

????????? ??? ?????????????????? ??? ?????????? (S.P.C.)

PAROXIA

(Paroxetine hydrochloride)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

PAROXIA 10 mg, δισκία

PAROXIA 20 mg, δισκία

PAROXIA 30 mg, δισκία

PAROXIA 40 mg, δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

i.PAROXIA 10 mg/tab: Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg παροξετίνης (ως άνυδρη υδροχλωρική παροξετίνη).

ii.PAROXIA 20 mg/tab: Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg παροξετίνης (ως άνυδρη υδροχλωρική παροξετίνη).

iii.PAROXIA 30 mg/tab: Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg παροξετίνης (ως άνυδρη υδροχλωρική παροξετίνη).

iv.PAROXIA 40 mg/tab: Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg παροξετίνης (ως άνυδρη υδροχλωρική παροξετίνη).

Για την πλήρη λίστα των εκδόχων βλέπε λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Δισκίο.

10 mg: αμφίκυρτο, υπόλευκο, στρογγυλό δισκίο με χαραγμένο το 10 στη μία πλευρά.

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

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

40 mg: επιμήκη σε σχήμα κάψουλας, υπόλευκο δισκίο με χαραγή. Το δισκίο μπορεί να μοιραστεί σε δύο ίσα μέρη.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:

Θεραπεία των :

- Μείζων Καταθλιπτικό Επεισόδιο
- Ιδεοληπτική Ψυχαναγκαστική Διαταραχή
- Διαταραχή Πανικού με και χωρίς αγοραφοβία
- Κοινωνικές Αγχώδεις Διαταραχές / Κοινωνική φοβία
- Γενικευμένη Αγχώδεις Διαταραχή
- Μετατραυματικό στρες

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Συνιστάται η παροξετίνη να χορηγείται άπαξ ημερησίως το πρωί μαζί με το φαγητό. Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται παρά να μασιέται.

ΜΕΙΖΟΝ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg ημερησίως.

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

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

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

ΙΔΕΟΛΗΠΤΙΚΗ ΨΥΧΑΝΑΓΚΑΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Η συνιστώμενη δόση είναι 40 mg ημερησίως. Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν με 20 mg/ημερησίως και η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά κατά 10 mg μέχρι την συνιστώμενη δόση. Εάν μετά από μερικές εβδομάδες στη συνιστώμενη δόση δεν

παρατηρηθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν με αύξηση της δόσης τους σταδιακά έως μία μέγιστη 60 mg/ημερησίως.

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

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΑΝΙΚΟΥ

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

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

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ/ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΦΟΒΙΑ

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

ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

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

ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

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

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΕΞ΄ ΑΠΟΣΤΕΡΗΣΕΩΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΕΤΙΝΗΣ

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

Ειδικοί πληθυσμοί:

➤ Ηλικιωμένοι

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

• Παιδιά και έφηβοι (7-17 ετών)

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

• Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 7 ετών

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

• Νεφρική/ηπατική ανεπάρκεια

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

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στην παροξετίνη ή οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

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

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

Η παροξετίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη θειοριδαζίνη, επειδή, όπως και με άλλα δραστικά συστατικά τα οποία αναστέλλουν το ηπατικό ένζυμο CYP450 2D6, η παροξετίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της θειοριδαζίνης πλάσματος (βλ. λήμμα 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 ο αιφνίδιος θάνατος.

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

3.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Χρήση σε Παιδιά και Εφήβους κάτω των 18 ετών

Η παροξετίνη δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων κάτω των 18 ετών. Η εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς (απόπειρες αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας), καθώς και η εμφάνιση εχθρικής συμπεριφοράς (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά, θυμός) παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε κλινικές δοκιμές με παιδιά και εφήβους που ελάμβαναν παροξετίνη σε σύγκριση με εκείνους που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Εάν, εντούτοις, αποφασιστεί να χορηγηθεί σχετική αγωγή, λόγω κλινικής ανάγκης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή για την πιθανότητα εμφάνισης αυτοκτονικών συμπτωμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μεγάλης διάρκειας στοιχεία ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους όσον αφορά την σωματική τους ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη διανοητική ανάπτυξη και την ανάπτυξη της συμπεριφοράς (βλέπε λήμμα 4.8).

Αυτοκτονία/Αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοκαταστροφής και αυτοκτονία (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός εμμένει μέχρι την επίτευξη σημαντικής υποχώρησης της νόσου. Καθώς μπορεί να μη συμβεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων οι ασθενείς θα

πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να συμβεί βελτίωση. Από τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια ανάρρωσης.

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

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

Μία μέτα – ανάλυση κλινικών μελετών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ελεγχόμενων με placebo σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με τα λαμβανόμενα αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με το placebo σε ασθενείς μικρότερους των 25 ετών.

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

Ακαθισία

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

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν τέτοια συμπτώματα η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Σύνδρομο Σεροτονίνης/Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο

Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να συμβεί ανάπτυξη του συνδρόμου σεροτονίνης ή συμβάντα προσομοιάζοντα με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο σε συνδυασμό με τη θεραπεία με παροξετίνη, ειδικά όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά και/ή νευροληπτικά φάρμακα. Δεδομένου ότι αυτά τα σύνδρομα μπορεί να καταλήξουν σε δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή καταστάσεις, η θεραπεία με παροξετίνη θα πρέπει να διακόπτεται αν συμβούν τέτοια επεισόδια (τα οποία

χαρακτηρίζονται από μία ομάδα συμπτωμάτων όπως υπερθερμία, δυσκαμψία, μυοκλονίες, αστάθεια του αυτόνομου με πιθανές γρήγορες μεταβολές των ζωτικών σημείων, μεταβολές της διανοητικής κατάστασης συμπεριλαμβανομένων σύγχυσης, ευερεθιστότητας, υπερβολική ανησυχία που μπορεί να καταλήξει σε ντελίριο και κόμα) και θα πρέπει να ξεκινήσει συμπτωματική θεραπεία. Η παροξετίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πρόδρομα σεροτονίνης (όπως η L-τροπτοφάνη, οξιτροπτάνη) λόγω του κινδύνου σεροτονινεργικού συνδρόμου. (βλέπε λήμματα 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 ανεπάρκεια:

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σε εκείνους με ηπατική ανεπάρκεια. (βλέπε λήμμα 4.2).

Διαβήτης

Σε ασθενείς με διαβήτη, η θεραπεία με έναν εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) μπορεί να μεταβάλει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η ινσουλίνη και/ή από του στόματος υπογλυκαιμική δοσολογία μπορεί να χρειασθεί να ρυθμιστεί.

Επιληψία

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

Σπασμοί

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

ECT

Υπάρχει μικρή κλινική εμπειρία της ταυτόχρονης χορήγησης παροξετίνης με ECT.

Γλαύκωμα

Όπως και με άλλα SSRI, σπάνια 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 καρδιακά προβλήματα

Υπονατρίαμια

Σπάνια έχει αναφερθεί υπονατρίαμια, 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 υποδόριες αιμορραγικές διαταραχές, όπως εκχυμώσεις και πορφύρα με τους SSRI. Άλλες αιμορραγικές εκδηλώσεις π.χ. αιμορραγία γαστρεντερικού έχουν επίσης αναφερθεί. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο.

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, φενοθειαζίνες, τα περισσότερα TCA, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, NSAID, και αναστολείς COX-2), καθώς επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών ή καταστάσεων που προδιαθέτουν σε αιμορραγία.

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

Τα συμπτώματα εξ'αποστερήσεως όταν διακόπτεται η θεραπεία είναι συχνά ιδιαίτερα αν η διακοπή είναι απότομη (βλέπε λήμμα 4.8). Σε κλινικές μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν στο 30% των ασθενών που έλαβαν παροξετίνη συγκριτικά με το 20% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων εξ'αποστερήσεως δεν είναι η ίδια όπως όταν ένα φάρμακο είναι εθιστικό ή προκαλεί εξάρτηση. Ο κίνδυνος των συμπτωμάτων εξ'αποστερήσεως μπορεί να εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες περιλαμβανομένης της διάρκειας και της δόσης θεραπείας και του ρυθμού μείωσης της δόσης.

Έχουν επίσης αναφερθεί αίσθημα ζάλης, διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένων της παραισθησίας και του αισθήματος ηλεκτρικών εκκενώσεων), διαταραχές του ύπνου (συμπεριλαμβανομένων έντονων ονείρων), ανησυχία ή φόβος, ναυτία, τρόμος, σύγχυση, εφίδρωση, κεφαλαλγία, διάρροια, αίσθημα παλμών, συναισθηματική αστάθεια, νευρικότητα και οπτικές διαταραχές. Γενικά αυτά τα συμπτώματα είναι ήπια έως μέτρια, ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι σοβαρής εντάσεως. Συνήθως συμβαίνουν εντός των πρώτων ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας, αλλά υπάρχουν και σπάνιες αναφορές τέτοιων συμπτωμάτων σε ασθενείς οι οποίοι λόγω απροσεξίας παρέλειψαν μία δόση. Γενικά αυτά τα συμπτώματα αυτοπεριορίζονται και συνήθως παρέρχονται εντός δύο εβδομάδων, αν και σε μερικά άτομα μπορεί να παραταθούν (2-3 μήνες ή και περισσότερο). Για αυτόν το λόγο συνιστάται η θεραπεία με παροξετίνη να διακόπτεται σταδιακά σε μία περίοδο μερικών εβδομάδων ή μηνών, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. (βλέπε «Συμπτώματα εξ'αποστερήσεως που παρατηρούνται με τη διακοπή της Παροξετίνης», λήμμα 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σεροτονινεργικά φάρμακα

Όπως και με άλλους SSRIs, η ταυτόχρονη χορήγηση με σεροτονινεργικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των MAOI, L-τρουπτοφάνης, τριπτανών, τραμαδόλης, λινεζολίδης, SSRIs, λιθίου και του St. John's Wort – Hypericum perforatum – παρασκευασμάτων) μπορεί να οδηγήσουν σε εμφάνιση αποτελεσμάτων που συνδέονται με την 5-HT (σύνδρομο σεροτονίνης: βλέπε λήμμα 4.3 και λήμμα 4.4).

Συνιστάται προσοχή και χρειάζεται στενότερη κλινική παρακολούθηση όταν αυτά τα φάρμακα συνδυάζονται με την παροξετίνη.

Πιμοζίδη

Αυξημένα επίπεδα πιμοζίδης έχουν καταδειχθεί σε μία μελέτη εφάπαξ μικρής δόσης πιμοζίδης (2 mg) όταν συγχρηγήθηκε με παροξετίνη. Ενώ ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι προς το παρόν γνωστός, λόγω του στενού θεραπευτικού εύρους της πιμοζίδης και της γνωστής της ικανότητας να επιμηκύνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση της πιμοζίδης και της παροξετίνης αντενδεδεικνύεται (βλέπε λήμμα 4.3).

Ένζυμα που μεταβολίζουν το φάρμακο:

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

Όταν η παροξετίνη πρόκειται να χορηγηθεί ταυτόχρονα με έναν γνωστό αναστολέα των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο, θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να χρησιμοποιούνται δόσεις παροξετίνης στο κατώτερο όριο του εύρους. Δε θεωρείται απαραίτητη η αρχική προσαρμογή της δοσολογίας όταν το φάρμακο πρόκειται να χορηγηθεί ταυτόχρονα με επαγωγείς των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη). Οποιαδήποτε μεταγενέστερη προσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να καθοδηγείται από το κλινικό αποτέλεσμα (ανεκτικότητα και αποτελεσματικότητα).

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

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

Δυνατότητα αναστολής του CYP2D6 της παροξετίνης:

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

Αναστολή του CYP2D6 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων πλάσματος των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται με αυτό το ένζυμο. Αυτά περιλαμβάνουν ορισμένα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. κλομιπραμίνη, νοτριπτυλίνη και δεσιπραμίνη), νευροληπτικά φαινοθειαζίνης (π.χ. περφεναζίνη και θειριδαζίνη βλέπε λήμμα 4.3), ρισπεριδόνη, ατομοζετίνη, συγκεκριμένα Τύπου 1c αντιαρρυθμικά (π.χ. προπαφαινόνη και φλεκαϊνίδη) και μετοπρολόλη. Δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται η παροξετίνη σε συνδυασμό με μετοπρολόλη όταν χορηγείται σε καρδιακή ανεπάρκεια λόγω του στενού θεραπευτικού δείκτη της μετοπρολόλης σε αυτήν την ένδειξη.

Αλκοόλη

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

Από του στόματος αντιπηκτικά

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

NSAIDs και ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες

Μπορεί να συμβεί φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ της παροξετίνης και των NSAID/ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Η ταυτόχρονη χορήγηση της παροξετίνης και των NSAID/ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. (βλέπε λήμμα 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 φενοθειαζίνες οι περισσότεροι TCAs, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα NSAIDs, οι αναστολείς COX-2) όπως επίσης σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών ή καταστάσεων που μπορεί να προδιαθέτουν σε αιμορραγία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Μερικές επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ένα μικρό αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής δυσπλασίας (π.χ. ελλείμματα του κοιλιακού (πλειονότητα) και του κολπικού διαφράγματος) σχετιζόμενης με τη χρήση παροξετίνης κατά το πρώτο τρίμηνο. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος γέννησης ενός νεογνού με καρδιαγγειακό έλλειμμα μετά από έκθεση της μητέρας σε παροξετίνη είναι μικρότερος από 2/100 σε σύγκριση με ένα αναμενόμενο ποσοστό για τέτοια ελλείμματα περίπου 1/100 στο γενικό πληθυσμό. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν αύξηση του συνολικού ποσοστού συγγενών δυσπλασιών.

Η παροξετίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο όταν υπάρχει απόλυτη ένδειξη. Γυναίκες οι οποίες σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες ή μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να συμβουλευτούν το θεράποντα ιατρό τους. Θα πρέπει να αποφεύγεται απότομη διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε «Συμπτώματα εξ' αποστερήσεως που παρατηρούνται με τη διακοπή της Παροξετίνης», λήμμα 4.2).

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

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν σε νεογνά μετά τη χρήση παροξετίνης κατά τα τελευταία στάδια της κύησης: αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση, άπνοια, σπασμούς, αστάθεια θερμοκρασίας, δυσκολία σίτισης, έμετος, υπογλυκαιμία, υπερτονία, υποτονία, αύξηση τενόντιων αντανεκλαστικών, τρόμο, νευρική κούραση, ανησυχία, λήθαργος, συνεχές κλάμα, υπνηλία και δυσκολία στον ύπνο. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται είτε στις σεροτονινεργικές δράσεις ή σε συμπτώματα εξ' αποστερήσεως. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων αρχίζουν αμέσως ή σύντομα (<24ώρες) μετά τον τοκετό.

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

Γαλουχία:

Μικρά ποσά παροξετίνης εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Σε δημοσιευμένες μελέτες, οι συγκεντρώσεις ορού σε βρέφη που θηλάζαν ήταν μη ανιχνεύσιμες (<2 ng/ml) ή πολύ χαμηλές (4 ng<ml). Δεν παρατηρήθηκε κανένα σημείο επίδρασης του φαρμάκου σε αυτά τα βρέφη. Παρόλα αυτά, η παροξετίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας εκτός εάν τα αναμενόμενα οφέλη για τη μητέρα δικαιολογούν τον πιθανό κίνδυνο για το βρέφος.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι η θεραπεία με παροξετίνη δε συσχετίζεται με διαταραχή της νοητικής ή ψυχοκινητικής λειτουργίας. Ωστόσο, όπως με όλα τα ψυχοτρόπα 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 ανικανότητα που προκαλεί το αλκοόλ, δε συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση παροξετίνης και αλκοόλ.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρονται παρακάτω

μπορεί να ελαττωθούν σε ένταση και συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας και γενικά δεν οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: ανώμαλη αιμορραγία, κυρίως από το δέρμα και τους βλεννογόνους (περισσότερο εκχυμώσεις).

Πολύ σπάνιες: θρομβοκυττοπενία.

Διαταραχές του Ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης και του αγγειοοιδήματος).

Ενδοκρινικές διαταραχές

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

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: ελάττωση της όρεξης.

Σπάνιες: υπονατρίαμια.

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

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: υπνηλία, αϋπνία, ανησυχία.

Όχι συχνές: σύγχυση, ψευδαισθήσεις.

Σπάνιες: μανιακές αντιδράσεις, ανησυχία, φόβος, αποπροσωποποίηση, αντιδράσεις πανικού, ακαθισία (βλέπε λήμμα 4.4).

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

Τα συμπτώματα αυτά μπορεί επίσης να οφείλονται στην υποκείμενη πάθηση.

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Συχνές: αίσθημα ζάλης, τρόμος.

Όχι συχνές: εξωπυραμιδικές διαταραχές.

Σπάνιες: σπασμοί.

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

Αναφορές σχετικά με τις 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.

Πολύ σπάνιες: οξύ γλαύκωμα

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: φλεβοκομβική ταχυκαρδία.

Σπάνιες: βραδυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: πρόσκαιρη αύξηση ή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.

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

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

Συχνές: χασμουρητό

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές: ναυτία.

Συχνές: δυσκοιλιότητα, διάρροια, ξηροστομία.

Πολύ σπάνιες: αιμορραγία γαστρεντερικού

Διαταραχές ήπατος-χοληφόρων

Σπάνιες: αύξηση ηπατικών ενζύμων.

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

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

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: εφίδρωση.

Όχι συχνές. δερματικά εξανθήματα, κνίδωση.

Πολύ σπάνιες: αντιδράσεις φωτοευαισθησίας.

Νεφρικές και ουροποιητικές διαταραχές

Όχι συχνές. κατακράτηση ούρων.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία.

Σπάνιες: υπερπρολακτιναιμία/γαλακτόρορα.
Πολύ σπάνιες: πριαπισμός

Μυοσκελετικές διαταραχές

Σπάνιες: αρθραλγία, μυαλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις από το σημείο χορήγησης

Συχνές: αδυναμία, πρόσληψη βάρους,

Πολύ σπάνιες: περιφερικό οίδημα.

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

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

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

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

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

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Σε βραχυπρόθεσμες (έως 10-12 εβδομάδες) κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους, παρατηρήθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που ελάμβαναν παροξετίνη σε μία συχνότητα 2% των ασθενών και συνέβαιναν σε ποσοστό τουλάχιστον διπλάσιο από αυτό του εικονικού φαρμάκου: αυξημένη σχετιζόμενη αυτοκτονική συμπεριφορά, (συμπεριλαμβανομένων των αποπειρών και των αυτοκτονικών σκέψεων), αυτοκαταστροφικές συμπεριφορές και αυξημένη επιθετικότητα.

Αυτοκτονικές σκέψεις και απόπειρες αυτοκτονίας παρατηρήθηκαν κυρίως σε κλινικές δοκιμές σε εφήβους με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή. Αυξημένη επιθετικότητα παρατηρήθηκε κυρίως σε παιδιά με ιδεοληπτική ψυχαναγκαστική διαταραχή και ειδικότερα σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών. Πρόσθετα συμβάματα που συχνά παρατηρήθηκαν στην ομάδα της παροξετίνης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν ελαττωμένη όρεξη, τρόμος, εφίδρωση, υπερκινησία, ανησυχία,

συναισθηματική αστάθεια, (συμπεριλαμβανομένων κλάματος και μεταβολών στη διάθεση).

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

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Έχει διαπιστωθεί ένα ευρύ περιθώριο ασφάλειας από διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία της παροξετίνης. Εμπειρία από υπερδοσολογία παροξετίνης έχει καταδείξει ότι εκτός των συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν στο λήμμα 4.8, έχουν επίσης αναφερθεί οι εξής: έμετος, διαστολή των κορών, πυρετός, μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, κεφαλαλγία, συσπάσεις λείων μυϊκών ινών, ανησυχία, άγχος και ταχυκαρδία. Γενικά, οι ασθενείς έχουν επανέλθει χωρίς σοβαρές συνέπειες ακόμα και όταν ελήφθησαν δόσεις μεγαλύτερες των 2000 mg. Περιστατικά, όπως κόμα και ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές σπάνια έχουν αναφερθεί και πολύ σπάνια με μοιραία κατάληξη, όταν η παροξετίνη ελήφθη σε συνδυασμό με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, με ή χωρίς αλκοόλ.

Θεραπεία

Δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο αντίδοτο.

Η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει όλα εκείνα τα γενικά μέτρα που εφαρμόζονται στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με οποιοδήποτε αντικαταθλιπτικό. Όπου απαιτείται, θα πρέπει να γίνεται εκκένωση του στομάχου είτε με την πρόκληση εμέτου, είτε με πλύση, ή και με τα δύο. Μετά την εκκένωση, 20 με 30 g ενεργού άνθρακα μπορεί να χορηγηθούν κάθε 4 έως 6 ώρες το πρώτο 24ωρο μετά τη λήψη της ουσίας. Συνιστάται επικουρική φροντίδα με συχνή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και προσεκτική παρατήρηση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες:

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

Μηχανισμός Δράσης

Η παροξετίνη είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της πρόσληψης της 5-

υδροξυτρυπταμίνης (5-HT, σεροτονίνη) και η αντικαταθλιπτική του ενέργεια και αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ΨΔ, της Αγχώδους Κοινωνικής Διαταραχής/Κοινωνικής Φοβίας, της Γενικής Αγχώδους Διαταραχής, του Μετατραυματικού Στρες, και της Διαταραχής Πανικού, θεωρείται ότι σχετίζεται με την εξειδικευμένη αναστολή της πρόσληψης της 5-HT στους εγκεφαλικούς νευρώνες. Η παροξετίνη χημικά δε συγγενεύει με τα τρικυκλικά τετρακυκλικά και άλλα διαθέσιμα αντικαταθλιπτικά. Η παροξετίνη έχει χαμηλή συγγένεια με τους μουσκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς και μελέτες σε ζώα έχουν δείξει μόνο ασθενής αντιχολινεργικές ιδιότητες.

Σε συμφωνία με αυτήν την εκλεκτική δράση, *in vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι, αντίθετα με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η παροξετίνη έχει χαμηλή συγγένεια για τους άλφα 1, άλφα 2 και βήτα αδρενεργικούς υποδοχείς καθώς 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 μετασυναπτικούς υποδοχείς *in vitro* έχει υποστηριχτεί και σε *in vivo* μελέτες οι οποίες καταδεικνύουν έλλειψη καταστολής του ΚΝΣ και υποτασικές ιδιότητες.

Φαρμακοδυναμικά Αποτελέσματα

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

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

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

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

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

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

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

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

Ανταπόκριση στη δόση

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

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της παροξετίνης στην κατάθλιψη έχει καταδειχθεί σε μία μελέτη σχεδιασμού διατήρησης και 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 σχεδιασμού διατήρησης και πρόληψης υποτροπών 24 εβδομάδων. Σε μία από τις τρεις μελέτες επετεύχθη μία σημαντική διαφορά στο ποσοστό των υποτροπιαζόντων μεταξύ της παροξετίνης (38%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (59%).

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες:

Απορρόφηση

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

επίπεδα πλάσματος σε χαμηλές δόσεις.

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

Κατανομή

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

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

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

Η απέκκριση στο ανθρώπινο γάλα και στα έμβρυα εργαστηριακών ζώων, συμβαίνει σε μικρές ποσότητες.

Μεταβολισμός

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

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

Απέκκριση

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

Η έκκριση των μεταβολιτών είναι διφασική, αρχικά ως αποτέλεσμα ενός μεταβολισμού πρώτου βαθμού και στη συνέχεια ελεγχόμενη από τη συστηματική απέκκριση της παροξετίνης.

Ο μέσος χρόνος απέκκρισης διαφέρει, αλλά γενικά είναι περίπου μία ημέρα.

Ειδικό Πληθυσμοί Ασθενών

Ηλικιωμένοι και Ασθενείς με Νεφρική/Ηπατική Ανεπάρκεια

Αυξημένες συγκεντρώσεις παροξετίνης πλάσματος παρατηρούνται σε ηλικιωμένα

άτομα και σε εκείνα τα άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σε εκείνα με ηπατική ανεπάρκεια, αλλά το εύρος των συγκεντρώσεων πλάσματος επικαλύπτει αυτό των υγιών ενήλικων ατόμων.

2.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχουν διεξαχθεί τοξικολογικές μελέτες σε ρέζους αρνητικούς πιθήκους 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.

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

Μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η παροξετίνη επηρεάζει τη γονιμότητα των αρρένων και θηλέων. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα των εμβρύων και καθυστερημένη οστεοποίηση. Τα τελευταία αποτελέσματα πιθανότατα σχετίζονταν με μητρική τοξικότητα και δε θεωρούνται άμεση επίδραση στο έμβρυο/νεογνό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

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

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Καμία ιδιαίτερη απαίτηση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.

Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα

Τηλ.: 2106413160

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

8.1 PAROXIA 10 mg, δισκία: 40507/14-6-2007

8.2 PAROXIA 20 mg, δισκία: 40508/14-6-2007

8.3 PAROXIA 30 mg, δισκία: 40509/14-6-2007

8.4 PAROXIA 40 mg, δισκία: 40510/14-6-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 14-6-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ