκε από το γαστρεντερικό σωλήνα. Μερικός κορεσμός του μεταβολισμού αρχικής φάσης 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 πλάσματος 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 οξειδωσης 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 εκκρίνεται στα κόπρανα, πιθανά μέσω της χολής, από το οποίο η μη μεταβολισμένη παροξετίνη αντιπροσωπεύει λιγότερο του 1% της δόσης. Επομένως, η παροξετίνη απεκκρίνεται σχεδόν ολοκληρωτικά μέσω μεταβολισμού.

Η έκκριση των μεταβολιτών είναι διαφασική, αρχικά ως αποτέλεσμα ενός μεταβολισμού πρώτου βαθμού και στη συνέχεια ελεγχόμενη από τη συστηματική απέκκριση της παροξετίνης. Ο χρόνος ημιζωής απέκκρισης είναι μεταβλητός, αλλά γενικά είναι περίπου μία ημέρα.

Ειδικοί Πληθυσμοί Ασθενών

Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και Μειωμένη Νεφρική/Ηπατική Λειτουργία

Αυξημένες συγκεντρώσεις παροξετίνης πλάσματος παρατηρούνται σε ηλικιωμένα άτομα και σε εκείνα τα άτομα με σοβαρή μειωμένη νεφρική λειτουργία ή σε εκείνα με μειωμένη ηπατική λειτουργία, 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, περιλαμβανομένων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, στους αρουραίους ανιχνεύθηκε φωσφολιπίδωση. Φωσφολιπίδωση δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες πρωτεύοντων διάρκειας μέχρι ενός έτους σε δόσεις οι οποίες ήταν έξι 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 ογκογενετικό αποτέλεσμα.

Γονοτοξικότητα: Δεν παρατηρήθηκε γονοτοξικότητα σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών. Μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η παροξετίνη επηρεάζει τη γονιμότητα των αρρένων και των θηλέων μειώνοντας το δείκτη γονιμότητας και το βαθμό κύησης. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένη θνησιμότητα και καθυστερημένη οστεοποίηση. Οι τελευταίες επιδράσεις ήταν πιθανό σχετικές με τη μητρική τοξικότητα και δεν θεωρούνται άμεση επίδραση στο έμβρυο/νεογνό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Διβασικό διϋδρικό φωσφορικό ασβέστιο (E341)
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο (Τύπος Α)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b).

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη (E464)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Πολυσορβικό 80 (E433)
Τιτανίου διοξείδιο (E171).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες ασφαλείας για παιδιά από αδιαφανές πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με επένδυση φύλλου αλουμίνιου, πλαστικοποιημένο με χαρτί. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν πλαστικοί περιέκτες (φιάλες) από πολυπροπυλένιο με πάμα πολυαιθυλενίου.

Συσκευασίες: 50 x 1 δισκίο ή 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 και 500 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14178

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 8 Μαΐου 1993
Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 16 Δεκεμβρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11 Δεκεμβρίου 2019