

# SOLBEN®

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SOLBEN 10mg, δισκία  
SOLBEN 20mg, δισκία  
SOLBEN 30mg, δισκία  
SOLBEN 40mg, δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

SOLBEN 10mg: κάθε δισκίο περιέχει 10mg παροξετίνη (ως υδροχλωρική άνυδρη παροξετίνη).

SOLBEN 20mg: κάθε δισκίο περιέχει 20mg παροξετίνη (ως υδροχλωρική άνυδρη παροξετίνη).

SOLBEN 30mg: κάθε δισκίο περιέχει 30mg παροξετίνη (ως υδροχλωρική άνυδρη παροξετίνη).

SOLBEN 40mg: κάθε δισκίο περιέχει 40mg παροξετίνη (ως υδροχλωρική άνυδρη παροξετίνη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

10mg: υπόλευκο, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο που φέρει την ένδειξη 10 στη μία πλευρά.

20mg: υπόλευκο, στρογγυλό δισκίο με επίπεδη επιφάνεια και λοξές γωνίες στις περιφέρειες, καθώς και χαραγή, που φέρει την ένδειξη 20 στη μία πλευρά. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις.

30mg: υπόλευκο, στρογγυλό δισκίο με επίπεδη επιφάνεια και λοξές γωνίες στις περιφέρειες, καθώς και χαραγή. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις.

40mg: υπόλευκο, σε σχήμα καψακίου δισκίο με χαραγή. Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των:

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

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

## Δοσολογία

### **ΜΕΙΖΟΝ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ**

Η συνιστώμενη δόση είναι 20mg ημερησίως.

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

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

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

### **ΙΔΕΟΛΗΠΤΙΚΗ ΨΥΧΑΝΑΓΚΑΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ**

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

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

### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΑΝΙΚΟΥ**

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

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

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

Η συνιστώμενη δόση είναι 20mg 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 10mg έως μια μέγιστη 50mg/ημέρα. Η μακροχρόνια λήψη θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά (βλ. παράγραφο 5.1).

## ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Η συνιστώμενη δόση είναι 20mg 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 10mg έως μια μέγιστη 50mg/ημέρα. Η μακροχρόνια λήψη θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά (βλ. παράγραφο 5.1).

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ

Η συνιστώμενη δόση είναι 20mg 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 10mg έως μια μέγιστη 50mg/ημερησίως. Η μακροχρόνια λήψη θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά (βλ. παράγραφο 5.1).

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΕΡΗΣΗΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΕΤΙΝΗΣ

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

### Ειδικοί πληθυσμοί:

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### - Παιδιά και έφηβοι (7-17 ετών)

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

##### - Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 7 ετών

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

##### - Ηλικιωμένοι

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

##### - Νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία

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

#### Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται η παροξετίνη να χορηγείται άπαξ ημερησίως το πρωί μαζί με ένα γεύμα. Προκειμένου να αποφευχθεί δυσάρεστη τοπική αίσθηση (όπως πικρή γεύση, κάψιμο στο λαιμό, ερεθιστικός βήχας ή αίσθημα τσουξίματος), το δισκίο δεν πρέπει να πιπιλίζεται, να μασιέται ή να κρατιέται στο στόμα αλλά θα πρέπει αμέσως να καταποθεί ολόκληρο με άφθονο νερό (τουλάχιστον 1 ποτήρι 150 ml). Από του στόματος χρήση.

### 4.3. Αντενδείξεις

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

Η παροξετίνη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs).

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, λινεζολίδη (ένα αντιβιοτικό το οποίο είναι αναστρέψιμος μη-εκλεκτικός MAOI) μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με παροξετίνη, υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει η υποδομή για στενή παρακολούθηση των συμπτωμάτων του συνδρόμου της σεροτονίνης και παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.5)

Η θεραπεία με παροξετίνη μπορεί να ξεκινήσει:

- 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή ενός μη αναστρέψιμου MAOI, ή
- τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη διακοπή ενός αναστρέψιμου MAOI (π.χ. μοκλοβεμίδη, λινεζολίδη, χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο (κυανό του μεθυλενίου: ένας προεγχειρητικός απεικονιστικός παράγοντας ο οποίος είναι αναστρέψιμος μη-εκλεκτικός MAOI))

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

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

Η παροξετίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πιμοζίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση

Η έναρξη της θεραπείας με παροξετίνη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο MAOI ή 24 ώρες μετά τον τερματισμό της θεραπείας με έναν αναστρέψιμο MAOI. Η δοσολογία της παροξετίνης θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά ως την επίτευξη της βέλτιστης ανταπόκρισης (βλ. παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.5).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η παροξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Σε κλινικές δοκιμές, συμπεριφορές σχετιζόμενες με αυτοκτονία (απόπειρες αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις), και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός) παρατηρήθηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους που ελάμβαναν αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με αυτά που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Βασιζόμενοι στην κλινική ανάγκη, μπορεί να παρθεί απόφαση για θεραπεία, αλλά ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για εμφάνιση

αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους σχετικά με την ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη.

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

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

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις, για τις οποίες συνταγογραφείται η παροξετίνη, μπορεί επίσης να συνδέονται με έναν αυξημένο κίνδυνο συμβάντων συνδεόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Για το λόγο αυτό, 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 συμβάντων συνδεόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν ένα σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού πριν την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών, και γι' αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μία μετά-ανάλυση κλινικών δοκιμών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Στενή παρακολούθηση των ασθενών, κυρίως εκείνων σε υψηλό κίνδυνο, πρέπει να συνοδεύει την θεραπεία, ιδιαίτερα στην αρχή της και στις αλλαγές δόσης. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης οποιασδήποτε κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και ασυνήθιστων αλλαγών στην συμπεριφορά και για την αναζήτηση ιατρικής συμβουλής άμεσα με την ύπαρξη τέτοιων συμπτωμάτων.

### **Ακαθισία/Ψυχοκινητική ανησυχία**

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

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

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

παροξετίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πρόδρομα σεροτονίνης (όπως η L-τρυπτοφάνη, οξιτριπτάνη) λόγω του κινδύνου σεροτονινεργικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.5).

### **Μανία**

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

### **Σεξουαλική δυσλειτουργία**

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

### **Νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία**

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

### **Διαβήτης**

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

### **Επιληψία**

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

### **Σπασμοί**

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

### **ECT**

Υπάρχει μικρή κλινική εμπειρία της ταυτόχρονης χορήγησης παροξετίνης με ECT.

### **Γλαύκωμα**

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

### **Καρδιακές καταστάσεις**

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

### **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 SSRIs. Άλλες αιμορραγικές εκδηλώσεις, π.χ. γαστρεντερική και

γυναικολογική αιμορραγία έχουν επίσης αναφερθεί. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγικά επεισόδια που δεν σχετίζονται με τον εμμηνορυσιακό κύκλο.

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

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

#### **Αλληλεπίδραση με ταμοξιφαίνη**

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

#### **Συμπτώματα στέρησης 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). Σε κλινικές δοκιμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν στο 30% των ασθενών που έλαβαν παροξετίνη συγκριτικά με το 20% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων εξ' αποστερήσεως δεν είναι η ίδια όπως όταν ένα φάρμακο είναι εθιστικό ή προκαλεί εξάρτηση.

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

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

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

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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

##### **Σεροτονινεργικά φάρμακα**

Όπως και με άλλους SSRIs, η ταυτόχρονη χορήγηση με σεροτονινεργικά φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση αποτελεσμάτων που συνδέονται με την 5-HT (σύνδρομο σεροτονίνης; βλέπε παράγραφο 4.4). Συνιστάται προσοχή και χρειάζεται στενότερη κλινική παρακολούθηση όταν σεροτονινεργικά φάρμακα, όπως L-τρυπτοφάνη, τριπτάνες, βουπρενορφίνη, τραμαδόλη και πεθιδίνη, λινεζολίδα, χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο (κυανό του μεθυλενίου), SSRIs, λίθιο και βαλσαμόχορτο - *Hypericum perforatum* – παρασκευάσματα, συνδυάζονται με την παροξετίνη. Προσοχή συνιστάται επίσης με φαιτανύλη που χρησιμοποιείται σε γενική αναισθησία ή στη θεραπεία του χρόνιου πόνου. Η ταυτόχρονη χρήση παροξετίνης και αναστολέων MAO αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου του συνδρόμου της σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.3).

### **Πιμοζίδα**

Σε μια μελέτη εφάπαξ χαμηλής δόσης πιμοζίδης (2mg), παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα πιμοζίδης έως 2,5 φορές κατά μέσο όρο, όταν συγχρηγήθηκε με 60mg παροξετίνης. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί λόγω των γνωστών CYP2D6 ανασταλτικών ιδιοτήτων της παροξετίνης. Λόγω του στενού θεραπευτικού δείκτη της πιμοζίδης και της γνωστής ικανότητάς της να επιμηκύνει το διάστημα QT, η συγχρηγήωση πιμοζίδης και παροξετίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

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

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

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

Δε θεωρείται απαραίτητη η αρχική προσαρμογή της δοσολογίας όταν το φάρμακο πρόκειται να χορηγηθεί ταυτόχρονα με γνωστούς επαγωγείς των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη) ή με φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη. Οποιαδήποτε προσαρμογή της δοσολογίας της παροξετίνης (είτε μετά την έναρξη ή μετά τη διακοπή ενός επαγωγέα ενζύμων) θα πρέπει να καθοδηγείται από το κλινικό αποτέλεσμα (ανεκτικότητα και αποτελεσματικότητα).

### **Νευρομυϊκοί αποκλειστές**

Οι SSRIs μπορεί να μειώσουν τη δραστηριότητα της χολινεστεράσης στο πλάσμα με αποτέλεσμα την παράταση της δράσης του μιβακουρίου και του σουξαμεθονίου ως προς το νευρομυϊκό αποκλεισμό.

### **Φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη**

Συγχρηγήωση φουσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης 700/100mg δύο φορές ημερησίως με παροξετίνη 20mg ημερησίως σε υγιείς εθελοντές για 10 ημέρες μείωσε σημαντικά τα επίπεδα πλάσματος της παροξετίνης κατά περίπου 55%. Τα επίπεδα πλάσματος της φουσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης κατά τη διάρκεια της συγχρηγήωσης της παροξετίνης ήταν παρόμοια με τις τιμές αναφοράς των άλλων μελετών, που δείχνουν ότι η παροξετίνη δεν είχε σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό της φουσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τις επιπτώσεις της μακροχρόνιας συγχρηγήωσης της παροξετίνης και φουσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης όταν υπερβαίνει τις 10 ημέρες.

### **Προκυκλιδίνη**

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

### **Αντιεπιληπτικά**



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

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

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

Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ αναστολέων του CYP2D6 και της ταμοξιφαίνης, που δείχνει μείωση 65-75% των επιπέδων στο πλάσμα μίας από τις πιο ενεργές μορφές της ταμοξιφαίνης, δηλ. της ενδοξιφαίνης. Μειωμένη αποτελεσματικότητα της ταμοξιφαίνης έχει αναφερθεί με ταυτόχρονη χρήση ορισμένων αντικαταθλιπτικών SSRI σε ορισμένες μελέτες. Επειδή ελάττωση της δράσης της ταμοξιφαίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί, η συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (συμπεριλαμβανομένης της παροξετίνης) θα πρέπει κατά το δυνατόν να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

### **Οινόπνευμα**

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

### **Από του στόματος αντιπηκτικά**

Μπορεί να συμβεί μια 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. Γι' αυτό, η παροξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που θεραπεύονται με από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

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

### **Πραβαστατίνη**

Μια αλληλεπίδραση μεταξύ παροξετίνης και πραβαστατίνης έχει παρατηρηθεί σε μελέτες που υποδηλώνει ότι η συγχωρήγηση παροξετίνης και πραβαστατίνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που λαμβάνουν παροξετίνη και πραβαστατίνη μπορεί να

χρειαστούν προσαρμογή της δοσολογίας των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων ή/και ινσουλίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

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

##### Κύηση

Μερικές επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς δυσπλασίες, ιδιαίτερα καρδιαγγειακές (π.χ. κοιλιακά και κοιλικά διαφραγματικά ελαττώματα), σχετιζόμενο με την χρήση της παροξετίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος. Τα δεδομένα δείχνουν ότι ο κίνδυνος ύπαρξης παιδιών με καρδιαγγειακές ανωμαλίες μετά από έκθεση της μητέρας στην παροξετίνη είναι λιγότερο από 2/100 σε σύγκριση με την αναμενόμενη τιμή για αυτές τις ανωμαλίες στο γενικό πληθυσμό, που είναι περίπου 1/100.

Η παροξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο όταν ενδείκνυται απόλυτα. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να σταθμίσει την επιλογή των εναλλακτικών θεραπειών σε γυναίκες που είναι έγκυες ή σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες. Η απότομη διακοπή πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. «Συμπτώματα στέρησης που παρατηρούνται κατά τη διακοπή της παροξετίνης», παράγραφο 4.2).

Τα νεογνά πρέπει να παρακολουθούνται εάν η χρήση της παροξετίνης από τη μητέρα συνεχίζεται σε μεταγενέστερα στάδια της κύησης, ιδιαίτερα στο τρίτο τρίμηνο.

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

Τα επιδημιολογικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η χρήση SSRIs στην εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμένουσας πνευμονικής υπέρτασης στο νεογέννητο (PPHN). Ο παρατηρηθείς κίνδυνος ήταν περίπου 5 περιπτώσεις ανά 1000 εγκυμοσύνες. Στο γενικό πληθυσμό εμφανίζονται 1 έως 2 περιπτώσεις PPHN ανά 1000 εγκυμοσύνες.

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

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

##### Θηλασμός

Μικρά ποσά παροξετίνης εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Σε δημοσιευμένες μελέτες, οι συγκεντρώσεις ορού σε βρέφη που θηλάζαν ήταν μη ανιχνεύσιμες (< 2mg/ml) ή πολύ χαμηλές (< 4mg/ml) και δεν παρατηρήθηκε κανένα σημείο επίδρασης του φαρμάκου σε αυτά τα βρέφη. Δεδομένου ότι δεν αναμένονται επιπτώσεις, ο θηλασμός μπορεί να ληφθεί υπόψη.

##### Γονιμότητα

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

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

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

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρονται παρακάτω μπορεί να ελαττωθούν σε ένταση και συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας και γενικά δεν οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

Όχι συχνές: ανώμαλη αιμορραγία, κυρίως από το δέρμα και τους βλεννογόνους (συμπεριλαμβανομένης εκχύμωσης και γυναικολογικής αιμορραγίας).

Πολύ σπάνιες: θρομβοκυττοπενία.

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

Πολύ σπάνιες: σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτοειδών αντιδράσεων και 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, ελάττωση της όρεξης.

Όχι συχνές: μεταβληθείς γλυκαιμικός έλεγχος έχει αναφερθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (βλ. 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, ανώμαλα όνειρα (συμπεριλαμβάνονται εφιάλτες).

Όχι συχνές: σύγχυση, ψευδαισθήσεις.

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

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

\* Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών σκέψεων έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με παροξετίνη ή νωρίς μετά από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Αυτά τα συμπτώματα μπορεί επίσης να οφείλονται στην υποκείμενη νόσο.

### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

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

Όχι συχνές: εξωπυραμιδικές διαταραχές.

Σπάνιες: σπασμοί, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών.

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

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

### **Οφθαλμικές διαταραχές**

Συχνές: θάμβος οράσεως.

Όχι συχνές: μυδρίαση (βλ. παράγραφο 4.4)

Πολύ σπάνιες: οξύ γλαύκωμα.

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

Συχνότητα μη γνωστή: εμβοές.

### **Καρδιακές διαταραχές**

Όχι συχνές: φλεβοκομβική ταχυκαρδία.

Σπάνιες: βραδυκαρδία.

### **Αγγειακές διαταραχές**

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

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

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

Συχνές: χασμουρητό.

### **Διαταραχές του γαστρεντερικού**

Πολύ συχνές: ναυτία.

Συχνές: δυσκοιλιότητα, διάρροια, έμετος, ξηροστομία.

Πολύ σπάνιες: αιμορραγία γαστρεντερικού.

Μη γνωστή: μικροσκοπική κολίτιδα.

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

Σπάνιες: αύξηση ηπατικών ενζύμων.

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

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

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

Συχνές: εφίδρωση.

Όχι συχνές: δερματικά εξανθήματα, κνησμός.

Πολύ σπάνιες: σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση), 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 εμμήνου ρύσεως (συμπεριλαμβανομένης μηνορραγίας, μητρορραγίας, αμηνόρροιας, καθυστερημένης και ακανόνιστης έμμηνου ρύσης).

Πολύ σπάνιες: πριαπισμός.

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

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

Σπάνιες: αρθραλγία, μυαλγία.

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

Συχνές: εξασθένηση, πρόσληψη βάρους.

Πολύ σπάνιες: περιφερικό οίδημα.

### **Ενέργειες της κατηγορίας**

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

### **ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΕΡΗΣΗΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΠΑΡΟΞΕΤΙΝΗ**

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

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

Η διακοπή της παροξετίνης (ειδικά η απότομη) συνήθως οδηγεί σε συμπτώματα εξ' αποστερήσεως. Έχουν αναφερθεί ζάλη, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένων της παραισθησίας, του αισθήματος ηλεκτρικών εκκενώσεων και εμβοών), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων των εντόνων ονείρων), διέγερση ή άγχος, ναυτία, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, ευερεθιστότητα και διαταραχές οράσεως.

Γενικά, αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια, και αυτοπεριοριζόμενα, ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρά και/ή να επιμείνουν. Για αυτό το λόγο, συνιστάται να γίνεται σταδιακή διακοπή με μείωση της δόσης όταν δεν απαιτείται πλέον θεραπεία με παροξετίνη (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

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

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν:

Αυξημένες συμπεριφορές που σχετίζονται με αυτοκτονία (συμπεριλαμβανομένων των αποπειρών αυτοκτονίας και των αυτοκτονικών σκέψεων), συμπεριφορές αυτοτραυματισμού και αυξημένη εχθρότητα. Αυτοκτονικές σκέψεις και απόπειρες αυτοκτονίας παρατηρήθηκαν κυρίως σε κλινικές δοκιμές σε εφήβους με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή. Αυξημένη εχθρότητα παρατηρήθηκε ιδιαίτερα στα παιδιά με

ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, και ιδιαίτερα σε παιδιά μικρότερης ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Πρόσθετες εκδηλώσεις που έχουν παρατηρηθεί είναι: μειωμένη όρεξη, τρόμος, εφίδρωση, υπερκινησία, διέγερση, συναισθηματική αστάθεια (συμπεριλαμβανομένων κλάματος και των διακυμάνσεων της διάθεσης), ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αιμορραγία, κυρίως από το δέρμα και τους βλεννογόνους.

Ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά τη διακοπή/σταδιακή μείωση της παροξετίνης είναι: συναισθηματική αστάθεια (συμπεριλαμβανομένων κλάματος, διακυμάνσεων της διάθεσης, αυτοτραυματισμών, αυτοκτονικών σκέψεων και αποπειρών αυτοκτονίας), νευρική ζάλη, ναυτία και κοιλιακό άλγος (βλ. παράγραφο 4.4).

Βλέπε παράγραφο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 213 2040380/337

Φαξ: + 30 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9. Υπερδοσολογία**

### **Συμπτώματα**

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

### **Διαχείριση**

Δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο αντίδοτο.

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

Μπορεί να εξετασθεί η χορήγηση 20 με 30g ενεργού άνθρακα, εάν είναι δυνατόν μέσα σε λίγες ώρες από λήψη υπερβολικής δόσης για να μειωθεί η απορρόφηση παροξετίνης. Ενδείκνυται επικουρική φροντίδα με συχνή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και προσεκτική παρατήρηση. 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 της ενέργεια και αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ΙΨΔ, της Κοινωνικής Αγχώδους Διαταραχής/Κοινωνικής Φοβίας, της Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής, της Διαταραχής Μετατραυματικού Στρες και της Διαταραχής Πανικού, θεωρείται ότι σχετίζεται με την εξειδικευμένη αναστολή της πρόσληψης της 5-HT στους εγκεφαλικούς νευρώνες.

Η παροξετίνη χημικά δεν 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 αυτή την εκλεκτική δράση, in vitro μελέτες έχουν δείξει ότι, αντίθετα με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η παροξετίνη έχει χαμηλή συγγένεια για τους άλφα1, άλφα2 και βήτα αδρενεργικούς υποδοχείς, καθώς και με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης (D2), τους ομοιάζοντες με τους υποδοχείς της 5-HT1 και τους υποδοχείς της 5-HT2 και της ισταμίνης (H1). Αυτή η έλλειψη αλληλεπίδρασης με τους μετα-συναπτικούς υποδοχείς in vitro έχει υποστηριχτεί και σε in vivo μελέτες οι οποίες καταδεικνύουν έλλειψη καταστολής του ΚΝΣ και υποτασικές ιδιότητες.

### **Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις**

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

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

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

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

Μελέτες καταδεικνύουν ότι, σε αντίθεση με τα αντικαταθλιπτικά, τα οποία αναστέλλουν την πρόσληψη της νοραδρεναλίνης, η παροξετίνη παρουσιάζει πολύ μικρότερη τάση να αναστέλλει τα 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 επιζήμιο αποτέλεσμα στην ποιότητα ή στη διάρκεια του ύπνου. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν βελτιωμένο ύπνο, καθώς ανταποκρίνονται στη θεραπεία με παροξετίνη.

### **Ανάλυση αυτοκτονικότητας ενηλίκων**

Μία ειδική ανάλυση για την παροξετίνη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ενήλικες με ψυχιατρικές διαταραχές παρουσίασε υψηλότερη συχνότητα της αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 18-24 ετών) που έλαβαν θεραπεία με την παροξετίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,19% έναντι 0,92%). Σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες, δεν παρατηρήθηκε τέτοια αύξηση. Σε ενήλικες με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (όλων των ηλικιών), υπήρξε μια αύξηση της συχνότητας της αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία

με παροξετίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,32% έναντι 0,05%). Όλα τα συμβάντα ήταν απόπειρες αυτοκτονίας. Ωστόσο, η πλειονότητα αυτών των προσπαθειών για την παροξετίνη (8 έως 11) ήταν σε νεότερους ενήλικες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

### **Αναταπόκριση στη δόση**

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

### **Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα**

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

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

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

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες από Παιδιατρικές Κλινικές Δοκιμές**

Σε βραχυπρόθεσμες (έως 10-12 εβδομάδες) κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν παροξετίνη σε συχνότητα τουλάχιστον 2% των ασθενών και εμφανίστηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον διπλάσιο από εκείνο του εικονικού φαρμάκου ήταν: αυξημένες συμπεριφορές που σχετίζονται με αυτοκτονία (συμπεριλαμβανομένων των αποπειρών αυτοκτονίας και των αυτοκτονικών σκέψεων), συμπεριφορές αυτοτραυματισμού και αυξημένη εχθρότητα. Αυτοκτονικές σκέψεις και απόπειρες αυτοκτονίας παρατηρήθηκαν κυρίως σε κλινικές δοκιμές σε εφήβους με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή. Αυξημένη εχθρότητα παρατηρήθηκε ιδιαίτερα στα παιδιά με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, και ιδιαίτερα σε παιδιά μικρότερης ηλικίας κάτω των 12 ετών. Πρόσθετα συμβάματα που συχνά παρατηρήθηκαν στον ομάδα της παροξετίνης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν: μειωμένη όρεξη, τρόμος, εφίδρωση, υπερκινησία, διέγερση, συναισθηματική αστάθεια (συμπεριλαμβανομένων κλάματος και διακυμάνσεων της διάθεσης).

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



Σε πέντε μελέτες παράλληλων ομάδων διάρκειας οκτώ εβδομάδων έως οκτώ μηνών θεραπείας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αιμορραγία κυρίως από το δέρμα και τους βλεννογόνους, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν παροξετίνη σε συχνότητα 1,74% σε σύγκριση με το 0,74% που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

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

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

### Κατανομή

Η παροξετίνη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς και φαρμακοκινητικοί υπολογισμοί έχουν καταδείξει ότι μόνο 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 σύστημα είναι γενικά μικρότερη του 2% της δόσης, ενώ εκείνη των μεταβολιτών είναι περίπου το 64% της δόσης. Περίπου το 36% της δόσης απεκκρίνεται στα κόπρανα, πιθανά μέσω της χολής, από το οποίο η μη μεταβολισμένη παροξετίνη αντιπροσωπεύει λιγότερο του 1% της δόσης. Επομένως, η παροξετίνη αποβάλλεται σχεδόν ολοκληρωτικά μέσω μεταβολισμού.

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

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής διαφέρει, αλλά γενικά είναι περίπου 1 ημέρα.

### Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

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

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

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

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

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

Cellulose microcrystalline (E460), calcium hydrogen phosphate dihydrate (E341), croscarmellose sodium (E468), silica colloidal anhydrous (E551), magnesium stearate (E470b).

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

Blisters από PVC/Aluminium Foil: κουτιά που περιέχουν 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 180 ή 500 δισκία είναι διαθέσιμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

GAP A.E.  
Αγησιλάου 46, 173 41  
Αγ. Δημήτριος  
Αθήνα  
Τηλ. 2109310980-4

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

10 mg: 32474/8-4-2014  
20 mg: 32475/8-4-2014  
30 mg: 32476/8-4-2014  
40 mg: 32477/8-4-2014

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

11-6-2007/8-4-2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

12-5-2021

Πηγή: ΕΟΦ

SOLBEN - οδηγίες, από THERAPIA.GR