

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SEROXAT 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
SEROXAT 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg ή 30 mg παροξετίνης (ως παροξετίνη υδροχλωρική ημιυδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Δισκίο 20 mg:

Λευκά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, σχήματος οβάλ, αμφίκυρτα δισκία που αναγράφουν το "SEROXAT 20" στη μία πλευρά και έχουν διαχωριστική γραμμή από την άλλη.

Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις αν χρειασθεί.

Δισκίο 30 mg:

Κυανά, σχήματος οβάλ, αμφίκυρτα δισκία που αναγράφουν το "SEROXAT 30" στη μία πλευρά και έχουν διαχωριστική γραμμή από την άλλη. Η διαχωριστική γραμμή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση για ευκολία στην κατάποση και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία:

- Του Μείζονος Καταθλιπτικού Επεισοδίου
- Της Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής
- Της Διαταραχής Πανικού με και χωρίς αγοραφοβία
- Της Κοινωνικής Αγχώδους Διαταραχής/Κοινωνικής φοβίας
- Της Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής
- Της Διαταραχής Μετατραυματικού Στρες

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

*Μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο*

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg ημερησίως. Γενικά, η βελτίωση των ασθενών 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 επανεξετάζεται και να προσαρμόζεται, εάν είναι απαραίτητο, εντός 3 έως 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια όπως κρίνεται κλινικά σκόπιμο. Σε μερικούς ασθενείς, με ανεπαρκή ανταπόκριση στα 20 mg, η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά έως το μέγιστο των 50 mg την ημέρα σε βήματα των 10 mg ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

Ασθενείς με κατάθλιψη θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για επαρκές χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών, ώστε να εξασφαλίζεται ότι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων.

#### *Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ)*

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg ημερησίως. Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν με 20 mg/ημέρα και η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά σε βήματα των 10 mg έως τη συνιστώμενη δόση. Εάν μετά από μερικές εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση δεν παρατηρηθεί ανεπαρκής ανταπόκριση, μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη σταδιακή αύξηση της δόσης τους έως το μέγιστο των 60 mg/ημέρα.

Οι ασθενείς με ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για επαρκές χρονικό διάστημα, ώστε να εξασφαλίζεται ότι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων. Αυτή η περίοδος μπορεί να είναι αρκετοί μήνες ή ακόμα περισσότερο (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### *Διαταραχή πανικού*

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg ημερησίως. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με 10 mg/ημέρα και η δόση να αυξάνεται σταδιακά σε βήματα των 10 mg ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς μέχρι τη συνιστώμενη δόση. Συνιστάται χαμηλή δόση έναρξης για την ελαχιστοποίηση της πιθανής επιδείνωσης της συμπτωματολογίας, πανικού, η οποία γενικά αναγνωρίζεται ότι εμφανίζεται νωρίς κατά τη θεραπεία της διαταραχής. Εάν μετά από μερικές εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση δεν παρατηρηθεί επαρκής ανταπόκριση, μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη σταδιακή αύξηση της δόσης τους έως το μέγιστο των 60 mg/ημέρα.

Ασθενείς με διαταραχή πανικού θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για επαρκές χρονικό διάστημα, ώστε να εξασφαλίζεται ότι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων. Αυτή η περίοδος μπορεί να είναι αρκετοί μήνες ή ακόμα περισσότερο (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### *Κοινωνική αγχώδης διαταραχή/κοινωνική φοβία*

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

#### *Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή*

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg ημερησίως. Εάν μετά από μερικές εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση δεν παρατηρηθεί επαρκής ανταπόκριση, μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη σταδιακή αύξηση της δόσης τους σε βήματα των 10 mg έως το

μέγιστο των 50 mg/ημέρα. Η μακροχρόνια χρήση θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### *Διαταραχή μετατραυματικού στρες*

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

#### *Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της παροξετίνης*

Απότομη διακοπή θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Το σχήμα της φάσης μείωσης που χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές δοκιμές περιλάμβανε μείωση της ημερήσιας δόσης κατά 10 mg σε εβδομαδιαία διαστήματα. Εάν εμφανιστούν μη ανεκτά συμπτώματα μετά την μείωση της δόσης ή κατά τη διακοπή της θεραπείας, μπορεί να εξεταστεί η επανάληψη της προηγούμενης συνταγογραφηθείσας δόσης. Στη συνέχεια, ο γιατρός μπορεί να συνεχίσει να μειώνει τη δόση, αλλά με πιο σταδιακό ρυθμό.

#### *Παιδιά και έφηβοι (7-17 ετών)*

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

#### *Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 7 ετών*

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

#### *Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Αυξημένες συγκεντρώσεις της παροξετίνης στο πλάσμα εμφανίζονται 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.

#### *Νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία*

Αυξημένες συγκεντρώσεις της παροξετίνης στο πλάσμα εμφανίζονται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) ή σε εκείνους με ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, 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**

Υπερευαίσθησία 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 περιστάσεις, η λινεζολίδα (αντιβιοτικό που είναι αναστρέψιμος μη εκλεκτικός MAOI) μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με παροξετίνη με την προϋπόθεση ότι υπάρχουν τα μέσα για τη στενή παρακολούθηση των συμπτωμάτων του συνδρόμου σεροτονίνης και την 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, λινεζολίδα, χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο (μπλε του μεθυλενίου, ένας προεγχειρητικός απεικονιστικός παράγων, ο οποίος είναι ένας αναστρέψιμος μη εκλεκτικός MAOI)).

Θα πρέπει να μεσολαβήσει τουλάχιστον μία εβδομάδα μεταξύ της διακοπής της παροξετίνης και της έναρξης της θεραπείας με οποιοδήποτε MAOI.

Η παροξετίνη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με θειοριδαζίνη ή με πιμοζίδα (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

Η θεραπεία με παροξετίνη θα πρέπει να αρχίζει με προσοχή δύο εβδομάδες μετά τον τερματισμό 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 ότου επιτευχθεί η βέλτιστη ανταπόκριση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η παροξετίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Συμπεριφορές που σχετίζονται με αυτοκτονία (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις), και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωματική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν συχνότερα σε κλινικές δοκιμές μεταξύ παιδιών και εφήβων που λάμβαναν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με αυτά που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Εάν, βάσει κλινικής ανάγκης, παρόλα αυτά, ληφθεί απόφαση για θεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την εμφάνιση αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους σχετικά με την ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη γνωστική και συμπεριφορική ανάπτυξη.

##### Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (συμβάματα σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός εμμένει μέχρι να επέλθει σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μην εμφανιστεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας ή περισσότερο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου επέλθει τέτοια βελτίωση. Αποτελεί γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες συνταγογραφείται η παροξετίνη μπορούν επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σχετιζόμενων με αυτοκτονία συμβαμάτων. Επιπρόσθετα, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να εμφανίζουν συννοσηρότητα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Επομένως, οι ίδιες προφυλάξεις που λαμβάνονται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, θα πρέπει να λαμβάνονται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό σχετιζόμενων με αυτοκτονία συμβαμάτων, 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 αυτοκτονίας, και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με τα αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς κάτω των 25 ετών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Στενή επίβλεψη των ασθενών και ιδιαίτερος εκείνων σε υψηλό κίνδυνο θα πρέπει να συνοδεύει τη φαρμακευτική θεραπεία, ιδιαίτερος την πρώιμη θεραπεία και μετά από αλλαγές της δόσης. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης τυχόν κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και ασυνήθιστων μεταβολών στη συμπεριφορά και να αναζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν παρουσιαστούν αυτά τα συμπτώματα.

#### Ακαθησία/ψυχοκινητική ανησυχία

Η χρήση της παροξετίνης έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία εσωτερική αίσθηση ανησυχίας και ψυχοκινητικής διέγερσης, όπως ανικανότητα του ασθενούς να καθίσει ή να σταθεί ακίνητος 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 αυτά τα 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 συμβάματα 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 απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, η θεραπεία με παροξετίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστούν τέτοια συμβάματα (που χαρακτηρίζονται από ομάδες συμπτωμάτων, όπως υπερθερμία, ακαμψία, μυόκλονος, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος με πιθανές γρήγορες διακυμάνσεις των ζωτικών σημείων, μεταβολές της διανοητικής κατάστασης, συμπεριλαμβανομένων σύγχυσης, ευερεθιστότητας, υπερβολικής διέγερσης που εξελίσσεται σε παραλήρημα 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.

#### 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 ένα SSRI μπορεί να μεταβάλλει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσολογίας της ινσουλίνης ή/και των από του στόματος υπογλυκαιμικών. Επιπροσθέτως, έχουν υπάρξει μελέτες που υποδηλώνουν ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση στα επίπεδα της γλυκόζης αίματος κατά τη συγχορήγηση της παροξετίνης και πραβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Επιληψία

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

#### Επιληπτικές κρίσεις

Συνολικά, η επίπτωση των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με παροξετίνη είναι μικρότερη από 0,1%. Το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται σε κάθε ασθενή που θα εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις.

#### Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (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 λαμβάνονται σε ασθενείς με καρδιακές καταστάσεις.

#### Παράταση του QT

Περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Η παροξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με (οικογενειακό) ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, ταυτόχρονη χρήση αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών αγωγών ή άλλων φαρμακευτικών αγωγών που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT, σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιακή νόσο, καρδιακό αποκλεισμό ή κοιλιακές αρρυθμίες, βραδυκαρδία, και υποκαλιαιμία ή υπομαγνησισαιμία (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.5).

#### 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 ταυτόχρονες φαρμακευτικές αγωγές και κίρρωση. Γενικά, η υπονατριαιμία αναστρέφεται με τη διακοπή της παροξετίνης.

#### Αιμορραγία

Έχουν υπάρξει αναφορές για δερματικές αιμορραγικές ανωμαλίες, όπως εκχυμώσεις και πορφύρα με τους SSRIs. Άλλες αιμορραγικές εκδηλώσεις π.χ. γαστρεντερική και γυναικολογική αιμορραγία έχουν επίσης αναφερθεί. Οι ηλικιωμένες ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικών συμβαμάτων που δεν σχετίζονται με έμμηνο ρήση.

Οι SSRIs/SNRIs ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τον τοκετό (βλέπε παραγράφους 4.6 και 4.8).

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν SSRIs ταυτόχρονα με από του στόματος αντιπηκτικά, φάρμακα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (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).

#### Αλληλεπίδραση με την ταμοξιφένη

Η παροξετίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις ενδοξιφένης, ενός από τους σημαντικότερους δραστικούς μεταβολίτες της ταμοξιφένης. Επομένως, η παροξετίνη, όποτε είναι δυνατόν, θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια θεραπειών με ταμοξιφένη (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας με παροξετίνη

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

Ο κίνδυνος των συμπτωμάτων απόσυρσης μπορεί να εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας και της δόσης της θεραπείας και του ρυθμού μείωσης της δόσης.

Έχουν αναφερθεί ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας, της αίσθησης ηλεκτροπληξίας και των εμβοών), 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 λίγων ημερών από τη διακοπή της θεραπείας, αλλά έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς που έχουν παραλείψει κατά λάθος 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 και περισσότερο). Για αυτόν το λόγο, συνιστάται η παροξετίνη να διακόπτεται σταδιακά σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων ή μηνών, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Έχουν υπάρξει αναφορές μακροχρόνιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, όπου τα συμπτώματα συνεχίστηκαν παρά τη διακοπή των SSRIs.

#### Νάτριο

Κάθε δισκίο παροξετίνης περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

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

#### Σεροτονινεργικά φάρμακα

Όπως και με άλλους SSRIs, η συγχορήγηση με σεροτονινεργικά φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε επίπτωση επιδράσεων που συνδέονται με την 5-HT (σύνδρομο σεροτονίνης: βλέπε παράγραφο 4.4). Συνιστάται προσοχή και απαιτείται στενότερη κλινική παρακολούθηση όταν σεροτονινεργικά φάρμακα (όπως L-τροπτοφάνη, τριπτάνες, τραμαδόλη, λινεζολίδη, χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο (μπλε του μεθυλενίου), SSRIs, λίθιο, πεθιδίνη, βουπρενορφίνη 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 χρήση παροξετίνης και MAOIs αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου συνδρόμου σεροτονίνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Πιμοζίδη

Αυξημένα επίπεδα πιμοζίδης κατά μέσο όρο 2,5 φορές έχουν αποδειχθεί σε μία μελέτη εφάπαξ χαμηλής δόσης πιμοζίδης (2 mg) όταν συγχορηγήθηκε 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 παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση πιμοζίδης και παροξετίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT



Ο κίνδυνος παράτασης του QTc και/ή των κοιλιακών αρρυθμιών (π.χ. TdP) μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων που παρατείνουν το διάστημα QTc (π.χ. ορισμένα αντιψυχωσικά) (βλέπε παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χρήση θειοριδαζίνης και παροξετίνης αντενδείκνυται, επειδή, όπως και με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν το ηπατικό ένζυμο CYP450 2D6, η παροξετίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα θειοριδαζίνης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT (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 μεταβολίζουν το φάρμακο.

Όταν η παροξετίνη πρόκειται να συγχωρηθεί με έναν γνωστό αναστολέα των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης δόσεων παροξετίνης στο κατώτερο όριο του εύρους.

Δεν θεωρείται απαραίτητη η αρχική προσαρμογή της δοσολογίας όταν το φάρμακο πρόκειται να συγχωρηθεί με γνωστούς επαγωγείς των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη) ή με φουοσμπρεναβίρη/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 SSRIs μπορεί να μειώσουν τη δραστικότητα της χολινεστεράσης στο πλάσμα με αποτέλεσμα την παράταση της δράσης του νευρομυϊκού αποκλεισμού του μιβακουρίου και του σουξαμεθονίου.

#### Φουοσμπρεναβίρη/ριτοναβίρη

Συγχωρήγηση φουοσμπρεναβίρης/ριτοναβίρης 700/100 mg δύο φορές ημερησίως με παροξετίνη 20 mg ημερησίως σε υγιείς εθελοντές για 10 ημέρες μείωσε σημαντικά τα επίπεδα παροξετίνης στο πλάσμα κατά περίπου 55%. Τα επίπεδα φουοσμπρεναβίρης/ριτοναβίρης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της συγχωρήγησης με παροξετίνη ήταν παρόμοια με τις τιμές αναφοράς άλλων μελετών, ενδεικτικό ότι η παροξετίνη δεν είχε σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό της φουοσμπρεναβίρης/ριτοναβίρης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις από τη μακροχρόνια συγχωρήγηση παροξετίνης και φουοσμπρεναβίρης/ριτοναβίρης που υπερβαίνει τις 10 ημέρες.

#### Προκυκλιδίνη

Η καθημερινή χορήγηση της παροξετίνης αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα της προκυκλιδίνης στο πλάσμα. Αν παρατηρηθούν αντιχολινεργικές επιδράσεις, η δόση της προκυκλιδίνης θα πρέπει να μειωθεί.

#### Αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, βαλπροϊκό νάτριο

Ταυτόχρονη χορήγηση δε φαίνεται να έχει καμία επίδραση στο φαρμακοκινητικό/φαρμακοδυναμικό προφίλ στους επιληπτικούς ασθενείς.

#### Ανασταλτική ισχύς της παροξετίνης επί του CYP2D6

Όπως και άλλα αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένων άλλων SSRIs, η παροξετίνη αναστέλλει το ένζυμο CYP2D6 του ηπατικού κυτοχρώματος P450. Αναστολή του

CYP2D6 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχωρηγόμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο. Αυτά περιλαμβάνουν ορισμένα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. κλομιπραμίνη, νοτριπυλίνη, και δεσιπραμίνη), νευροληπτικά φαινοθειαζίνης (π.χ. περφαιναζίνη και θειοριδαζίνη, βλέπε παράγραφο 4.3 και ενότητα «Φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT» στην παράγραφο 4.5 παραπάνω), ρισπεριδόνη, ατομοζετίνη, ορισμένα 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 ταμοξιφένης, που δείχνει 65-75% μείωση των επιπέδων στο πλάσμα μιας από τις δραστικότερες μορφές της ταμοξιφένης, δηλ της ενδοξιφένης. Μειωμένη αποτελεσματικότητα της ταμοξιφένης έχει αναφερθεί με την ταυτόχρονη χρήση ορισμένων SSRI αντικαταθλιπτικών σε ορισμένες μελέτες. Καθώς δεν μπορεί να αποκλεισθεί μειωμένη επίδραση της ταμοξιφένης, η συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (συμπεριλαμβανομένης της παροξετίνης) θα πρέπει, όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αλκοόλη

Όπως και με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται 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 χρήση παροξετίνης με από του στόματος αντιπηκτικά μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αντιπηκτική δραστηριότητα και κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η παροξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία 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 χρήση 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 που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. άτυπα αντιψυχωσικά, όπως η κλοζαπίνη, οι φαινοθειαζίνες, τα περισσότερα TCAs, το 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

Έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση μεταξύ παροξετίνης και πραβαστατίνης σε μελέτες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η συγχωρήγηση 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 προσαρμογή της δοσολογίας των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων και/ή της ινσουλίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών, ιδιαίτερα καρδιαγγειακών (π.χ. ελλείματα του κοιλιακού και του κοιλιακού διαφράγματος), που σχετίζονται με την χρήση της παροξετίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος γέννησης βρέφους με καρδιαγγειακή ανωμαλία μετά από έκθεση της μητέρας σε παροξετίνη είναι μικρότερος από 2/100 συγκριτικά με ένα αναμενόμενο ποσοστό για τέτοιες ανωμαλίες περίπου 1/100 στον γενικό πληθυσμό .

Η παροξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον όταν ενδείκνυται αυστηρά. Ο θεράπων ιατρός θα χρειασθεί να σταθμίσει την επιλογή εναλλακτικών θεραπειών σε γυναίκες που είναι ή σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες. Θα πρέπει να αποφεύγεται απότομη διακοπή κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Δεδομένα παρατήρησης έδειξαν αυξημένο κίνδυνο (λιγότερο από 2 φορές) αιμορραγίας μετά τον τοκετό μετά την έκθεση σε SSRI/SNRI εντός του μήνα πριν από τη γέννηση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Τα νεογνά θα πρέπει να παρακολουθούνται εάν η χρήση της παροξετίνης από τη μητέρα συνεχίζεται 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, επιληπτικές κρίσεις, αστάθεια θερμοκρασίας, δυσκολία σίτισης, έμετος, υπογλυκαιμία, υπέρταση, υποτονία, αύξηση ανταντακλαστικών, τρόμος, νευρική ευερεθιστότητα, λήθαργος, συνεχές κλάμα, υπνηλία και δυσκολία στον ύπνο. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται είτε σε σεροτονινεργικές επιδράσεις είτε σε συμπτώματα απόσυρσης. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι επιπλοκές αρχίζουν αμέσως ή σύντομα (<24 ώρες) μετά τον τοκετό.

Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν υποδηλώσει ότι η χρήση SSRIs κατά την κύηση, ιδιαίτερα σε προχωρημένη κύηση, μπορεί να έχει αυξημένο κίνδυνο επίμονης πνευμονικής υπέρτασης στο νεογνό (PPHN). Ο κίνδυνος που παρατηρήθηκε ήταν περίπου πέντε περιπτώσεις ανά 1000 κυήσεις. Στον γενικό πληθυσμό εμφανίζονται μία έως δύο περιπτώσεις PPHN ανά 1000 κυήσεις.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, αλλά δεν υπέδειξαν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

##### Θηλασμός

Μικρές ποσότητες παροξετίνης απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Σε δημοσιευμένες μελέτες, οι συγκεντρώσεις ορού σε βρέφη που θήλαζαν ήταν μη ανιχνεύσιμες (<2 νανογραμμάρια/ml) ή πολύ χαμηλές (<4 νανογραμμάρια/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 σε ζώα έχουν δείξει ότι η παροξετίνη μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεδομένα *in vitro* με ανθρώπινο υλικό μπορεί να υποδηλώνουν κάποια επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος, ωστόσο, αναφορές περιστατικών από ανθρώπους με ορισμένους SSRIs (συμπεριλαμβανομένης της παροξετίνης) έχουν δείξει ότι η επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμη.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν παρατηρηθεί επιπτώσεις στην ανθρώπινη γονιμότητα.

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

Η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι η θεραπεία με παροξετίνη δε συσχετίζεται με διαταραχή της γνωστικής ή ψυχοκινητικής λειτουργίας. Ωστόσο, όπως με όλα τα ψυχοδραστικά φάρμακα, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την ικανότητά τους να οδηγούν αυτοκίνητο και να χειρίζονται μηχανήματα.

Αν και η παροξετίνη δεν αυξάνει τις νοητικές και κινητικές διαταραχές 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 μειωθούν σε ένταση και συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας και γενικά δεν οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου 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 ( $<1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

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

Πολύ σπάνιες: θρομβοπενία.

##### 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: αυξήσεις των επιπέδων χοληστερόλης, μειωμένη 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, διέγερση, μη φυσιολογικά όνειρα (συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών).
Όχι συχνές:	σύγχυση, ψευδαισθήσεις.
Σπάνιες:	μανιακές αντιδράσεις, άγχος, αποπροσωποποίηση, κρίσεις πανικού, ακαθυσία (βλέπε παράγραφο 4.4).
Μη γνωστές:	αυτοκτονικός ιδεασμός, αυτοκτονική συμπεριφορά, επιθετικότητα βρουξισμός.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παροξετίνη ή νωρίς μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περιπτώσεις επιθετικότητας παρατηρήθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Τα συμπτώματα αυτά μπορεί επίσης να οφείλονται στην υποκείμενη νόσο.

#### Διαταραχές νευρικού συστήματος

Συχνές:	ζάλη, τρόμος, κεφαλαγία, διαταραχή συγκέντρωσης.
Όχι συχνές:	εξωπυραμιδικές διαταραχές.
Σπάνιες:	σπασμοί, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS).
Πολύ σπάνιες:	σύνδρομο σεροτονίνης (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται διέγερση, σύγχυση, εφίδρωση, ψευδαισθήσεις, υπεραντακλαστικότητα, μυόκλονος, ρίγος, ταχυκαρδία και τρόμος).

Έχουν ληφθεί αναφορές εξωπυραμιδικής διαταραχής, συμπεριλαμβανομένης της στοματο-προσωπικής δυστονίας, σε ασθενείς μερικές φορές με υποκείμενες κινητικές διαταραχές ή που χρησιμοποιούσαν νευροληπτική φαρμακευτική αγωγή.

#### Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές:	θάμβος οράσεως.
Όχι συχνές:	μυδρίαση (βλέπε παράγραφο 4.4).
Πολύ σπάνιες:	οξύ γλαύκωμα.

#### Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Μη γνωστές: εμβοές.

#### Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές:	φλεβοκομβική ταχυκαρδία.
Σπάνιες:	βραδυκαρδία.

#### Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: παροδικές αυξήσεις ή μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, ορθοστατική υπόταση.

Παροδικές αυξήσεις ή μειώσεις της αρτηριακής πίεσης έχουν αναφερθεί μετά από τη 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:	γαστρεντερική αιμορραγία.

Μη γνωστές: μικροσκοπική κολίτις.

#### Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

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

Έχει αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Έχουν επίσης ληφθεί πολύ σπάνια αναφορές ηπατικών συμβαμάτων (όπως ηπατίτιδα, που μερικές φορές συνδέεται με ίκτερο και/ή ηπατική ανεπάρκεια) μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η διακοπή της παροξετίνης θα πρέπει να εξετάζεται εάν υπάρχει παρατεταμένη αύξηση των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας.

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: εφίδρωση.

Όχι συχνές: δερματικά εξανθήματα, κνησμός.

Πολύ σπάνιες: σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson και 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 ρύσης (συμπεριλαμβανομένων μηνόρραγίας, μητρορραγίας, αμηνόρροιας, καθυστερημένης εμμήνου ρύσης και ακανόνιστης εμμήνου ρύσης).

Πολύ σπάνιες: πριαπισμός.

Μη γνωστές: αιμορραγία μετά τον τοκετό.

Για τη θεραπευτική κατηγορία των SSRIs/SNRIs έχει αναφερθεί αιμορραγία μετά τον τοκετό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

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

Σπάνιες: αρθραλγία, μυαλγία

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

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: εξασθένηση, αύξηση σωματικού βάρους.

Πολύ σπάνιες: περιφερικό οίδημα.

#### Συμπτώματα απόσυρσης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της θεραπείας με παροξετίνη

Συχνά: ζάλη, αισθητικές διαταραχές, διαταραχές του ύπνου, άγχος, κεφαλαλγία. Όχι συχνά: διέγερση, ναυτία, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, συναισθηματική αστάθεια, οπτική διαταραχή, αίσθημα παλμών, διάρροια, ευερεθιστότητα.

Η διακοπή της παροξετίνης (ειδικά όταν είναι απότομη) συνήθως οδηγεί σε συμπτώματα απόσυρσης. Έχουν αναφερθεί ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας, της αίσθησης ηλεκτροπληξίας και των

εμβόων), 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 συμβάματα είναι ήπια έως μέτρια και αυτοπεριορίζονται, ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή να παραταθούν. Επομένως, συνιστάται να γίνεται σταδιακή διακοπή με μείωση της δόσης όταν δεν απαιτείται πλέον θεραπεία με παροξετίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Ανεπιθύμητα συμβάματα από τις παιδιατρικές κλινικές δοκιμές

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα παρατηρήθηκαν:

Αυξημένες συμπεριφορές που σχετίζονται με αυτοκτονία (συμπεριλαμβανομένων των αποπειρών αυτοκτονίας και των αυτοκτονικών σκέψεων), συμπεριφορές αυτοτραυματισμού και αυξημένη εχθρότητα. Οι αυτοκτονικές σκέψεις και οι απόπειρες αυτοκτονίας παρατηρήθηκαν κυρίως σε κλινικές δοκιμές σε εφήβους με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή. Η αυξημένη εχθρότητα εμφανίστηκε ιδιαίτερα σε παιδιά με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, και ιδιαίτερα σε νεαρά παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών.

Επιπρόσθετα συμβάματα που παρατηρήθηκαν είναι: μειωμένη όρεξη, τρόμος, εφίδρωση, υπερκινησία, διέγερση, συναισθηματική αστάθεια (συμπεριλαμβανομένου του κλάματος και των διακυμάνσεων της διάθεσης), ανεπιθύμητα συμβάματα σχετιζόμενα με αιμορραγία, κυρίως στο δέρμα και τους βλεννογόνους.

Συμβάματα που παρατηρήθηκαν μετά τη διακοπή/σταδιακή μείωση της παροξετίνης είναι: συναισθηματική αστάθεια (συμπεριλαμβανομένου του κλάματος, των διακυμάνσεων της διάθεσης, του αυτοτραυματισμού, των αυτοκτονικών σκέψεων και των 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 τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, τηλ: +30 213 2040380/337, Φαξ: +30 210 6549685, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα και Σημεία

Είναι εμφανές ένα ευρύ περιθώριο ασφάλειας από διαθέσιμες πληροφορίες 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 πυρετός και ακούσιες μυϊκές συσπάσεις. Γενικά, οι ασθενείς έχουν ανακάμψει χωρίς σοβαρές συνέπειες, ακόμα και όταν ελήφθησαν δόσεις έως και 2000 mg. Συμβάματα, 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.

#### Θεραπεία

Δεν είναι γνωστό συγκεκριμένο αντίδοτο.

Η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει όλα εκείνα τα γενικά μέτρα που εφαρμόζονται στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με οποιοδήποτε αντικαταθλιπτικό. Μπορεί να εξετασθεί 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 υποστηρικτική 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 πρόσληψης σεροτονίνης, κωδικός ATC: N06A B05

#### Μηχανισμός Δράσης

Η παροξετίνη είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της πρόσληψης της 5-υδροxyτρυπταμίνης (5-HT, σεροτονίνη) και η αντικαταθλιπτική της δράση και αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ΨΔ, της Κοινωνικής Αγχώδους Διαταραχής/Κοινωνικής Φοβίας, της Γενικής 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 σχετίζεται 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 με τους άλφα1, άλφα2 και βήτα αδρενεργικούς υποδοχείς, τους υποδοχείς της ντοπαμίνης (D2), τους ομοιάζοντες με τους υποδοχείς της 5-HT1, τους υποδοχείς της 5-HT2 και της ισταμίνης. (H1). Αυτή η έλλειψη αλληλεπίδρασης με τους μετασυναπτικούς υποδοχείς *in vitro* τεκμηριώνεται από *in vivo* μελέτες, οι οποίες καταδεικνύουν έλλειψη κατασταλτικών και υποτασικών ιδιοτήτων του ΚΝΣ.

#### Φαρμακοδυναμικές Επιδράσεις

Η παροξετίνη δεν επηρεάζει τη ψυχοκινητική λειτουργία και δεν ενισχύει τις κατασταλτικές επιδράσεις της αιθανόλης.

Όπως και με άλλους εκλεκτικούς αναστολείς της πρόσληψης της 5-HT, η παροξετίνη προκαλεί συμπτώματα υπερβολικής 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 είναι καλά ανεκτή από το καρδιαγγειακό σύστημα. Η παροξετίνη δεν προκαλεί κλινικά σημαντικές μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό και στο ΗΚΓ μετά τη χορήγησή της σε υγιή άτομα.

Μελέτες καταδεικνύουν ότι, σε αντίθεση με τα αντικαταθλιπτικά, τα οποία αναστέλλουν την πρόσληψη της νοραδρεναλίνης, η παροξετίνη έχει πολύ μειωμένη τάση να αναστέλλει τις αντιυπερτασικές επιδράσεις της γουανεθιδίνης.

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

Υπάρχουν επίσης μερικές ενδείξεις ότι η παροξετίνη μπορεί να έχει θεραπευτική αξία σε ασθενείς, οι οποίοι απέτυχαν να ανταποκριθούν στην καθιερωμένη θεραπεία.

Η πρωινή δοσολογία της παροξετίνης δεν έχει κάποια επιβλαβή επίδραση ούτε στην ποιότητα ούτε στη διάρκεια του ύπνου. Επιπλέον, οι ασθενείς είναι πιθανό 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 υψηλότερη συχνότητα αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 18-24 ετών) που έλαβαν θεραπεία με παροξετίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (2,19% έναντι 0,92%). Σε ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας, δεν παρατηρήθηκε τέτοια αύξηση. Σε ενήλικες με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (όλες οι ηλικίες), υπήρξε αύξηση της συχνότητας αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παροξετίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (0,32% έναντι 0,05%). Όλες οι περιπτώσεις ήταν απόπειρες αυτοκτονίας. Ωστόσο, η πλειονότητα αυτών των αποπειρών για την παροξετίνη (8 από τις 11) ήταν σε νεαρούς ενήλικες (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Ανταπόκριση στη δόση

Σε μελέτες σταθερής δόσης, υπάρχει μία επίπεδη καμπύλη ανταπόκρισης στη δόση, η οποία δεν παρέχει καμία ένδειξη πλεονεκτήματος ως προς την αποτελεσματικότητα για τη χρήση υψηλότερων από τις συνιστώμενες δόσεις. Ωστόσο, υπάρχουν μερικά κλινικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επωφελής σε 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 λάμβαναν παροξετίνη (20-40 mg ημερησίως) υποτροπίασαν, έναντι 28% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

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

#### Ανεπιθύμητα Συμβάματα από Παιδιατρικές Κλινικές Δοκιμές

Σε βραχυπρόθεσμες (έως 10-12 εβδομάδες) κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παροξετίνη σε συχνότητα τουλάχιστον 2% των ασθενών και εμφανίσθηκαν 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. Οι αυτοκτονικές σκέψεις και οι απόπειρες αυτοκτονίας παρατηρήθηκαν κυρίως σε κλινικές δοκιμές σε εφήβους με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή. Η αυξημένη εχθρότητα εμφανίσθηκε ιδιαίτερα σε παιδιά με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, και ιδιαίτερα σε νεαρότερα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών. Επιπρόσθετα συμβάματα που παρατηρήθηκαν συχνότερα με την παροξετίνη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν: μειωμένη όρεξη, τρόμος, εφίδρωση, υπερκινησία, διέγερση, συναισθηματική αστάθεια (συμπεριλαμβανομένου του κλάματος και των διακυμάνσεων 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 συνέβησαν σε ποσοστό τουλάχιστον διπλάσιο από αυτό του εικονικού φαρμάκου ήταν: συναισθηματική αστάθεια (συμπεριλαμβανομένου του κλάματος, των διακυμάνσεων της διάθεσης, του αυτοτραυματισμού, των αυτοκτονικών σκέψεων και των αποπειρών αυτοκτονίας), νευρικότητα, ζάλη, ναυτία και κοιλιακό άλγος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε πέντε μελέτες παράλληλων ομάδων με διάρκεια θεραπείας οκτώ εβδομάδες έως οκτώ μήνες, ανεπιθύμητα συμβάματα σχετιζόμενα με αιμορραγία, κυρίως στο δέρμα και τους βλεννογόνους, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παροξετίνη σε συχνότητα 1,74% συγκριτικά με 0,74% που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 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 απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Μερικός κορεσμός του μεταβολισμού πρώτης διόδου και μειωμένη κάθαρση πλάσματος συμβαίνει καθώς αυξάνεται η επιβάρυνση του σώματος με υψηλότερες εφάπαξ δόσεις ή σε πολλαπλές

δοσολογίες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα δυσανάλογες αυξήσεις των συγκεντρώσεων της 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 σταθεροποιημένης κατάστασης επιτυγχάνονται 7 με 14 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με σκευάσματα άμεσης ή ελεγχόμενης αποδέσμευσης και η φαρμακοκινητική δεν φαίνεται να μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας.

#### Κατανομή

Η παροξετίνη κατανέμεται εκτενώς στους ιστούς και οι φαρμακοκινητικοί υπολογισμοί καταδεικνύουν 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 της παροξετίνης στο πλάσμα και του κλινικού αποτελέσματος (ανεπιθύμητες ενέργειες και αποτελεσματικότητα).

#### Βιομετασχηματισμός

Οι κύριοι μεταβολίτες της παροξετίνης είναι πολικά και συζευγμένα προϊόντα οξείδωσης και μεθυλίωσης, τα οποία απομακρύνονται εύκολα. Λόγω της σχετικής έλλειψης φαρμακολογικής δράσης, είναι πολύ απίθανο να συνεισφέρουν στις θεραπευτικές επιδράσεις της παροξετίνης.

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

#### Αποβολή

Η απέκκριση στα ούρα της αμετάβλητης παροξετίνης 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, πιθανώς μέσω της χολής, από το οποίο η αμετάβλητη παροξετίνη αντιπροσωπεύει λιγότερο του 1% της δόσης. Επομένως, η παροξετίνη αποβάλλεται σχεδόν ολοκληρωτικά μέσω μεταβολισμού.

Η απέκκριση των μεταβολιτών είναι διφασική, αρχικά ως αποτέλεσμα 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.

#### Ειδικό Πληθυσμοί Ασθενών

##### *Ηλικιωμένος Πληθυσμός και Ασθενείς με Νεφρική/Ηπατική Δυσλειτουργία*

Αυξημένες συγκεντρώσεις παροξετίνης στο πλάσμα παρουσιάζονται 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. Η φωσφολιπίδωση δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες πρωτεύοντων διάρκειας μέχρι ενός έτους σε δόσεις που ήταν έξι φορές υψηλότερες από το συνιστώμενο εύρος των κλινικών δόσεων.

Καρκινογένεση: Σε μελέτες δύο ετών που διεξήχθησαν σε ποντίκια και αρουραίους, η παροξετίνη δεν είχε ογκογόνο δράση.

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

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η παροξετίνη επηρεάζει την ανδρική και γυναικεία γονιμότητα μειώνοντας τον δείκτη γονιμότητας και το ποσοστό κύησης. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένη θνησιμότητα των νεογνών και καθυστερημένη οστεοποίηση. Οι τελευταίες επιδράσεις σχετίζονταν πιθανώς με μητρική τοξικότητα και δε θεωρούνται άμεση επίδραση στο έμβρυο/νεογνό.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Δισκίο 20 mg

*Πυρήνας δισκίου:* όξινο φωσφορικό ασβέστιο διϋδρικό (E341), νατριούχο γλυκολικό άμυλο (Τύπος A), στεατικό μαγνήσιο (E470b)

*Επικάλυψη δισκίου:* υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, πολυσορβικό 80 (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171)

#### Δισκίο 30 mg:

*Πυρήνας δισκίου:* όξινο φωσφορικό ασβέστιο διϋδρικό (E341), νατριούχο γλυκολικό άμυλο (Τύπος A), στεατικό μαγνήσιο (E470b)

*Επικάλυψη δισκίου:* υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, πολυσορβικό 80 (E433), διοξείδιο του τιτανίου (E171), ινδικό καρμίνιο (E132)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προφυλάσσεται από το φως.

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

##### Δισκίο 20 mg:

Συσκευασία blister ανθεκτική στο άνοιγμα από παιδιά που αποτελείται από αδιαφανές πολυβινιλοχλωρίδιο (PVC) με φύλλο αλουμινίου με επάλληλες στρώσεις από χαρτί. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν πλαστικοί περιέκτες (φιάλες) από πολυπροπυλένιο με πώμα πολυαιθυλενίου.

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

##### Δισκίο 30 mg:

Συσκευασία blister ανθεκτική στο άνοιγμα από παιδιά που αποτελείται από αδιαφανές πολυβινιλοχλωρίδιο (PVC) με φύλλο αλουμινίου με επάλληλες στρώσεις από χαρτί. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν πλαστικοί περιέκτες (φιάλες) από πολυπροπυλένιο με πώμα πολυαιθυλενίου.

Μεγέθη συσκευασίας: 28, 30 56 και 60 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Λ. Κηφισίας 266  
152 32 Χαλάνδρι  
Αθήνα

Τηλ: 210 6882100

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κωδικός προϊόντος

Δισκία 20mg: 2017401

Δισκία 30mg: 2017402

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Απριλίου 1992  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιουλίου 2011

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Πηγή: ΕΟΦ

SEROXAT - οδηγίες, από THERAPIA.GR