

ALLEGATO 1

**ELENCO DEI NOMI DI FANTASIA, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI,
DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE DEI MEDICINALI E DEI TITOLARI DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato Membro	Titolare dell'AIC:	Nome di fantasia:	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Austria	Gerot Pharmazeutika GesmbH Arnthgasse 3 A-1160 Wien Austria	Allenopar 20 mg – Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Austria	Allen Pharmazeutika GesmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Paroxetin 'Allen' 20 mg – Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Austria	Arcana Arzneimittel GmbH Zimbagasse 5 A-1147 Wien Austria	Paroxetin 'Arcana' 20 mg – Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Austria	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl/Tirol Austria	Paluxetil 20 mg – Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Seroxat 20 mg – Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Seroxat 2 mg / ml – oral suspension	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Glaxopar 20 mg – Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Paroglox 20 mg – Filmdabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Paroxetin ‘GSK’ 20 mg – Filmdabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	Hexal Pharma GmbH Wilhelminestrasse 91/II/3 A-1160 Wien Austria	Paroxat 20 mg – Filmdabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	Hexal Pharma GmbH Wilhelminestrasse 91/II/3 A-1160 Wien Austria	Paroxat 40 mg – Filmdabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	Interpharm Produktions GmbH Effingergasse 21 A-1160 Wien Austria	Paroxetin ‘Interpharm’ Filmdabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	Lannacher Heilmittel GmbH Schlossplatz 1 A-8502 Lannach Austria	Ennos 20 mg – Filmdabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs – GmbH Albert Schweitzer Gasse 3 A-1140 Wien Austria	Paroxetin ‘Merckle’ 20 mg – Filmdabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Austria	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs – GmbH Albert Schweitzer Gasse 3 A-1140 Wien Austria	Paroxetin ‘ratiopharm’ 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Austria	Stada Arzneimittel GmbH Heiligenstädter str. 52 A-1190 Wien Austria	Parocetan 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Bexal Av J. Bordet 168, 1140 Brussels, Belgium	Paroxetine Bexal 20 mg	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Bexal Av J. Bordet 168, 1140 Brussels, Belgium	Paroxetine Bexal 40 mg	40 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Eurogenerics N.V. Heizel Esplanade Heysel B 22 B-1020 Brussel Belgium	Paroxetine EG 20 mg	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	20 mg	Compressa	Uso orale
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	30 mg	Compressa	Uso orale
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax Suspension orale	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v.	Seroxat	20 mg	Compressa	Uso orale

	Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium				
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	30 mg	Compresa	Uso orale
Belgio	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat Suspension orale	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Belgio	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Danmark	Parocetan 20 mg	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Danmark	Paroxetiphar 20 mg	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Ratiopharm Belgium s.a./n.v. Rue Aaint-Lambert 141 B-1200 Bruxelles Belgium	Paroxetine – Ratiopharm 20 mg	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Belgio	Merck n.v./s.a. Brusselsesteennweg 288 B-3090 Overijse Belgium	Merck – Paroxetine 20 mg	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Cipro	Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos str. P.O. Box 51407 3505 Lemesos Cyprus	Arketis	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Cipro	Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos str. P.O. Box 51407 3505 Lemesos Cyprus	Arketis	30 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Cipro	SmithKline Beecham PLC 980, Great West Road Brentford Middlesex UK	Seroxat	20 mg	Compresa	Uso orale
Cipro	SmithKline Beecham PLC 980, Great West Road Brentford Middlesex UK	Seroxat	30 mg	Compresa	Uso orale
Repubblica Ceca	Apotex Europe Ltd Rowan House 41 London Street, Reading, Berkshire, RG1 4PS, UK	Apo-Parox	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Hexal A/S, Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denmark	Parolex 20	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Hexal A/S, Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denmark	Parolex 40	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-890 79 Ulm, Germany	Paroxetin-Ratiopharm 20 mg	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Repubblica Ceca	Chemical works of Gedeon Richter Ltd, Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hungary	Remood 20 mg	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Chemical works of Gedeon Richter Ltd, Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hungary	Remood 30 mg	30 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Smithkline Beecham Pharmaceuticals New Horizont Court, TW8 9EP Brentford, Middlesex UK	Seroxat 20 mg	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Smithkline Beecham Pharmaceuticals New Horizont Court, TW8 9EP Brentford, Middlesex UK	Seroxat 30 mg	30 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 2620 Albertslund Denmark	Paroxetine '1A Farma'	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Danimarca	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 2620 Albertslund Denmark	Paroxetine '1A Farma'	40 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Oxetine	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetin 'GEA'	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetin 'GEA'	40 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroc	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroc	40 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroneurin	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroneurin	40 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Danimarca	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	40 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Roxac	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Roxac	40 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Alpharma AS Harbitzalléen 3 Skøyen, 0212 Oslo Norge	Paroxetin 'Alpharma'	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria	Paroxetin 'Biochemie'	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria	Paroxetin 'Biochemie'	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	DuraScan Medical Products A/S Svendborgvej 243 5260 Odense S Denmark	Serodur	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Danimarca	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL UK	Paroxetin 'Generics'	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL UK	Pasero	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Genthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Paroxetin 'Genthon'	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	Seroxat	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	Seroxat	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	Seroxat	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Danimarca	NM Pharma A/S Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Denmark	Paroxetin 'NM'	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Danimarca	NM Pharma A/S Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Denmark	Paroxetin 'NM'	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	PharmaCoDane Aps Marielundvej 46 A 2730 Herlev Denmark	Paroxetin 'PCD'	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Copyfarm A/S Energivej 15 5260 Odense S Denmark	Paroxetin 'Copyfarm'	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Copyfarm A/S Energivej 15 5260 Odense S Denmark	Paroxetine 'Copyfarm'	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Meparox	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Meparox	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Paroscope	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Danimarca	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Paroscope	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	United Nordic Pharma A/S Hammervej 7 2970 Hørsholm Denmark	Paroxetin 'UNP'	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	United Nordic Pharma A/S Hammervej 7 2970 Hørsholm Denmark	Paroxetin 'UNP'	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxegen	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxegen	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin 'Ratiopharm'	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Sopax	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Pasorex	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Scand Pharm Generics AB	Serorex	20 mg	Compressa rivestita	Uso orale

	Ynglingagatan 14, 5tr S-11347 Stockholm Sweden			con film	
Danimarca	Scand Pharm Generics AB Ynglingagatan 14, 5tr S-11347 Stockholm Sweden	Serorex	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Scand Pharm Generics AB Ynglingagatan 14, 5tr S-11347 Stockholm Sweden	Seroxetabs	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Euplix	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Paroxetin 'Synthon'	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Parsyn	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Varoxetin	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Estonia	Glaxo Group Ltd Berkeley Avenue, Greenford Middlesex TW8 9GS United Kingdom	Paroxat	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Estonia	Hexal AG Industriestrasse 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetinhexal 20	20 mg	Compressa	Uso orale
Estonia	Hexal AG Industriestrasse 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetinhexal 40	40 mg	Compressa	Uso orale
Estonia	Richter Gyömrői út 19-21 H-1103 Budapest X Hungary	Rexetin	20 mg	Compressa	Uso orale
Estonia	Richter Gyömrői út 19-21 H-1103 Budapest X Hungary	Rexetin 30 mg	30 mg	Compressa	Uso orale
Estonia	SmithKline Beecham 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom	Seroxat	20 mg	Compressa	Uso orale
Estonia	SmithKline Beecham 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom	Seroxat	30 mg	Compressa rivestita	Uso orale
Finlandia	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Finlandia	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Genthon BV Microweg 22 6545 CM NIJMEGEN The Netherlands	Euplix	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Pharmcom Oy Keijumaki 6B 30 02130 Espoo Finland	Parox	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin ratiopharm	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	SmithKline Beecham Plc 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Finlandia	SmithKline Beecham Plc 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Finlandia	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 BAD VILBEL Germany	Paroxetin Stada	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Francia	Chiesi SA 11 Avenue Dubonnet 92400 Courbevoie France	Divarius	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Francia	Laboratoires G GAM Europarc 33 rue Auguste Perret 94042 creteil cedex France	Paroxetine G GAM	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Francia	Laboratoires G GAM Europarc 33 rue Auguste Perret 94042 creteil cedex France	Paroxetine G GAM	40 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Deroxat	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Deroxat	20 mg / 10 ml	Sospensione orale	Uso orale
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Paroxetine GSK	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Paroxetine GSK	20 mg / 10 ml	Sospensione orale	Uso orale

Francia	Laboratoire Paucourt 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Paroxetine Paucourt	20 mg / 10 ml	Sospensione orale	Uso orale
Francia	KIRON Pharmaceutica BV Groesbeekseweg 11 6524 ck nijmegen	Paroxetine Kiron	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Francia	Merck Generiques 34 rue saint romain 69359 Lyon cedex 08 France	Paroxetine Merck	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Francia	Qualimed 34 rue saint romain 69359 Lyon cedex 08 France	Paroxetine Qualimed	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Francia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetine Ratiopharm	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Francia	Laboratoire Saint-Germain 100 route de Versailles 78163 Marly-le Roy France	Paroxetine Saint Germain	20 mg / 10 ml	Sospensione orale	Uso orale
Germania	1 A Pharma GmbH Keltenring 1+3 82041 Oberhaching Germany	Paroxetin – 1A Pharma40 mg Filmdabletten	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	1 A Pharma GmbH Keltenring 1+3 82041 Oberhaching Germany	Paroxetin – 1 A Pharma 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	AbZ-Pharma GmbH	Paroxetin AbZ 20 mg	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale

	Dr. Georg-Spohn-Str. 7 89143 Blaubeuren Germany	Filmtabletten		con film	
Germania	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 – 18 61118 BAD VILBEL Germany	Paroxistad 20 mg Filmtabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	Aliud Pharma GmbH & Co.KG Gottlieb-Daimler-Str. 19 89150 Laichingen Germany	Paroxetin AL 20 mg Filmtabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	Alpharma-ISIS GmbH & Co.KG Elisabeth-Selbert-Str. 1 40764 Langenfeld Germany	Paroxetin-Isis 20 mg Filmtabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	AWD.Pharma GmbH & Co.KG Leipziger Str. 7-13 01097 Dresden Germany	Paroxetin AWD 20 mg Filmtabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Carl-Zeiss-Ring 3 85737 Ismaning Germany	Paroxetin Sandoz 20 mg Filmtabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	Betapharm Arzneimittel GmbH Kobelweg 95 86156 Augsburg Germany	Paroxetin beta 20 mg Filmtabletten	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Germania	Betapharm Arzneimittel GmbH Kobelweg 95 86156 Augsburg Germany	Paroxetin beta 40 mg Filmtabletten	40 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Germania	Ct-Arzneimittel GmbH Lengeder Str. 42a 13407 Berlin Germany	Paroxetin von ct 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Henning Arzneimittel GmbH & Co.KG Liebigstr. 1-2 65439 Floersheim Germany	Depar	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Holsten Pharma GmbH Im Bürgerstock 7 79241 Ihringen Germany	Paroxetin Holsten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	IIP-Institut für industrielle Pharmazie Forschungs-und Entwicklungsgesellschaft GmbH Benzstr. 2a 63741 Aschaffenburg Germany	Osepar	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Esparma GmbH Lange Göhren 3 39171 Osterweddingen Germany	Aroxetin	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Biomo pharma GmbH Lendersberstr. 86 53721 Siegburg Germany	Paroxetin-biomo 20 mg	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	IIP-Institut für industrielle Pharmazie Forschungs-und Entwicklungsgesellschaft GmbH Benzstr. 2a 63741 Aschaffenburg Germany	Trapar	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Germany	Basics GmbH Hemmelrather Weg 201 51377 Leverkusen Germany	Paroxetin Basics 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germany	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL UK	Pasero 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germany	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Seroxat Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germany	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Seroxat Suspension	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Germany	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Tagonis Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germany	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Tagonis Suspension	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Germany	Heumann Pharma GmbH Südwestpark 50 90449 Nürnberg Germany	Paroxetin Heumann 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Germania	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroc 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroc 40 mg Filmdabletten	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxat 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxat 40 mg Filmdabletten	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Roxac 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Roxac 40 mg Filmdabletten	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Lichtenstein Pharmazeutica GmbH & Co Industrstr. 26 56218 Mulheim-Karlich Germany	ParoLich 20 Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetin Lindo 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Germania	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetin Lindo 40 mg Filmdabletten	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Merck dura GmbH Frankfurter Str. 133 64293 Darmstadt Germany	Paroxedura 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Merck dura GmbH Frankfurter Str. 133 64293 Darmstadt Germany	Paroxedura 30 mg Filmdabletten	30 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co KG Elisabeth-Selbert-Str. 23 D-40764 Langenfeld Germany	Paroxetin-neuraxpharm 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin-ratiopharm 20 mg Filmdabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin-ratiopharm 30 mg Filmdabletten	30 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Oxepar Suspension	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale

Germania	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Paxil Filmtabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Paxil Suspension	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Germania	Stadapharm GmbH Stadastr. 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Paroxetin STADA 20 mg Filmtabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	Synthon B.V. Microweg 22 NL-6545 CM Nijmegen The Netherlands	Euplix 20 mg Filmtabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Germania	TAD Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Str. 5 D-27472 Cuxhaven Germany	Paroxetin TAD 20 mg Filmtabletten	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Grecia	GlaxoSmithKline A.E.B.E. 266 Kifissias Avenue 15232 Chalandri, Athens Greece	Seroxat	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Grecia	GlaxoSmithKline A.E.B.E. 266 Kifissias Avenue 15232 Chalandri, Athens Greece	Seroxat	30 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Grecia	GlaxoSmithKline A.E.B.E. 266 Kifissias Avenue 15232 Chalandri, Athens Greece	Seroxat	10mg/5ml	Sospensione orale	Uso orale

Ungheria	Apotex Europe Ltd. Rowan House 41 London Street RG 14 Berkshire UK	Apodepi filmtabletta	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Hexal Hungária Kft. Tímár u.20. 1034 Bp	Paretin 20 mg filmtabletta	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Hexal Hungária Kft. Tímár u.20. 1034 Bp	Paretin 40 mg filmtabletta	40 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	IIP-Institut für industrielle Pharmazie F&E GmbH Benzstraße 2a D-63741 Aschaffenburg Germany	Parhun filmtabletta	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Generics UK Ltd. Potters Bar EN6 1AG Hertfordshire UK	Parogen 20 mg filmtabletta	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztenyész torony Hungary	Paroxat 20 mg filmtabletta	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztenyész torony Hungary	Paroxat 30 mg filmtabletta	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztenyész torony Hungary	Paroxat szirup	2.0 mg/ml	Sciroppo	Uso orale

Ungheria	Ratiopharm Hungary Kft. Uzsoki u. 36/A 1145 Bp Hungary	Paroxetin ratiopharm 20 mg filmtabletta	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Richter Gedeon Rt. Gyömrői út 19-21. 1103 Bp Hungary	Rextine 20 mg filmtabletta	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Richter Gedeon Rt. Gyömrői út 19-21. 1103 Bp Hungary	Rextine 30 mg filmtabletta	30 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Ungheria	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztényés torony Hungary	Seroxat 20 mg tablett	20 mg	Compresa	Uso orale
Irlanda	Rowex Limited, Newtown, Bantry, Co. Cork, Ireland	Paroxetine Tablets 20 mg	20 mg	Compresa	Uso orale
Irlanda	Rowex Limited, Newtown, Bantry, Co. Cork, Ireland	Paroxetine Tablets 40 mg	40 mg	Compresa	Uso orale
Irlanda	Genthon BV, Microweg 22, 6545 CM, Nijmegen, The Netherlands	Meloxat	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Paroxetine 2 mg/ml	2 mg/ml	Soluzione orale	Uso orale
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Paroxetine Tablets 30 mg	30 mg	Compresa	Uso orale

Irlanda	Norton Healthcare Limited, IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks London E16 2QJ, UK	Paroxetine Tablets 20 mg	20 mg	Compressa	Uso orale
Irlanda	Norton Healthcare Limited, IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks London E16 2QJ, UK	Paroxetine Tablets 30 mg	30 mg	Compressa	Uso orale
Irlanda	Rowex Limited, Newtown, Bantry, Co. Cork, Ireland	Parox Tablets 20 mg	20 mg	Compressa	Uso orale
Irlanda	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Ltd, Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Seroxat Tablets 20 mg	20 mg	Compressa	Uso orale
Irlanda	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Ltd, Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Seroxat Tablets 30 mg	30 mg	Compressa	Uso orale
Irlanda	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Ltd, Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Seroxat Oral Suspension	20 mg / 10 ml	Sospensione orale	Uso orale

Islanda	Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Ireland	Paroxetin NM Pharma	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Islanda	GlaxoSmithKline ehf, Thverholt 14, P.O.Box 5499, 125 Reykjavik, Iceland	Seroxat	20 mg	Compresa	Uso orale
Islanda	GlaxoSmithKline ehf, Thverholt 14, P.O.Box 5499, 125 Reykjavik, Iceland	Seroxat	2 mg / ml	Miscela	Uso orale
Islanda	Omega Farma ehf. Skútuvogi 1H, 104 Reykjavik, Iceland	Paroxat	10 mg	Compresa	Uso orale
Islanda	Omega Farma ehf. Skútuvogi 1H, 104 Reykjavik, Iceland	Paroxat	20 mg	Compresa	Uso orale
Islanda	Omega Farma ehf. Skútuvogi 1H, 104 Reykjavik, Iceland	Paroxat	30 mg	Compresa	Uso orale
Islanda	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Euplix	20 mg	Compresa	Uso orale

Italia	EG S.p.A. Via Pavia, 6 20136 Milano Italy	Paroxetina EG	20 mg	Compressa	Uso orale
Italia	Abbot S.p.A. Via Pontina KM 52, 04010 Campo Verde (Aprilia), Latina Italy	Sereupin	20 mg	Compressa	Uso orale
Italia	Abbot S.p.A. Via Pontina KM 52, 04010 Campo Verde (Aprilia), Latina Italy	Sereupin	2 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. Via Fleming 2 37135 Verona Italy	Seroxat	20 mg	Compressa	Uso orale
Italia	GlaxoSmithKline S.p.A. Via Fleming 2 37135 Verona Italy	Seroxat	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Italia	Merck Generics Italia Spa Via Aquileia 35 Cinisello Balsamo Italy	Paroxetina Merck Generics	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Italia	Synthon BV, Microweg 22, 6545 CM, Nijmegen, The Netherlands	Daparox	20 mg	Compressa	Uso orale

Italia	Valda Laboratori Farmaceutici S.p.A. – Via Zambelletti, 20021 Baranzate Di Bollate, Milano Italy	Eutimil	20 mg	Compresa	Uso orale
Italia	Valda Laboratori Farmaceutici S.p.A. Via Zambelletti, 20021 Baranzate Di Bollate, Milano Italy	Eutimil	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Lettonia	Medochemie Ltd P.O. Box 51409 CY-3505 Limassol Cyprus	Arketis	20 mg	Compresa	Uso orale
Lettonia	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Paroxat	10 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Lettonia	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Paroxat	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Lettonia	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Paroxat	30 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Lettonia	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Seroxat	10 mg	Compresa rivestita	Uso orale

Lettonia	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Seroxat	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Lettonia	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Seroxat	30 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Lettonia	Gedeon Richter Ltd Gyomroi 19-21 H-1103 Budapest Hungary	Rexetin	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Lettonia	Gedeon Richter Ltd Gyomroi 19-21 H-1103 Budapest Hungary	Rexetin	30 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Lettonia	Hexal AG Industriestrasse 25 Holzkirchen D-83607 Germany	ParoxetinHexal	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Lettonia	Hexal AG Industriestrasse 25 Holzkirchen D-83607 Germany	ParoxetinHexal	40 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Lituania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen Germany	ParoxetinHexal	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Lituania	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holczkirhen Germany	ParoxetinHexal	40 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lituania	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi ut 19-24 1103 Budapest Hungary	Rexetin	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lituania	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi ut 19-24 1103 Budapest Hungary	Rexetin	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lituania	SmithKline Beecham plc SB House, Great West road, Brentford, Middlesex, UK	Seroxat	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Lituania	SmithKline Beecham plc SB House, Great West road, Brentford, Middlesex, UK	Seroxat	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Lussembourgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	20 mg	Compressa	Uso orale
Lussembourgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	30 mg	Compressa	Uso orale
Lussembourgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	20 mg/10 ml	Sospensione orale	Uso orale
Lussembourgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	20 mg	Compressa	Uso orale
Lussembourgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	30 mg	Compressa	Uso orale
Lussembourgo	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	20 mg /10 ml	Sospensione orale	Uso orale
Lussembourgo	Merck s.a., 288 Brusselsesteenweg, B-3090 Overijse Belgium	Merck-Paroxetine 20 mg	20 mg	Compressa	Uso orale
Malta	Smithkline Beecham Plc SB House Great West Road Bentford TW8 9BD Middlesex United Kingdom	Seroxat	20 mg	Compressa rivestita	Uso orale

Malta	Actavis hf Reykjavikurvegur 78 220 Hafnarfjordur Iceland	Paxetin	20 mg	Compressa	Uso orale
Paesi Bassi	Centrafarm Services B.V., Nieuwe Donk 9, P.O.Box 289, 4870 Ag Etten-Leur, The Netherlands	Paroxetine CF 20 mg	20 mg	Compressa	Uso orale
Paesi Bassi	Genthon BV Box 7071 GN NIJMEGEN The Netherlands	Paroxetine 20 mg	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi	GlaxoSmithKline BV, Huister Heideweg 62, P.O.Box 780, 3700 At Zeist The Netherlands	Seroxat Suspensie 2 mg / ml	2 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale
Paesi Bassi	GlaxoSmithKline BV, Huister Heideweg 62, P.O.Box 780, 3700 At Zeist The Netherlands	Seroxat 20 mg tablets	20 mg	Compressa	Uso orale
Paesi Bassi	GlaxoSmithKline BV, Huister Heideweg 62, P.O.Box 780, 3700 At Zeist The Netherlands	Seroxat 30 mg tablets	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi	Hexal Pharma Nederland B.V. Pastoorstraat 28, P.O.Box 251 2182 Bx Hillegom, The Netherlands	Paroxetine 20 mg	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Paesi Bassi	Hexal Pharma Nederland B.V. Pastoorlaan 28, P.O.Box 251 2182 Bx Hillegom, The Netherlands	Paroxetine 40 mg	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Paesi Bassi	I.C.C. BV P.O.Box 75 6920 Ab Duiven The Netherlands	Paroxetine 20 mg	20 mg	Compresa	Uso orale
Paesi Bassi	Merck Generics BV, Dieselweg 25, NL-3752 Lb Bunschoten, The Netherlands	Paroxetine Merck 20 mg	20 mg	Compresa	Uso orale
Paesi Bassi	Multipharma BV, Gemeenschapspolderweg 28 P.O.Box 216 1382 Gr Weesp The Netherlands	MP-Paroxetine 20 mg	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Norvegia	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine Gea	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Norvegia	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Demark	Paroxetine Gea	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Norvegia	Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria	Paroxetin Biochemie	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Norvegia	Duranor AS, Oslo, Norway	Serodur	20 mg	Compresa	Uso orale

Norvegia	GlaxoSmithKline AS, Forskningsveien 2a, Postbox 180 Vinderen, N-0319, Oslo, Norway	Seroxat	20 mg	Compressa	Uso orale
Norvegia	NM Pharma AS, Lilleakerveien, 2B, Oslo, Norway	Paroxetin NM Pharma	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Norvegia	Ratiopharm GmbH, Graf-Acro-Strasse 3, D-89079 Ulm, Germany	Paroxetin Ratiopharm	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Norvegia	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 BAD VILBEL, Germany	Paroxetin Stada	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Polonia	Apotex Inc. ul. Homera 46, 04-624 Warsaw Poland	Apo-Parox 20	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Polonia	Pliva Kraków Zakłady Farmaceutyczne S.A. ul. Mogilska 80, 31-546 Cracow. Poland	Deprozel 20 mg	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Polonia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Germany	Paxeratio	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Polonia	Gedeon Richter Ltd. H-1103 Budapest, Gyömrői ut 19- 21, Hungary	Rexetin	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Polonia	GlaxoSmithKline Export Ltd. 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS UK	Seroxat	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Polonia	GlaxoSmithKline Export Ltd. 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS UK	Seroxat	30 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Polonia	Hexal Polska Sp. z o.o. ul Domaniewska 50C 02-672 Warsaw Poland	Paxtin 20	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Polonia	Hexal Polska Sp. z o.o. ul Domaniewska 50C 02-672 Warsaw Poland	Paxtin 40	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Jaba Farmacêutica, S.A. Edifício Jaba – Rua da Tapada Grande, 2 – Zona Industrial da Abrunheira 2710-089 Sintra	Denerval	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Alpharma ApS Rua Virgílio Correia, 11-A 1600-219 Lisboa Portugal	Paroxetina Alpharma 20 mg Comprimidos	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Biara – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Ramalho Ortigão, 45-A, 1070-228 Lisboa Portugal	Paroxetina Biara 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Portogallo	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, A-6250 Kundl Austria	Paroxetina Sandoz 20 mg Comprimidos	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Farma APS – Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua José Galhardo n.º. 3, loja 3 - C/v 1750-131 Lisboa Portugal	Paroxetina APS 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Bexal Produtos Farmacêuticos S.A. Rua Prof. Ricardo Jorge, 5 A- Miraflores 1495-153 Alges	Paroxetina Bexal 20 mg Comprimido revestido por película	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Generis Farmacêutica, S.A. Rua José Galhardo n.º. 3, 1750-131 Lisboa Portugal	Paroxetina Generis 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	GlaxoSmithkline Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque – Miraflores 1495-131 Alges	Seroxat	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	GlaxoSmithkline Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque Miraflores 1495-131 Alges	Seroxat	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Portogallo	Instituto Luso-Fármaco, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque – Miraflores 1495-131 Alges	Calmus	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Portogallo	Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A. Estrada Nacional 117-2 2724-503 Alfragide	Oxepar	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Instituto Luso-Fármaco, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés	Oxepar	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Portogallo	Medibial – Produtos Médicos e Farmacêuticos, S.A, Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado	Paxetil	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Medibial – Produtos Médicos e Farmacêuticos, S.A, Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado	Paxetil	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Portogallo	Merck Genéricos – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Alfredo da Silva, 3 – C, P-1300-040 Lisboa Portugal	Paroxetina Merck Genericos 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Merck S.A, Rua Alfredo da Silva, 3-C, P-1300-040 Lisboa Portugal	Paxpar	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Edifício Tejo - 6º Piso - Rua Quinta do Pinheiro 2790-143 Carnaxide	Paroxetina Ratiopharm 20 mg Comprimidos	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Portogallo	Synthon B.V. Microweg 22, 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Parox	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Portogallo	Tecnimede – Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua Prof. Henrique de Barros Edifício Sagres, 3º A 2685-338 Prior Velho	Paroxetina Tecnimede 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovacchia	Generics UK Ltd. Station Close, Potters Bar, Herts EN6 1TL UK	Paretin 20 mg	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovacchia	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskaes Vej 89 2000 Fraderiksberg Denmark	Parolex 20	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovacchia	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskaes Vej 89 2000 Fraderiksberg Denmark	Parolex 40	40 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovacchia	ratiopharm GmbH Gras-Orco-Strasse 3 89079 Ulm	Paroxetini-ratiopharm 20 mg	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovacchia	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi út 19-21 1103 Budapest Hungary	Remood 20 mg	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovacchia	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi út 19-21 1103 Budapest Hungary	Remood 30 mg	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Slovacchia	SmithKlineBeecham Pharmaceuticals 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat 20 mg tbl flm	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovacchia	SmithKlineBeecham Pharmaceuticals 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat 30 mg tbl flm	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovenia	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štridon 90, Ljubljana Slovenia	Paroxat	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovenia	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štridon 90, Ljubljana Slovenia	Paroxat	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovenia	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štridon 90, Ljubljana Slovenia	Seroxat	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Slovenia	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štridon 90, Ljubljana Slovenia	Seroxat	30 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Slovenia	Merck, Proizvodnja in prodaja farmacevtskih in kemijskih proizvodov, d.o.o., Dunajska 156, Ljubljana Slovenia	Parogen	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine GEA	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine GEA	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Alpharma AS, P.O. Box 158, Skoyen, N-0212 Oslo, Norway	Paroxetin Alpharma	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	AWD. Pharma GmbH & Co. KG Leipziger Str. 7-13 01097 Dresden Germany	Paroximed	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Ireland	Paroxetin Scand Pharm	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Seroxat	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Svezia	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Seroxat	2 mg /ml	Sospensione orale	Uso orale
Svezia	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Paroxetin ratiopharm	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Paroxat	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Meradel	20 mg	Compressa	Uso orale
Svezia	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Eoxat	20 mg	Compressa	Uso orale
Svezia	Heumann Pharma GmbH, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, Germany	Deoxatine 20 mg Filmtragerade tabletter	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Lichtenstein Pharmazeutica GmbH & Co. Industrstr. 26 56218 Mulheim-Karlich Germany	Mediparox	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Paroxetin ”Medis”	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Medis-Danmark A/S	Paroxetabs	20 mg	Compressa rivestita	Uso orale

	Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark			con film	
Svezia	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Parotamed	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Paraxodil	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Primoxatine	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Titroxatine	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co. KG Elisabeth-Selbert-Str. 23 D-40764 Langenfeld Germany	Isoxatine	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-89079 Ulm, Germany	Paroxin	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Svezia	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Germany	Parocetan	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale

Svezia	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Germany	Paroxiflex	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Germany	Paroxistad	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	Synthon BV, Microweg 22, 6545 CM Mijmegen, The Netherlands	Euplix	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Svezia	TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany	Medoxatine	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Spagna	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg	Paroxetina Gea 20 mg	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Spagna	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetina Gea 40 mg	40 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Spagna	Bexal Farmaceutica S.A. Ventura Rodriguez 7, 5 planta 28008 Madrid Spain	Paroxetina Bexal 20 mg comprimidos EFG	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Spagna	Laboratorios Davur S.L. Teide, 4-planta baja Poligono Empresarial La Marina 28700 San Sebastian de los Reyes, Madrid Spain	Paroxetina Davur 20 mg Comprimidos Recubiertos EFT	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Spagna	Faes Farma S.A.	Motivan 20 mg,	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale

	Maximo Aguirre 14, 48940 Lejona (Vizcaya)	comprimidos		con film	
Spagna	Laboratorios Fournier S.A. Ronda de Poniente 16 28760-Tres Cantos, Madrid Spain	Casbol 20 mg comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Spagna	GlaxoSmithKline S.A. Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos, Madrid Spain	Seroxat 20 mg comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Spagna	Laboratorios Alter S.A. Mateo Inurria 30 28036 Madrid Spain	Paroxetina Alter 20 mg comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Spagna	Laboratorios Belmac S.A. Teide, 4-planta baja Poligono Empresarial La Marina 28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid Spain	Xetin 20 mg comprimidos recubiertos	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Spagna	Merck Genericos S.L. Ctra.n-152 Km 19 – Poligono Merck 08100 Mollet del Valles, Barcelona Spain	Paroxetina Merck 20 mg Comprimidos recubiertos EFG	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Spagna	Mundogen Farma S.A. Marqués de Villabrágima 37 28035 Madrid Spain	Paroxetina Mundogen 20 mg comprimidos con cubierta pelicular EFG	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale

Spagna	Novartis Farmaceutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764 08013 Barcelona Spain	Frosinor 20 mg Comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Spagna	Ratiopharm España S.A. Avda. De Burgos, 16D – 5a planta 28036 Madrid Spain	Paroxetina ratiopharm 20 mg comprimidos recubiertos EFT	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Spagna	Laboratorios Rimafar S.L. Pololigono Malpica Calle c, No 4 50016 Zaragoza	Paroxetina Rimafar 20 mg comprimidos recubiertos EFT	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Spagna	Synthon BV Microweg 22 NL 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Paroxetina Synthon	20 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Spagna	Tamarang S.A. Balmes, 84-4-2a 08008 Barcelona Spain	Paroxetina Tamarang	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Spagna	Tamarang S.A. Balmes, 84-4-2a 08008 Barcelona Spain	Paroxetina Apotex-Farma	20 mg	Compresa rivestita	Uso orale
Regno Unito	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Demark	Paroxetine 40 mg Tablet	40 mg	Compresa	Uso orale
Regno Unito	Alpharma Ltd;	Paroxetine	20 mg	Compresa	Uso orale

	Whiddon Valley; Barnstaple; N. Devon EX32 8NS, UK	20 mg Tablet			
Regno Unito	Alpharma Ltd; Whiddon Valley; Barnstaple; N. Devon EX32 8NS, UK	Paroxetine 30 mg Tablet	30 mg	Compressa	Uso orale
Regno Unito	Apotex Europe Limited; Rowan House; 41 London street; Reading; Berkshire RG1 4PS UK	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Compressa	Uso orale
Regno Unito	Generics (UK) Limited; Station Close; Potters Bar; Hertfordshire EN6 1TL, UK	Paroxetine 20 mg Film-coated tablet	20 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale
Regno Unito	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Seroxat Tablets 20 mg	20 mg	Compressa	Uso orale
Regno Unito	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Seroxat Tablers 30 mg	30 mg	Compressa	Uso orale

Regno Unito	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Seroxat Liquid 20 mg/10ml	2 mg / ml	Sospensione orale	Uso orale
Regno Unito	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Paroxetine Hydrochloride Tablets 20 mg	20 mg	Compressa	Uso orale
Regno Unito	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Paroxetine Hydrochloride Tablets 30 mg	30 mg	Compressa	Uso orale
Regno Unito	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Paroxetine Hydrochloride Liquid 20mg/10ml	2 mg/ml	Sospensione orale	Uso orale
Regno Unito	Lagap Pharmaceuticals Ltd; Woolmer Way; Bordon; Hampshire GU35 9QE, UK	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Compressa	Uso orale
Regno Unito	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Danmark	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Compressa	Uso orale

Regno Unito	Norton Healthcare Limited; IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks, London E16 2QJ, UK	Paroxetine Hydrochloride Tablets 20 mg	20 mg	Compressa	Uso orale
Regno Unito	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-89079 Ulm, Germany	Paroxetine 20 mg tablets	20 mg	Compressa	Uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI PAROXETINA (vedi allegato I)

La paroxetina è un derivato della fenilpiperidina ed è un inibitore potente e selettivo della ricaptazione presinaptica della 5-idrossitriptamina (5-HT): essa inibisce la captazione della serotonina a livello neuronale, facilitando in questo modo la trasmissione serotoninergica. La paroxetina è stata approvata per la prima volta nel Regno Unito, nel 1990, come antidepressivo e successivamente in tutti gli Stati membri dell'Unione europea per la terapia di diversi disturbi psichiatrici. Le indicazioni attualmente approvate per la paroxetina nell'Unione europea comprendono: depressione maggiore, disturbo di panico, disturbo ossessivo compulsivo, fobia sociale/ansia sociale, disturbo d'ansia generalizzato e disturbo post-traumatico da stress.

La possibilità di reazioni da sospensione associate alla paroxetina ha rappresentato una preoccupazione fin dall'epoca della sua autorizzazione. Studi clinici nei quali le dosi sono state gradualmente ridotte al termine della terapia hanno evidenziato la comparsa di sintomi dopo la sospensione della paroxetina nel 30% dei pazienti rispetto al 20% dei soggetti che hanno sospeso un placebo. Anche se la maggior parte dei sintomi riferiti durante gli studi clinici non era grave né descritta come grave, segnalazioni spontanee successive hanno dimostrato che, alla sospensione del medicinale, alcuni pazienti hanno avuto sintomi gravi e molto gravi.

Il problema del comportamento suicidario in pazienti trattati con paroxetina è stato dibattuto in passato sulle riviste scientifiche e a livello nazionale in qualche Stato membro. Nel maggio 2003 il Regno Unito ha riesaminato i dati degli studi clinici effettuati con la paroxetina per la terapia in età pediatrica del disturbo ossessivo compulsivo, dell'ansia sociale e della depressione maggiore, concludendo che questi dati dimostravano, in bambini e adolescenti, un nesso tra l'uso della paroxetina e l'aumento del rischio di labilità emotiva, compresi l'autolesionismo, l'ostilità e il comportamento suicidario. Diverse analisi hanno suggerito che la paroxetina aumentasse il rischio di questi eventi da 1,5 a 3,2 volte in più rispetto al placebo. Inoltre, in questa popolazione di pazienti non è stato possibile dimostrare l'efficacia della terapia. A fronte di questi dati l'uso della paroxetina è stato controindicato nel Regno Unito in bambini di età ≤ 18 anni con disturbi depressivi maggiori.

Il 13 giugno 2003, il Regno Unito ha avviato una procedura di deferimento all'EMA, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2003/83/CE e successive modifiche, per i medicinali contenenti paroxetina. In base ai dati sulle reazioni da sospensione e sul comportamento suicidario poc'anzi descritti il Regno Unito, ritenendo che fosse nell'interesse comunitario rivalutare il rapporto rischi/benefici della paroxetina, ha richiesto al CHMP di esprimere un parere sull'opportunità di confermare, modificare o sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti paroxetina.

ASPETTI RELATIVI ALL'EFFICACIA

In seno al CHMP si è dibattuto sull'efficacia dei medicinali contenenti paroxetina alla luce delle relazioni di valutazione del relatore e del correlatore nonché dei dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Efficacia negli adulti

Episodio depressivo maggiore

L'efficacia della paroxetina nel trattamento della depressione maggiore dell'adulto è stata stabilita e sostenuta da numerosi studi clinici a breve e lungo termine. L'efficacia a lungo termine sulla depressione è stata dimostrata in uno studio di mantenimento di 52 settimane strutturato per prevenire le recidive: ha avuto una recidiva il 12% dei pazienti trattati con paroxetina (20-40 mg al giorno) contro il 28% di quelli trattati con placebo.

Disturbo ossessivo compulsivo

L'efficacia della paroxetina nella terapia del disturbo ossessivo compulsivo dell'adulto è stata valutata in studi a breve e lungo termine. In alcuni studi a breve termine sono stati ottenuti risultati significativi e importanti. L'efficacia a lungo termine sul disturbo ossessivo compulsivo è stata dimostrata in tre studi di mantenimento di 24 settimane strutturati per prevenire le recidive: in uno dei tre studi si è osservata una significativa differenza nella percentuale di pazienti con recidiva trattati con paroxetina (38%) rispetto a quelli trattati con placebo (59%).

Disturbo di panico

L'efficacia della paroxetina nella terapia dei disturbi di panico dell'adulto è stata valutata in alcuni studi a breve e lungo termine. In alcuni di questi studi sono stati ottenuti risultati significativi e importanti. L'efficacia della paroxetina a lungo termine sul disturbo di panico è stata dimostrata in uno studio di mantenimento di 24 settimane strutturato per prevenire le recidive: ha avuto una recidiva il 5% dei pazienti trattati con paroxetina (10-40 mg al giorno) contro il 30% di quelli trattati con placebo. Questi risultati sono stati confermati da uno studio di mantenimento di 36 settimane.

Fobia sociale / ansia sociale

L'efficacia della paroxetina nella terapia dell'ansia sociale dell'adulto è stata valutata in alcuni studi a breve e lungo termine. Sono stati ottenuti risultati significativi e importanti negli studi a breve termine ma non in quelli a lungo termine; il CHMP ha concluso pertanto che l'efficacia a lungo termine non fosse stata dimostrata a sufficienza.

Disturbo d'ansia generalizzato

L'efficacia della paroxetina nella terapia del disturbo d'ansia generalizzato dell'adulto è stata valutata in alcuni studi a breve e lungo termine. Sono stati ottenuti risultati significativi e importanti negli studi a breve termine ma non in quelli a lungo termine; il CHMP ha concluso pertanto che l'efficacia a lungo termine non fosse stata dimostrata a sufficienza.

Disturbo post-traumatico da stress

L'efficacia della paroxetina nella terapia del disturbo post-traumatico da stress dell'adulto è stata valutata in alcuni studi a breve e lungo termine. Il CHMP ha ritenuto che, nonostante qualche difetto degli studi relativo soprattutto al fatto che in molti casi la depressione fosse associata ad altre malattie, esistono prove a sostegno dell'efficacia di questa indicazione. L'efficacia a lungo termine, tuttavia, non è stata dimostrata a sufficienza.

Sulla base dei dati presi in considerazione il CHMP ha concluso che la paroxetina è efficace nella terapia di: episodio depressivo maggiore, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo di panico con o senza agorafobia, fobia sociale/ansia sociale, disturbo d'ansia generalizzato e disturbo post-traumatico da stress. Il CHMP ha ritenuto inoltre che le informazioni di cui sopra relative all'efficacia a lungo termine dovessero essere inserite nella sezione 5.1 (Proprietà farmacodinamiche) del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Posologia

Il CHMP ha inoltre esaminato i dati disponibili a sostegno della posologia raccomandata in ciascuna delle suddette indicazioni. La dose giornaliera raccomandata di paroxetina è 40 mg/die per il disturbo ossessivo compulsivo e il disturbo di panico e 20 mg/die per le altre indicazioni. In seno al CHMP si è discusso in particolare sulla necessità o meno di ricorrere a dosi maggiori in alcuni pazienti e sulla possibilità di giustificare tale aumento sulla scorta dei dati disponibili. Alla luce dei dati forniti il CHMP ha notato che negli studi a dosaggio fisso la curva di risposta alla dose osservata era pressoché piatta, fatto questo che non suggerisce alcun vantaggio in termini di efficacia dall'uso di dosi superiori a quelle raccomandate. Esistono tuttavia alcuni dati clinici che suggeriscono un beneficio dell'aumento della dose in taluni pazienti.

Sulla base dei dati disponibili il CHMP ha concluso che, se si osserva una risposta insufficiente dopo alcune settimane di terapia alla dose raccomandata, alcuni pazienti potrebbero beneficiare di dosi aumentate gradualmente (10 mg per volta) fino a un massimo di 50 mg/die nella terapia di depressione maggiore, ansia sociale, disturbo d'ansia generalizzato e disturbo post-traumatico da stress, e fino a un massimo di 60 mg/die nella terapia del disturbo ossessivo compulsivo e del disturbo di panico. Il

CHMP ha perciò raccomandato che la sezione 4.2 (Posologia e modalità di somministrazione) del riassunto delle caratteristiche del prodotto venga corretta di conseguenza. Il CHMP, inoltre, ha ritenuto che le informazioni relative agli studi dose-risposta debbano essere inserite nella sezione 5.1 (Proprietà farmacodinamiche) del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Efficacia nei bambini

Attualmente l'uso della paroxetina non è autorizzato nei bambini e negli adolescenti in nessuno Stato membro dell'Unione europea. Dall'esame dei dati forniti dai titolari dell'AIC il CHMP ha concluso che l'efficacia del medicinale non fosse stata dimostrata nei bambini e adolescenti con depressione maggiore inseriti negli studi. Non sono state fornite prove sufficienti relative all'efficacia della paroxetina nella terapia del disturbo ossessivo compulsivo e della fobia sociale/ansia sociale. Dalle risposte fornite al CHMP dai titolari dell'AIC è emerso che non sono stati effettuati studi su bambini e adolescenti per le altre indicazioni approvate negli adulti. Non sono infine stati forniti dati a lungo termine.

ASPETTI RELATIVI ALLA SICUREZZA

Il profilo generale di sicurezza dei medicinali contenenti paroxetina è stato esaminato dal CHMP. In seno al CHMP si è dibattuto sull'efficacia dei medicinali contenenti paroxetina alla luce delle relazioni di valutazione del relatore e del correlatore nonché dei dati presentati dai titolari dell'AIC. I principali problemi discussi sono stati il rischio di suicidio e di reazioni da sospensione.

Comportamento suicidario, autolesionismo e ostilità

Adulti

Dopo aver valutato i dati degli studi clinici e di quelli successivi all'immissione in commercio, il CHMP ha concluso che esiste la possibilità di un maggior rischio di comportamento suicidario associato alla paroxetina in adulti giovani (18-29 anni), anche se questo maggior rischio non è risultato statisticamente significativo.

Nei gruppi di età superiore non è stato osservato un aumento del rischio. I risultati degli studi osservazionali non indicano un aumento del rischio di suicidio in pazienti trattati con paroxetina; allo stesso modo, le segnalazioni successive all'immissione in commercio rivelano basse percentuali di comportamento suicidario. Percentuali ugualmente basse sono state osservate nel corso di studi clinici in pazienti depressi trattati con placebo e paroxetina nonché nei soggetti con altri disturbi nei quali era indicata la paroxetina.

Bambini e adolescenti

I dati globali degli studi clinici mostrano un aumento del rischio di suicidio e comportamento ostile nella popolazione pediatrica (7-17 anni). L'incidenza di possibili eventi suicidari e autolesionismo nel gruppo trattato con paroxetina è risultata 2-3 volte superiore a quella del gruppo trattato con placebo, mentre gli eventi collegati all'ostilità erano 6 volte superiori per la paroxetina rispetto al placebo. Il comportamento suicidario associato alla paroxetina negli studi clinici era più evidente negli studi sulla depressione rispetto agli studi sul disturbo ossessivo compulsivo o sull'ansia sociale. L'ostilità era più evidente negli studi sul disturbo ossessivo compulsivo rispetto a quelli sulla depressione. Alla luce di questi dati, il CHMP ha concluso che nella sezione 4.4 (Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego) del riassunto delle caratteristiche del prodotto venga aggiunta l'affermazione che la paroxetina non deve essere utilizzata in bambini e adolescenti e che le informazioni sugli effetti avversi osservati negli studi clinici pediatrici vada inclusa nella sezione 4.8 (Effetti indesiderati) del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Nuovi dati ottenuti dopo il parere del CHMP del 22 aprile 2004: studi GPRD

Durante il processo di presa di decisione relativo al deferimento ai sensi dell'articolo 31 in merito alla paroxetina, a seguito del parere del CHMP del 22 aprile 2004, il Regno Unito ha informato la Commissione europea che erano stati resi disponibili i dati di tre nuovi studi riguardanti direttamente questo problema. A seguito di una riunione del comitato permanente, la Commissione ha incaricato il CHMP di esaminare i nuovi dati.

Questi nuovi dati riesaminati dal CHMP riguardano tre studi (uno pubblicato e due non pubblicati) basati sul database GPRD (General Practice Research Database) del Regno Unito. Questi studi hanno analizzato il rischio di comportamento suicida (suicidi compiuti, tentativi di suicidio e pensieri suicidi) associati all'uso di vari antidepressivi. Sebbene tutte e tre le analisi traessero i dati dallo stesso database, differivano tra di loro in termini di progettazione, definizioni, prodotti specifici paragonati e periodo di tempo in cui erano esaminati i dati dei pazienti. Sostanzialmente sono stati impiegati metodi simili per esaminare le differenze nel rischio di eventi suicidi tra pazienti di medici generici trattati con diversi antidepressivi.

Per gli adulti i tre studi non hanno mostrato una differenza significativa nel rischio di comportamento suicida tra pazienti cui sono somministrati diversi antidepressivi o antidepressivi di diverse classi (ossia antidepressivi triciclici (TCA) - contro SSRI contro altri antidepressivi). Per i bambini e gli adolescenti, sebbene non sia stato osservato alcun caso di suicidio compiuto, è stato riscontrato un maggiore rischio di comportamento suicida e autolesionista nei pazienti trattati con SSRI rispetto a quelli trattati con TCA e nei pazienti trattati con paroxetina rispetto a quelli trattati con altri SSRI. Questi studi non hanno mostrato un aumento statisticamente rilevante di eventi connessi con il suicidio o di autolesionismo nei giovani adulti. Inoltre, in uno degli studi è stata analizzata la relazione tra rischio di comportamento suicida e indicazione. Secondo i risultati, l'associazione di rischio di comportamento suicida e paroxitene appare significativa soltanto tra pazienti con depressione pregressa, ma non tra pazienti con depressione pregressa e ansia o soltanto ansia.

Sulla base dei nuovi dati valutati, il CHMP ha concluso quanto segue:

- I nuovi dati forniti dagli studi GPRD tendono a disorientare maggiormente (ad es. la relazione con l'indicazione tende a generare confusione), in confronto a quelli forniti dalle prove cliniche. Pertanto, anche se i dati ottenuti con gli studi GPRD non confermano i risultati delle prove cliniche per quanto riguarda un maggiore rischio nei pazienti con disturbi di ansia o nei giovani adulti, il fatto che questi rischi siano stati riscontrati nelle prove cliniche giustifica un'avvertenza nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (SPC) quanto al rischio di suicidio/pensieri suicidi nei bambini e negli adolescenti indipendentemente dall'indicazione ed un'avvertenza per i giovani adulti.
- Un aumento dei comportamenti di tipo suicida nei bambini e negli adolescenti era già stato osservato nei dati risultanti dagli studi clinici e in quelli post-commercializzazione; pertanto il CHMP ritiene che i nuovi dati non forniscano nuove prove a tale riguardo.

Tenuto conto di quanto sopra, il CHMP ha confermato le sue precedenti conclusioni in merito al rischio di comportamento suicida nei pazienti che assumono paroxetina. Il CHMP ha quindi concluso che l'avvertenza precedentemente approvata, secondo cui la paroxetina non deve essere usata nei bambini e negli adolescenti, che si trova nella Sezione 4.4 (Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego) dell'SPC e l'avvertenza relativa ai giovani adulti devono rimanere invariate.

Reazioni da sospensione

Adulti

I dati provenienti dagli studi clinici, dalle segnalazioni spontanee e dalla letteratura pubblicata dimostrano che le reazioni da sospensione associate alla terapia sono frequenti quando si interrompe il trattamento. Negli studi clinici gli eventi avversi osservati alla sospensione della terapia si sono verificati nel 30% dei pazienti trattati con paroxetina rispetto al 20% dei pazienti trattati con placebo.

Gli eventi avversi segnalati più frequentemente sono capogiri, alterazioni sensoriali, disturbi del sonno, ansia e cefalea. Altri sintomi riferiti alla sospensione della paroxetina comprendono agitazione, nausea, tremori, confusione, sudorazione, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi della vista. In generale questi eventi hanno un'intensità da lieve a moderata, compaiono entro la prima settimana dalla sospensione della terapia e si risolvono nel giro di due settimane. In una proporzione importante di persone, tuttavia, essi possono essere di notevole intensità e protrarsi nel tempo (2-3 mesi e oltre). Dai dati valutati non si sono rilevate indicazioni di una dipendenza indotta dalla paroxetina.

L'analisi dei dati degli studi clinici e delle segnalazioni spontanee indica che il rischio di reazioni da sospensione dipende da più fattori, comprese la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose stessa. Perciò, i pazienti trattati con dosaggi più elevati, quelli trattati per periodi più lunghi e i pazienti nei quali la terapia è stata sospesa bruscamente potrebbero essere a maggior rischio di sintomi da sospensione dopo aver interrotto l'assunzione di paroxetina.

Alla luce di queste considerazioni il CHMP ha concluso che nelle rispettive sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto vadano inseriti consigli sulle modalità di sospensione della paroxetina (a scalare) nonché un'avvertenza e una descrizione dei sintomi da sospensione osservati dopo l'interruzione della terapia; per facilitare la terapia a scalare, inoltre, devono essere resi disponibili appositi dosaggi e forme farmaceutiche.

Bambini e adolescenti

Negli studi clinici il 28% dei pazienti trattati con paroxetina ha riferito sintomi da sospensione rispetto al 19% dei pazienti trattati con placebo. I sintomi da sospensione più comuni nei bambini e negli adolescenti consistevano in cefalea, capogiri, nausea, nervosismo e dolori addominali. La maggior parte di questi sintomi era di intensità lieve o moderata. In nessun caso è stato necessario riprendere l'assunzione del farmaco. Non si sono osservati segni di dipendenza da paroxetina, sebbene non si disponga di dati a lungo termine.

Gravidanza/neonati

Il CHMP ha esaminato i dati provenienti dalla letteratura pubblicata e dalle segnalazioni spontanee in relazione alle reazioni da sospensione in neonati le cui madri hanno assunto paroxetina durante la gravidanza. Si possono verificare sintomi quali distress respiratorio, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della termoregolazione, difficoltà di alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonica, ipotonia, iperreflessia, tremori, agitazione, irritabilità, letargia, pianto inarrestabile, sonnolenza e disturbi del sonno.

Sulla base dei dati disponibili il CHMP ritiene che nella sezione 4.6 (Gravidanza e allattamento) del riassunto delle caratteristiche del prodotto debbano essere inserite le suddette informazioni sui sintomi osservabili nel neonato in seguito all'uso della paroxetina da parte della madre negli ultimi mesi di gravidanza.

Acatisia

I dati disponibili, compresi quelli degli studi clinici, indicano un aumento del rischio di acatisia con l'uso di paroxetina. Questo sintomo si manifesta con maggiore probabilità entro le prime settimane di terapia.

In considerazione di ciò, il CHMP ritiene che nella sezione 4.4 (Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego) del riassunto delle caratteristiche del prodotto debba essere inserita un'avvertenza circa il rischio di comparsa di acatisia nei pazienti trattati con paroxetina.

Sicurezza a lungo termine nei bambini

Il CHMP sottolinea che, nel caso di bambini e adolescenti, mancano dati di sicurezza a lungo termine relativi alla crescita, alla maturazione e allo sviluppo cognitivo e comportamentale.

CONCLUSIONI GENERALI SUL RAPPORTO RISCHI/BENEFICI

Relativamente all'efficacia il CHMP ha concluso che la paroxetina è efficace nella terapia di: episodio depressivo maggiore, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo di panico con o senza agorafobia, fobia sociale/ansia sociale, disturbo d'ansia generalizzato e disturbo post-traumatico da stress negli adulti. Il CHMP ha anche concluso che l'efficacia non è stata dimostrata in bambini e adolescenti con disturbo depressivo maggiore. Per questa popolazione di pazienti non sono state fornite prove sufficienti dell'efficacia della paroxetina nella terapia del disturbo ossessivo compulsivo e della fobia sociale/ansia sociale. Per le altre indicazioni attualmente approvate negli adulti non sono disponibili studi in bambini e adolescenti.

Per quanto riguarda la sicurezza i dati globali degli studi clinici indicano che la paroxetina si associa a un aumento del rischio di suicidio e comportamento ostile nella popolazione pediatrica (7-17 anni). I dati degli studi clinici e delle segnalazioni successive all'immissione in commercio nei giovani adulti (18-29 anni) evidenziano la possibilità di un maggior rischio di comportamento suicidario associato alla paroxetina. La paroxetina è associata a reazioni da sospensione che possono avere un'intensità grave e una durata prolungata. L'uso di paroxetina è associato alla comparsa di acatisia.

Il CHMP ha quindi concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti paroxetina nelle indicazioni approvate è favorevole e che le autorizzazioni all'immissione in commercio vadano confermate in conformità:

1. al riassunto delle caratteristiche del prodotto riportato nell'allegato III del parere del CHMP, purché sia segnalato quanto segue:

- Indicazioni terapeutiche

Trattamento di:

- episodio depressivo maggiore
- disturbo ossessivo compulsivo
- disturbo di panico con o senza agorafobia
- fobia sociale / ansia sociale
- disturbo d'ansia generalizzato
- disturbo post-traumatico da stress

- Posologia e modalità di somministrazione

Riformulazione al fine di contemplare la possibilità di aumentare la dose raccomandata, se si osserva una risposta insufficiente dopo alcune settimane di terapia alla dose raccomandata.

Rinforzo delle avvertenze relative ai sintomi da sospensione osservati dopo la sospensione della paroxetina e necessità di una riduzione scalare.

Aggiunta delle informazioni sulla scarsa efficacia e sul maggior rischio di comportamento suicidario e ostilità in bambini e adolescenti (7-17 anni).

- Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Aggiunta/rinforzo delle informazioni sulla scarsa efficacia e sul maggior rischio di comportamento suicidario e ostilità in bambini e adolescenti (7-17 anni), suicidio/ideazione suicida e sintomi da sospensione.

- Gravidanza e allattamento

Aggiunta delle informazioni sui sintomi che si possono verificare nel neonato in seguito all'assunzione materna di paroxetina negli ultimi mesi di gravidanza.

- Effetti indesiderati

Ampliamento dei sintomi da sospensione osservati dopo l'interruzione della terapia con paroxetina e aggiunta delle informazioni sugli eventi avversi ottenute dagli studi clinici in pediatria.

- Proprietà farmacodinamiche

Aggiunta delle informazioni relative all'efficacia a lungo termine della paroxetina e degli studi dose-risposta;

2. alle condizioni definite nell'allegato IV del parere del CHMP, compresa la presentazione, con cadenza semestrale, di aggiornamenti periodici sulla sicurezza nei prossimi due anni.

Il CHMP, previo esame dei dati supplementari messi a disposizione dopo il parere del 22 aprile 2004, ha concluso che questi dati non cambiano le sue precedenti conclusioni e raccomandazioni.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che

- il Comitato ha tenuto conto del deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti paroxetina;
- il Comitato ha concluso che i medicinali contenenti paroxetina sono efficaci nella terapia di: episodio depressivo maggiore, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo di panico con o senza agorafobia, fobia sociale/ansia sociale, disturbo d'ansia generalizzato e disturbo post-traumatico da stress negli adulti;
- il Comitato ha concluso che l'efficacia non è stata dimostrata in bambini e adolescenti con disturbo depressivo maggiore. Per questa popolazione di pazienti non sono state fornite prove sufficienti dell'efficacia della paroxetina nella terapia del disturbo ossessivo compulsivo e della fobia sociale/ansia sociale. Per le altre indicazioni attualmente approvate negli adulti non sono disponibili studi in bambini e adolescenti;
- il Comitato ha evidenziato l'esistenza di preoccupazioni sulla sicurezza dei medicinali contenenti paroxetina. La paroxetina si associa a un maggior rischio di comportamento suicidario e ostilità nella popolazione pediatrica (7-17 anni); esiste inoltre la possibilità, nei giovani adulti (18-29 anni), di un maggior rischio di comportamento suicidario associato a reazioni da sospensione, che possono essere di intensità grave e durata prolungata, nonché alla comparsa di acatisia,
- il Comitato di conseguenza ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti paroxetina è favorevole nella terapia di: episodio depressivo maggiore, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo di panico con o senza agorafobia, fobia sociale/ansia sociale, disturbo d'ansia generalizzato e disturbo post-traumatico da stress negli adulti.

Il CHMP ha quindi raccomandato di confermare le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti paroxetina citati nell'allegato I con le modifiche apportate in conformità con il riassunto delle caratteristiche del prodotto riportato nell'allegato III e alle condizioni riportate nell'allegato IV.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: Questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (SPC) è quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 31) per prodotti medicinali contenenti paroxetina. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{NOME DI FANTASIA} {Dosaggio} {Forma farmaceutica}

[Da completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Ogni <compressa><compressa rivestita><compressa rivestita con film> contiene
paroxetina <10 mg><20 mg><30 mg><40 mg>

<Ogni ml di <soluzione orale><sospensione orale> contiene
paroxetina <2 mg>

[Da completare con i dati nazionali]

3. FORMA FARMACEUTICA

<Compressa> <Compressa rivestita> <Compressa rivestita con film>
<Soluzione orale> <Sospensione orale>

[Da completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di

- Episodio di depressione maggiore
- Disturbo ossessivo compulsivo
- Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia
- Disturbo d'ansia sociale/fobia sociale
- Disturbo d'ansia generalizzata
- Disturbo da stress post-traumatico

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare la *paroxetina* una volta al giorno, al mattino con del cibo.

<Le compresse devono essere deglutite piuttosto che masticate.>

<Agitare il flacone prima dell'uso>

[Da completare con i dati nazionali]

EPISODI DI DEPRESSIONE MAGGIORE

La dose raccomandata è di 20 mg, una volta al giorno. In generale, il miglioramento nei pazienti inizia dopo una settimana, ma può divenire evidente solo dalla seconda settimana di terapia.

Come per tutti i farmaci antidepressivi, il dosaggio deve essere rivisto e aggiustato se necessario entro le prime tre - quattro settimane dall'inizio della terapia ed in seguito come ritenuto clinicamente appropriato.

In alcuni pazienti, che hanno una risposta insufficiente alla dose di 20 mg, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 50 mg al giorno, con aumenti graduali di 10 mg, in base alla risposta del paziente.

I pazienti con depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di almeno sei mesi per assicurarsi che siano liberi da sintomi.

DISTURBO OSSESSIVO COMPULSIVO

La dose raccomandata è di 40 mg al giorno. I pazienti devono iniziare con una dose di 20 mg al giorno e la dose può essere aumentata gradualmente, con aumenti di 10 mg sino alla dose raccomandata. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale del dosaggio fino ad un massimo di 60 mg al giorno. I pazienti con disturbo ossessivo compulsivo devono essere trattati per un periodo sufficiente per assicurarsi che siano liberi da sintomi. Tale periodo può essere di diversi mesi o anche più lungo (vedere sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche).

DISTURBO DA ATTACCHI DI PANICO

La dose raccomandata è di 40 mg al giorno. I pazienti devono iniziare con una dose di 10 mg al giorno e la dose aumentata gradualmente, con aumenti di 10 mg alla dose raccomandata, in base alla risposta del paziente.

Un basso dosaggio iniziale è raccomandato per ridurre al minimo il potenziale peggioramento della sintomatologia da panico, come si è osservato generalmente nel trattamento iniziale di questo disturbo. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose fino ad un massimo di 60 mg al giorno. I pazienti con disturbo da attacchi di panico devono essere trattati per un periodo sufficiente ad assicurare che siano liberi da sintomi. Tale periodo può essere di diversi mesi o anche più lungo (vedere sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche).

DISTURBO D'ANSIA SOCIALE/FOBIA SOCIALE

La dose raccomandata è di 20 mg al giorno. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con aumenti di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg al giorno. L'uso a lungo termine deve essere valutato periodicamente (vedere sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche).

DISTURBO D'ANSIA GENERALIZZATA

La dose raccomandata è di 20 mg al giorno. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con aumenti di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg al giorno. L'uso a lungo termine deve essere valutato periodicamente (vedere sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche).

DISTURBO DA STRESS POST-TRAUMATICO

La dose raccomandata è di 20 mg al giorno. Se dopo alcune settimane si osserva una risposta insufficiente alla dose raccomandata, alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento graduale della dose, con aumenti di 10 mg, fino ad un massimo di 50 mg al giorno. L'uso a lungo termine deve essere valutato periodicamente (vedere sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche).

INFORMAZIONI GENERALI

SINTOMI DA SOSPENSIONE OSSERVATI IN SEGUITO AD INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON PAROXETINA

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e sezione 4.8 Effetti indesiderati).

Il regime a riduzioni graduali della posologia usato negli studi clinici ha utilizzato un decremento progressivo del dosaggio giornaliero pari a 10 mg ad intervalli settimanali.

Se si dovessero manifestare, a seguito della riduzione della dose o al momento della interruzione del trattamento, sintomi non tollerati, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose ma in modo più graduale.

Popolazioni speciali:

- **Anziani**

Nei soggetti anziani è stato riscontrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina, tuttavia il range delle concentrazioni plasmatiche è sovrapponibile a quello osservato in soggetti più giovani.

Il trattamento deve iniziare alle stesse dosi utilizzate nell'adulto. In alcuni pazienti può essere utile l'incremento della dose, ma la dose massima non deve superare i 40 mg al giorno.

- **Bambini e adolescenti (7-17 anni)**

La paroxetina non deve essere usata per il trattamento di bambini ed adolescenti in quanto è stato riscontrato in studi clinici controllati come la paroxetina sia associata ad un aumento del rischio di comportamento suicidario e di atteggiamento ostile. Inoltre in tali studi l'efficacia non è stata dimostrata in modo adeguato (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e sezione 4.8 Effetti indesiderati).

- **Bambini di età inferiore ai 7 anni**

L'uso di paroxetina in bambini di età inferiore a 7 anni non è stato studiato. La paroxetina non deve essere usata fino a quando la sicurezza e l'efficacia in questo gruppo di età non siano state determinate.

- **Insufficienza renale/epatica**

In pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) o in pazienti con insufficienza epatica è stato riscontrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina. Pertanto il dosaggio deve essere limitato alle dosi più basse dell'intervallo posologico.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota alla paroxetina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La paroxetina è controindicata in associazione con farmaci inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO-inibitori). Il trattamento con paroxetina può essere iniziato:

- due settimane dopo l'interruzione del trattamento con un MAO-inibitore non reversibile o
- almeno 24 ore dopo l'interruzione del trattamento con un MAO-inibitore reversibile (per esempio moclobemide).

L'inizio della terapia con qualsiasi MAO-inibitore deve avvenire ad almeno una settimana di distanza dall'interruzione del trattamento con paroxetina.

La paroxetina non deve essere usata in associazione a tioridazina poichè, come con altri farmaci inibitori dell'enzima epatico CYP450 2D6, la paroxetina può elevare i livelli plasmatici della tioridazina (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

La somministrazione di tioridazina da sola può indurre prolungamento dell'intervallo QTc associato a gravi aritmie ventricolari quali torsioni di punta e morte improvvisa.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento con paroxetina deve essere iniziato con cautela due settimane dopo la cessazione del trattamento con MAO-inibitori irreversibili o 24 ore dopo la cessazione del trattamento con MAO-inibitori reversibili. Il dosaggio di paroxetina deve essere aumentato gradualmente fino a raggiungere una risposta ottimale (vedere 4.3 Controindicazioni e 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

Bambini ed adolescenti (7-17 anni)

La paroxetina non deve essere usata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. In studi clinici è stato osservato un aumento dei comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) e atteggiamenti ostili (prevalentemente aggressività, comportamento oppositivo e rabbia) più frequentemente nei bambini e negli adolescenti trattati con paroxetina in confronto a quelli trattati con placebo. Inoltre in tali studi l'efficacia non è stata dimostrata in modo adeguato e non esistono dati di sicurezza a lungo termine in bambini ed adolescenti relativi alla crescita, alla maturazione e allo sviluppo cognitivo e comportamentale (vedere sezione 4.8 Effetti indesiderati).

Suicidio/ideazione suicidaria

La depressione è associata ad aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio. Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale con tutte le terapie antidepressive che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali la paroxetina è prescritta possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici si devono pertanto osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di pensieri suicidi o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento.

E' possibile un aumento del rischio di comportamento suicidario in giovani-adulti di 18-29 anni. I giovani-adulti devono essere pertanto attentamente controllati nel corso del trattamento.

Non esistono dati sufficienti relativi al rischio di comportamento suicidario durante il trattamento di pazienti mai trattati prima, tuttavia deve essere garantito un attento controllo.

I pazienti (e chi si prende cura di essi) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare la comparsa di ideazioni/comportamenti suicidari o di pensieri di autolesionismo e, se tali sintomi si presentano, devono immediatamente consultare un medico.

Acatisia

L'uso di paroxetina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione interna di irrequietezza e di agitazione psicomotoria quale l'impossibilità di sedere o stare immobile generalmente associate ad un malessere soggettivo. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

Sindrome serotoninergica/sindrome maligna da neurolettici

In rare occasioni, sono stati riportati casi suggestivi di comparsa della sindrome serotoninergica o della sindrome maligna da neurolettici, in associazione al trattamento con paroxetina, in particolare quando somministrata in concomitanza ad altri farmaci serotoninergici e/o neurolettici. Poiché tali sindromi possono comportare condizioni di potenziale pericolo di vita, si deve interrompere il trattamento con paroxetina in caso di comparsa di tali eventi (caratterizzati da quadri di sintomi, quali ipertermia, rigidità, mioclono, squilibri del sistema autonomo con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale compresi confusione, irritabilità, agitazione estrema che evolve a delirio e coma) e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto. La paroxetina non deve essere usata in associazione a precursori della serotonina (quali L-triptofano, oxitriptano) a causa del rischio di sindrome serotoninergica (vedere sezioni 4.3 Controindicazioni e 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Mania

Come con tutti gli antidepressivi, la paroxetina deve essere usata con cautela in pazienti con anamnesi positiva per mania.

La paroxetina deve essere sospesa in tutti i pazienti che entrano in una fase maniacale.

Insufficienza renale/epatica

Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza renale grave o nei pazienti con insufficienza epatica (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Diabete

Nei pazienti diabetici il trattamento con gli SSRI può alterare il controllo glicemico. Può essere necessario modificare il dosaggio dell'insulina e/o degli ipoglicemizzanti orali.

Epilessia

Come con altri antidepressivi, la paroxetina deve essere usata con cautela in pazienti con epilessia.

Convulsioni

L'incidenza complessiva di convulsioni in pazienti trattati con paroxetina è inferiore allo 0,1%. Il farmaco deve essere sospeso in tutti i pazienti che presentano convulsioni.

Terapia elettroconvulsivante (ECT)

Esiste esperienza clinica limitata nella somministrazione concomitante di paroxetina con terapia elettroconvulsivante (ECT).

Glaucoma

Come con altri SSRI, la paroxetina infrequentemente causa midriasi e deve essere usata con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o con anamnesi positiva per glaucoma.

Patologie cardiovascolari

In pazienti con patologie cardiovascolari devono essere osservate le precauzioni consuete.

Iponatremia

Raramente è stata riportata iponatremia, prevalentemente negli anziani. Deve essere esercitata cautela anche in quei pazienti a rischio di iponatremia, per esempio per terapie concomitanti e cirrosi. L'iponatremia è in genere reversibile dopo la sospensione della paroxetina.

Emorragie

Con gli SSRI sono stati riportati casi di disturbi emorragici a livello cutaneo, quali ecchimosi e porpora. Sono state riportate altre manifestazioni emorragiche, per esempio emorragie gastrointestinali. I pazienti anziani possono essere maggiormente a rischio.

Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI in concomitanza ad anticoagulanti orali, a farmaci noti per influire sulla funzione piastrinica o ad altri farmaci che possono aumentare il rischio di emorragie (per esempio antipsicotici atipici quali clozapina, fenotiazina, gran parte degli antidepressivi

triciclici, acido acetilsalicilico, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), COX-2 inibitori) e nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi emorragici o condizioni che possono predisporre ad emorragie.

<Parabeni>

<La sospensione orale di paroxetina contiene metil- e propil- idrossibenzoato (parabeni), noti per causare orticaria; generalmente reazioni di tipo ritardato, come la dermatite da contatto, ma raramente reazioni di tipo immediato con broncospasmo.> [Da completare con i dati nazionali]

Sintomi da sospensione osservati in caso di interruzione del trattamento con paroxetina

I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento è interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere sezione 4.8 Effetti indesiderati)

Negli studi clinici gli eventi indesiderati osservati con l'interruzione del trattamento si presentavano nel 30% dei pazienti in trattamento con paroxetina, in confronto al 20% dei pazienti trattati con placebo:

l'insorgenza di sintomi da sospensione non è la stessa nei casi in cui un farmaco induce assuefazione o dipendenza.

Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, il dosaggio e il tasso di riduzione della dose.

Sono stati riportati vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi sogni vividi), agitazione o ansia, nausea, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possono durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di paroxetina, quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con paroxetina", sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci serotoninergici

Come con altri SSRI, la somministrazione contemporanea con farmaci serotoninergici (compresi MAO-inibitori, L-triptofano, triptani, tramadolo, linezolid, SSRI, litio e preparazioni a base di erba di san Giovanni - *Hypericum perforatum*) può portare alla insorgenza di effetti associati alla serotonina (sindrome serotoninergica: vedere sezione 4.3 Controindicazioni e sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego). Si deve consigliare cautela ed è richiesto un più attento controllo clinico quando tali farmaci sono somministrati in concomitanza con paroxetina.

Enzimi preposti al metabolismo dei farmaci

Il metabolismo e la farmacocinetica della paroxetina possono essere influenzati dalla induzione o dalla inibizione degli enzimi che metabolizzano i farmaci.

Qualora la paroxetina sia somministrata in concomitanza con un farmaco noto per essere inibitore del metabolismo enzimatico, deve essere preso in considerazione l'uso delle dosi più basse dell'intervallo posologico.

In caso di somministrazione in concomitanza con farmaci noti quali induttori del metabolismo enzimatico (ad esempio carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fenitoina), non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale. Qualsiasi successiva modifica della posologia deve essere basata sulla risposta clinica (tollerabilità ed efficacia).

Prociclidina: la somministrazione giornaliera di paroxetina aumenta in modo significativo i livelli plasmatici di prociclidina. Se si osservano effetti anticolinergici, la dose di prociclidina deve essere ridotta.

Anticonvulsivanti: carbamazepina, fenitoina, sodio valproato. La somministrazione concomitante non sembra mostrare alcun effetto sul profilo farmacocinetico e farmacodinamico nei pazienti epilettici.

Potenza inibitoria di paroxetina sul CYP2D6

Come altri antidepressivi, inclusi altri SSRI, la paroxetina inibisce l'enzima CYP2D6 del citocromo epatico P450. L'inibizione del CYP2D6 può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di farmaci in co-somministrazione, metabolizzati da questo enzima. Sono compresi tra questi farmaci alcuni antidepressivi triciclici (ad esempio clomipramina, nortriptilina e desipramina), neurolettici fenotiazinici (ad esempio perfenazina e tioridazina, vedere sezione 4.3 Controindicazioni), risperidone, alcuni antiaritmici di Tipo 1 C (ad esempio propafenone e flecainide) e metoprololo.

Non è raccomandato l'uso di paroxetina in associazione con metoprololo, somministrato nella insufficienza cardiaca, a causa del ridotto indice terapeutico del metoprololo in questa indicazione.

Alcool

Come con altri farmaci psicotropi, i pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcool in corso di trattamento con paroxetina.

Anticoagulanti orali

Può presentarsi una interazione farmacodinamica tra paroxetina e anticoagulanti orali. L'uso concomitante di paroxetina ed anticoagulanti orali può portare ad un aumento della attività anticoagulante ed al rischio di emorragie. Pertanto la paroxetina deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), acido acetilsalicilico ed altri antiaggreganti piastrinici

Può verificarsi una interazione farmacodinamica tra paroxetina e FANS/acido acetilsalicilico. L'uso concomitante di paroxetina e FANS/acido acetilsalicilico può portare ad un aumento del rischio di emorragie (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI in concomitanza ad anticoagulanti orali, farmaci noti per influire sulla funzione piastrinica o ad altri farmaci che possono aumentare il rischio di emorragie (per esempio antipsicotici atipici quali clozapina, fenotiazina, gran parte degli antidepressivi triciclici, acido acetilsalicilico, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), COX-2 inibitori) e nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi emorragici o condizioni che possono predisporre ad emorragie.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Dati relativi ad un numero limitato di casi di esposizione in gravidanza non hanno fornito indicazioni di un aumento del rischio di malformazioni congenite nei neonati.

La paroxetina deve essere somministrata in gravidanza solo quando strettamente indicato. Deve essere richiesto alle donne che stanno pianificando una gravidanza o alle donne che iniziano una gravidanza durante la terapia di consultare il proprio medico. L'interruzione brusca durante la gravidanza deve essere evitata (vedere "Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con paroxetina", sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

I neonati devono essere tenuti sotto osservazione se l'uso materno di paroxetina continua negli stadi più avanzati della gravidanza, in particolare nel terzo trimestre.

I sintomi seguenti si possono presentare nei neonati in seguito all'uso materno di paroxetina negli stadi più avanzati della gravidanza: distress respiratorio, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile,

difficoltà nell'alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà nell'addormentamento. Tali sintomatologia potrebbe essere dovuta o agli effetti serotoninergici o ai sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicazioni iniziano immediatamente al momento del parto o subito dopo (meno di 24 ore).

Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva, ma non hanno indicato effetti dannosi diretti rispetto alla gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza)

Allattamento

Piccole quantità di paroxetina sono escrete nel latte materno. In studi pubblicati, le concentrazioni sieriche in neonati allattati al seno erano non rilevabili (<2 ng/ml) o molto basse (<4 ng/ml). In questi neonati non è stato osservato alcun segno degli effetti del farmaco. Tuttavia la paroxetina non deve essere usata durante l'allattamento a meno che i benefici attesi per la madre giustifichino i potenziali rischi per il feto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'esperienza clinica ha dimostrato che la terapia con paroxetina non è associata ad alterazioni delle funzioni cognitive o psicomotorie. Tuttavia, come con tutti i farmaci psicoattivi, i pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di autoveicoli e nell'uso di macchinari. Sebbene la paroxetina non aumenti gli effetti dannosi psichici e motori indotti dalla assunzione di alcool, non è consigliato l'uso concomitante di paroxetina e alcool.

4.8 Effetti indesiderati

Alcune delle reazioni avverse al farmaco sotto riportate possono diminuire in intensità e frequenza con la continuazione del trattamento e non comportano generalmente interruzione della terapia. Le reazioni avverse sono elencate di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$, $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), molto rare ($<1/10000$), incluse segnalazioni isolate.

Disturbi ematologici e del sistema linfatico

Non comuni: disturbi emorragici, in particolare a carico della cute e delle mucose (per lo più ecchimosi).

Molto rari: trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario

Molto rari: reazioni allergiche (incluse orticaria ed angioedema).

Disturbi endocrini

Molto rari: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi del metabolismo e nutrizionali

Comuni: diminuzione dell'appetito.

Rari: iponatremia.

L'iponatremia è stata soprattutto riportata in pazienti anziani ed è talvolta dovuta alla sindrome di inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi psichiatrici

Comuni: sonnolenza, insonnia.

Non comuni: confusione, allucinazioni.

Rari: reazioni maniacali, agitazione, ansia, depersonalizzazione, attacchi di panico, acatisia (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

Tali sintomi possono essere dovuti alla patologia di base.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: vertigini, tremori

Non comuni: disturbi extrapiramidali

Rari: convulsioni.

Molto rari: sindrome serotoninergica (i sintomi possono includere agitazione, confusione, diaforesi, allucinazioni, iperreflessia, mioclono, brividi, tachicardia e tremore).

Sono stati riportati casi di disturbi extrapiramidali, inclusa distonia oro-facciale, a volte in pazienti già affetti da disturbi del movimento o in pazienti in trattamento con neurolettici.

Disturbi oculari

Comuni: visione offuscata.

Molto rari: glaucoma acuto.

Disturbi cardiaci

Non comuni: tachicardia sinusale.

Rari: bradicardia.

Disturbi vascolari

Non comuni: aumento o calo transitorio della pressione arteriosa.

Sono stati riportati aumenti o cali transitori della pressione arteriosa in seguito a trattamento con paroxetina, di solito in pazienti con preesistente ipertensione o ansia.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino

Comuni: sbadiglio.

Disturbi gastrointestinali

Molto comuni: nausea.

Comuni: stipsi, diarrea, secchezza delle fauci.

Molto rari: emorragie gastrointestinali.

Disturbi epato-biliari

Rari: incremento degli enzimi epatici

Molto rari: eventi a carico del fegato (quali epatite, talvolta associata ad ittero e/o insufficienza epatica)

Sono stati riportati incrementi degli enzimi epatici. Nel periodo successivo all'immissione in commercio sono stati anche riferiti, molto raramente, eventi a carico del fegato (quali epatite, talvolta associata a ittero e/o insufficienza epatica). Si deve prendere in considerazione la sospensione del trattamento nel caso di prolungato incremento dei valori dei test di funzionalità epatica.

Disturbi della cute e del sottocutaneo

Comuni: sudorazione.

Non comuni: rash cutaneo, prurito.

Molto rari: reazioni di fotosensibilità.

Disturbi renali ed urinari

Non comuni: ritenzione urinaria.

Disturbi del sistema riproduttivo e mammari

Molto comuni: disfunzioni sessuali.

Rari: iperprolattinemia/galattorrea.

Molto rari: priapismo.

Disturbi muscoloscheletrici

Rari: artralgia, mialgia.

Disturbi generali e relativi al sito di somministrazione

Comuni: astenia, aumento del peso corporeo.

Molto rari: edema periferico.

SINTOMI DA SOSPENSIONE OSSERVATI IN SEGUITO AD INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO CON PAROXETINA

Comuni: vertigini, disturbi sensoriali, disturbi del sonno, ansia, cefalea.

Non comuni: agitazione, nausea, tremore, confusione, sudorazione, instabilità emotiva, disturbi della visione, palpitazioni, diarrea, irritabilità.

L'interruzione del trattamento con paroxetina (soprattutto se brusca) porta in genere a sintomi da sospensione.

Sono stati riportati vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi sogni vividi), agitazione o ansia, nausea, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotionale, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati. Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con paroxetina, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione e sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

EVENTI AVVERSI OSSERVATI IN CORSO DI STUDI CLINICI IN PAZIENTI IN ETÀ PEDIATRICA

Durante studi clinici a breve termine (fino a 10-12 settimane) in bambini ed adolescenti sono stati riportati i seguenti eventi avversi, nei pazienti trattati con paroxetina con una frequenza pari ad almeno il 2% dei pazienti e tali eventi si sono verificati con una incidenza per lo meno due volte superiore rispetto al placebo: aumento dei comportamenti correlati al suicidio (compresi tentativi di suicidio e ideazioni suicidarie), comportamento autolesionistico e incremento dell'atteggiamento ostile. Ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio sono stati osservati principalmente durante studi clinici con adolescenti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore. L'incremento dell'atteggiamento ostile si è presentato in particolare nei bambini con disturbo ossessivo compulsivo, specialmente nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Ulteriori eventi che sono stati osservati più frequentemente nel gruppo trattato con paroxetina rispetto a quello trattato con placebo sono stati: diminuzione dell'appetito, tremore, sudorazione, ipercinesia, agitazione, labilità emotiva (incluso pianto e fluttuazioni dell'umore). Negli studi dove è stato utilizzato il regime terapeutico con riduzioni graduali della dose, i sintomi riportati durante la fase di riduzione graduale o al momento della interruzione del trattamento con paroxetina, osservati con una frequenza pari ad almeno il 2% dei pazienti e che si sono verificati con una incidenza per lo meno due volte superiore rispetto al placebo, sono stati: labilità emotiva (incluso pianto, fluttuazioni dell'umore, autolesionismo, ideazioni suicidarie e tentativi di suicidio), nervosismo, vertigini, nausea e dolore addominale (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Sulla base delle informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio con paroxetina, appare evidente un ampio margine di sicurezza.

L'esperienza nei casi di sovradosaggio di paroxetina ha indicato che, oltre ai sintomi descritti nella sezione 4.8 Effetti indesiderati, sono stati riportati vomito, midriasi, febbre, variazioni della pressione arteriosa, cefalea, contrazioni muscolari involontarie, agitazione, ansia e tachicardia.

I pazienti si sono generalmente ripresi senza gravi sequele anche nei casi in cui la paroxetina è stata assunta, da sola, fino a dosi di 2000 mg. Eventi quali coma o alterazioni dell'ECG sono stati occasionalmente riferiti, molto raramente con esito fatale, ma in genere quando paroxetina è stata assunta in associazione ad altri farmaci psicotropi, con o senza alcool.

Trattamento

Non è noto nessun antidoto specifico.

Il trattamento deve basarsi sulle misure generali utilizzate nel trattamento del sovradosaggio con antidepressivi. Qualora appropriato, si consiglia svuotamento gastrico attraverso induzione di emesi o lavanda gastrica o entrambi. Successivamente allo svuotamento, può essere somministrato carbone attivo, 20 o 30 g ogni 4-6 ore durante le prime 24 ore dopo l'ingestione. E' indicata una terapia di supporto con attenta osservazione e frequente monitoraggio dei segni vitali.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi – inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, codice ATC: N06A B05

Meccanismo di azione

Paroxetina è un potente e selettivo inibitore della ricaptazione della 5-idrossitriptamina (5-HT; serotonina); la sua azione antidepressiva e la sua efficacia nel trattamento del disturbo ossessivo compulsivo, disturbo d'ansia sociale/fobia sociale, disturbo d'ansia generalizzata, disturbo da stress post-traumatico e disturbo da attacchi di panico si ritengono correlate a questa specifica inibizione della ricaptazione della 5-HT nei neuroni cerebrali.

Paroxetina non è chimicamente correlabile ai triciclici, tetraciclici ed agli altri antidepressivi disponibili.

Paroxetina ha bassa affinità per i recettori colinergici di tipo muscarinico e studi negli animali hanno evidenziato solo deboli proprietà anticolinergiche.

In accordo con questa selettività d'azione, alcuni studi *in vitro* hanno evidenziato che, a differenza degli antidepressivi triciclici, paroxetina ha bassa affinità per gli alfa 1, alfa 2 e beta-adrenorecettori, per i recettori dopaminergici (D2), per i recettori 5-HT1 like e 5-HT2, e per quelli dell'istamina (H1). Questa mancanza di interazione con i recettori post-sinaptici *in vitro* è stata confermata dagli studi *in vivo*, che hanno dimostrato l'assenza di proprietà depressive sul sistema nervoso centrale e di proprietà ipotensive.

Effetti farmacodinamici

Paroxetina non altera le funzioni psicomotorie e non potenzia gli effetti depressivi dell'etanolo.

Analogamente ad altri inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, paroxetina causa sintomi correlati all'eccessiva stimolazione del recettore della serotonina in caso di somministrazione ad animali precedentemente trattati con inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) o triptofano.

Studi relativi al comportamento e al EEG indicano come paroxetina sia debolmente attivante a dosi in genere maggiori di quelle richieste per inibire la ricaptazione della serotonina. Le proprietà attivanti non sono per loro natura "anfetamino-simili". Studi nell'animale indicano che paroxetina è ben tollerata dal sistema cardiovascolare. Paroxetina non causa modifiche significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'ECG dopo somministrazione a soggetti sani.

Studi indicano che paroxetina, al contrario degli antidepressivi che inibiscono la ricaptazione della noradrenalina, ha una più ridotta propensione ad inibire gli effetti antiipertensivi della guanetidina. Paroxetina, nel trattamento dei disturbi depressivi, dimostra una efficacia comparabile a quella degli antidepressivi standard.

Esiste anche una certa evidenza che paroxetina possa avere un valore terapeutico nei pazienti che non rispondono alla terapia standard.

La somministrazione della dose al mattino non ha alcun effetto negativo sulla qualità o la durata del sonno. Inoltre i pazienti, quando rispondono alla terapia con paroxetina, possono riportare un miglioramento del sonno.

Risposta alla dose

Negli studi a dose fissa la curva dose risposta si presenta piatta, non indicando un vantaggio in termini di efficacia nell'utilizzo di dosi più alte di quelle raccomandate. Tuttavia esistono alcuni dati clinici che suggeriscono che incrementi successivi della dose possono essere di beneficio per alcuni pazienti.

Efficacia a lungo termine

L'efficacia a lungo termine di paroxetina nella depressione è stata dimostrata in uno studio di mantenimento di 52 settimane, con disegno atto a valutare la prevenzione delle ricadute: le ricadute nei pazienti trattati con paroxetina (20-40 mg al giorno) si verificavano nel 12% dei casi, in confronto al 28% dei casi nei pazienti che assumevano placebo.

L'efficacia a lungo termine di paroxetina nel trattamento del disturbo ossessivo compulsivo è stata esaminata in tre studi di mantenimento di 24 settimane, con disegno atto a valutare la prevenzione delle ricadute. In uno dei tre studi è stata raggiunta una differenza significativa nella proporzione dei pazienti con ricadute tra paroxetina (38%) e placebo (59%).

L'efficacia a lungo termine di paroxetina nel trattamento del disturbo da attacchi di panico è stata dimostrata in uno studio di mantenimento di 24 settimane, con disegno atto a valutare la prevenzione delle ricadute: le ricadute nei pazienti trattati con paroxetina (10-40 mg al giorno) si verificavano nel 5% dei casi, in confronto al 30% dei casi nei pazienti che assumevano placebo. Questo è stato supportato da uno studio di mantenimento di 36 settimane.

L'efficacia a lungo termine di paroxetina nel trattamento dei disturbi d'ansia sociale e d'ansia generalizzata e del disturbo da stress post-traumatico non è stata sufficientemente dimostrata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Paroxetina è ben assorbita dopo somministrazione orale e va incontro a metabolismo di primo passaggio.

A causa del metabolismo di primo passaggio, la quantità di paroxetina disponibile nella circolazione sistemica è inferiore a quella assorbita dal tratto gastrointestinale. In caso di aumento del carico corporeo a seguito di dosi singole più alte o di dosi multiple si verificano una saturazione parziale dell'effetto di primo passaggio e una riduzione della clearance plasmatica. Ciò comporta un aumento non proporzionato delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina e pertanto i parametri farmacocinetici non sono costanti, con conseguente cinetica non lineare. Tuttavia la non linearità è generalmente modesta ed è limitata a quei soggetti che raggiungono bassi livelli plasmatici a bassi dosaggi.

I livelli sistemici di steady-state sono raggiunti entro 7-14 giorni dall'inizio del trattamento con le formulazioni a rilascio immediato o controllato e la farmacocinetica non sembra variare durante il trattamento a lungo termine.

Distribuzione

Paroxetina risulta ampiamente distribuita nei tessuti ed i calcoli farmacocinetici indicano che solo l'1% della paroxetina presente nell'organismo si trova nel plasma. Circa il 95% della paroxetina presente nel plasma è legato alle proteine alle concentrazioni terapeutiche.

Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di paroxetina e gli effetti clinici (eventi avversi ed efficacia).

Il passaggio nel latte materno umano, e nei feti degli animali di laboratorio, avviene in piccole quantità.

Metabolismo

I principali metaboliti di paroxetina sono prodotti polari e coniugati di ossidazione e di metilazione, che vengono prontamente eliminati. In considerazione della loro relativa mancanza di attività farmacologica, è estremamente improbabile che possano contribuire agli effetti terapeutici della paroxetina.

Il metabolismo non compromette la selettività di azione di paroxetina sulla ricaptazione neuronale di serotonina.

Eliminazione

L'escrezione urinaria di paroxetina immodificata è generalmente meno del 2%, mentre quella dei metaboliti è circa il 64% della dose. Circa il 36% della dose è escreto nelle feci, probabilmente attraverso la bile, di cui la paroxetina immodificata rappresenta meno dell'1% della dose. Pertanto paroxetina è eliminata quasi completamente per via metabolica.

L'escrezione dei metaboliti è bifasica, essendo all'inizio il risultato del metabolismo di primo passaggio e successivamente controllata dalla eliminazione sistemica di paroxetina.

L'emivita di eliminazione è variabile, ma è generalmente di circa un giorno.

Popolazioni speciali di pazienti

Anziani e insufficienza renale/epatica

Un aumento delle concentrazioni plasmatiche di paroxetina è stato osservato in soggetti anziani e in soggetti con grave insufficienza renale ed in soggetti con insufficienza epatica, ma il range delle concentrazioni plasmatiche è sovrapponibile a quello dei soggetti adulti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi tossicologici sono stati condotti nella scimmia Rhesus e nel ratto albino; in entrambe le specie il profilo metabolico è simile a quello descritto nell'uomo. Come atteso con amine lipofile, inclusi gli antidepressivi triciclici, è stata rilevata nei ratti una fosfolipidosi. Fosfolipidosi non è stata osservata negli studi sui primati, della durata fino ad un anno, a dosi sei volte più elevate di quelle dell'intervallo raccomandato di dosaggi clinici.

Cancerogenesi: in studi di due anni condotti nel topo e nel ratto, paroxetina non ha mostrato effetti cancerogeni.

Genotossicità: non è stata osservata genotossicità in una serie di test *in vitro* e *in vivo*.

Studi di tossicità riproduttiva nei ratti hanno mostrato che paroxetina influenza la fertilità nel maschio e nella femmina. Nel ratto sono stati osservati un aumento della mortalità della prole ed un ritardo nella ossificazione. Questi ultimi effetti sono probabilmente correlati alla tossicità materna e non sono considerati un effetto diretto sul feto/neonato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Da completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Da completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Da completare con i dati nazionali]

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

[Da completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Da completare con i dati nazionali]

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

[Da completare con i dati nazionali]

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare con i dati nazionali]

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

[Da completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio

- Gli Stati membri devono garantire la disponibilità di forme farmaceutiche e dosaggi appropriati per facilitare la terapia a scalare secondo le raccomandazioni posologiche riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto all'allegato III del presente parere.
- Nei prossimi due anni, con cadenza semestrale, dovranno essere presentate allo Stato membro di riferimento e/o alle autorità competenti nazionali aggiornamenti periodici sulla sicurezza.