

## **Dati e indicazioni terapeutiche sulla Paroxetina (utilizzata con successo da alcuni pazienti nella cura della CH)**

# **Paroxetina ( Seroxat )**

### **Indicazioni terapeutiche**

La Paroxetina (Seroxat) è indicata nel trattamento della depressione di tutti i tipi, compresa la depressione accompagnata da ansietà e nella prevenzione delle recidive e delle ricadute della depressione.

La Paroxetina è indicata anche nel trattamento del disturbo ossessivo compulsivo e nella prevenzione delle sue recidive. La Paroxetina trova impiego anche nel trattamento del disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia e nella prevenzione delle sue recidive.

L'aggiunta di Paroxetina alla terapia cognitiva di tipo comportamentale si è dimostrata significativamente più efficace nel trattamento del disturbo da attacchi di panico rispetto alla terapia cognitiva comportamentale da sola. La Paroxetina è indicata nel trattamento del disturbo d'ansia sociale/fobia sociale .

### **Caratteristiche farmacologiche**

Paroxetina ( Seroxat) è una molecola con un'azione inibitoria potente e selettiva sulla ricaptazione della serotonina (S-idrossitriptamina; SHT) nei neuroni cerebrali, senza interferenze sulla captazione della noradrenalina. La sua efficacia nei trattamenti della depressione, del disturbo ossessivo compulsivo e del disturbo da attacchi di panico è presumibilmente correlata a tale meccanismo.

La struttura chimica di Paroxetina non è riconducibile a quella degli antidepressivi triciclici, tetraciclici o di altri disponibili. La struttura chimica di Paroxetina non è riconducibile a quella degli antidepressivi triciclici, tetraciclici o di altri disponibili. I principali metaboliti della Paroxetina sono prodotti polari e coniugati di ossidazione e di metilazione, che vengono facilmente eliminati. In considerazione della loro relativa mancanza di attività farmacologica, è estremamente improbabile che possano contribuire all'effetto terapeutico della Paroxetina.

Il metabolismo non compromette la selettività di azione della Paroxetina sulla ricaptazione neuronale di serotonina. Paroxetina ha bassa affinità per i recettori muscarinici colinergici e studi sugli 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, la Paroxetina ha bassa affinità per gli alfa1, alfa2 e beta-adrenorecettori, per i recettori serotoninergici 5-HT1 like e 5-HT2, per i recettori dopaminergici (D2), 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 ed ipotensive.

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

Analogamente ad altri inibitori della ricaptazione selettiva della serotonina, la 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.

### **Proprietà farmacocinetiche**

Paroxetina ( Seroxat) è ben assorbita nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale ed è metabolizzata a livello epatico.

L'escrezione urinaria di Paroxetina è circa il 64% della dose di cui meno del 2% in forma immodificata. Circa il 36% della dose (di cui la forma immodificata rappresenta meno dell' 1% ) è escreto nelle feci, probabilmente attraverso la bile. Pertanto la Paroxetina è eliminata quasi completamente per via metabolica. L 'emivita di eliminazione può variare, ma è generalmente pari ad un giorno.

I livelli sistemici di equilibrio (steady-state) sono raggiunti entro 7-14 giorni dall'inizio del trattamento e la farmacocinetica non sembra variare durante il trattamento a lungo termine. Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di Paroxetina e gli effetti clinici (esperienze avverse ed efficacia).

La Paroxetina risulta estesamente distribuita nei tessuti e 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 a concentrazioni terapeutiche.

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

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

## Posologia e modalità di somministrazione

Nella depressione la dose raccomandata di Paroxetina è di 20 mg, una volta al giorno. Il dosaggio può essere aumentato fino a 50 mg al giorno, in base alla risposta del paziente, con aumenti graduali di 10 mg.

Nel disturbo ossessivo compulsivo invece la dose raccomandata è di 40 mg al giorno. La dose iniziale è di 20 mg al giorno e può essere aumentata settimanalmente, con aumenti graduali di 10 mg, in base alla risposta del paziente. In alcuni casi il dosaggio può essere aumentato fino ad un massimo di 60 mg al giorno.

Nel disturbo da attacchi di panico la dose raccomandata di Paroxetina è di 40 mg al giorno. La dose iniziale è di 10 mg al giorno e può essere aumentata settimanalmente, con aumenti graduali di 10 mg, in base alla risposta del paziente. In alcuni casi il dosaggio può essere aumentato fino ad un massimo di 60 mg al giorno. 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.

Nel disturbo d'ansia sociale/fobia sociale la dose raccomandata è di 20 mg al giorno. Alcuni pazienti che non rispondono al trattamento con 20 mg, possono trarre beneficio da graduali incrementi posologici di 10 mg per volta, fino ad un massimo di 50 mg al giorno, in base alla risposta individuale. Come per tutti i farmaci antidepressivi, il dosaggio, in base alla risposta terapeutica, deve essere aggiustato e rivisto se necessario entro le prime due o tre settimane dall'inizio della terapia e, nel caso di interruzione del trattamento, è opportuno che questo avvenga gradualmente.

I pazienti dovrebbero essere trattati per un periodo sufficiente ad assicurare la remissione completa dei sintomi; tale periodo può essere di molti mesi sia per la depressione, sia per il disturbo ossessivo compulsivo che per il disturbo da attacchi di panico.

Negli studi a lungo termine con Paroxetina è emerso che l'efficacia si mantiene per periodi di almeno un anno nel trattamento della depressione e del disturbo ossessivo compulsivo e per oltre un anno nel trattamento del disturbo da attacchi di panico.

Nell'anziano, visti i risultati degli studi di farmacocinetica, è consigliabile un dosaggio di 20 mg al giorno di Paroxetina (Seroxat). In alcuni pazienti può essere necessario aumentare la dose: questo deve comunque avvenire gradualmente, con incrementi di 10 mg alla volta fino ad un massimo di 40 mg al giorno, in accordo alla risposta del paziente.

In pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) o insufficienza epatica grave si verifica un aumento delle concentrazioni plasmatiche di Paroxetina: pertanto si raccomanda la somministrazione del dosaggio minimo previsto.

La Paroxetina dovrebbe essere assunta preferibilmente una volta al giorno, al mattino a colazione. Le compresse dovrebbero essere deglutite piuttosto che masticate.

## Controindicazioni

La Paroxetina (Seroxat) non deve essere somministrata in età pediatrica. È generalmente controindicata in gravidanza e durante l'allattamento.

## Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Come nella maggior parte delle terapie con antidepressivi, la Paroxetina (Seroxat) non dovrebbe essere somministrata in associazione con i MAO-inibitori o prima di due settimane dal termine di tale trattamento. In questo caso l'inizio della terapia richiede particolare cautela e l'aumento del dosaggio deve essere graduale in base alla risposta del paziente. Analogamente non è opportuno iniziare una terapia con MAO-inibitori prima di due settimane dal termine della terapia con Paroxetina.

Come con altri SSRI, la Paroxetina dovrebbe essere usata con cautela in pazienti già in trattamento con neurolettici, poiché con questa associazione sono stati riportati sintomi indicativi di casi di "sindrome maligna da neurolettici".

La Paroxetina dovrebbe essere usata con precauzione in pazienti con storia clinica di mania.

Poiché sono stati riferiti eventi avversi in caso di somministrazione contemporanea di Triptofano e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, la Paroxetina non dovrebbe essere usata in corso di trattamento con Triptofano. La Paroxetina non produce variazioni cliniche significative della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'ECG. In presenza di patologie cardiovascolari devono essere osservate le consuete precauzioni. Come nel caso di altri antidepressivi, la Paroxetina dovrebbe essere usata con cautela in pazienti epilettici. Complessivamente l'incidenza di convulsioni nei pazienti trattati con Paroxetina è stata

Quando si interrompe bruscamente il trattamento con gli inibitori della ricaptazione della serotonina possono comparire: insonnia, vertigini, sudorazione, palpitazioni, nausea, ansia, irritabilità, parestesie e cefalea. Pertanto, quando si decide di interrompere il trattamento le dosi devono essere diminuite in modo graduale per ridurre al minimo l'entità di tali sintomi. Porre attenzione a non interpretare tali sintomi attribuendoli ad un peggioramento della malattia psichiatrica trattata.

## Interazioni

Gli studi clinici hanno evidenziato che l'assorbimento e la farmacocinetica della Paroxetina (Seroxat) non sono

influenzati o lo sono solo marginalmente (ossia a un livello che non richiede alcuna modificazione del regime posologico) da: -cibo;  
-antiacidi; -digossina;  
-propranololo;  
-alcool (sebbene la Paroxetina non aumenti gli effetti dannosi psicomotori indotti dalla assunzione di alcool, il suo uso concomitante è sconsigliato);  
-litio, ( benchè non siano state rilevate interazioni farmacocinetiche, dato che l'esperienza clinica è limitata, la somministrazione contemporanea di Paroxetina e litio dovrebbe essere intrapresa con cautela);  
-Enzimi preposti al metabolismo dei farmaci.

Il metabolismo e la farmacocinetica della Paroxetina possono essere influenzati dai farmaci che provocano una induzione o una inibizione del metabolismo enzimatico. Per esempio, la Cimetidina, farmaco inibitore del metabolismo enzimatico, può aumentare la biodisponibilità della Paroxetina, mentre è stato evidenziato che la Fenitoina, farmaco noto quale induttore del metabolismo enzimatico, diminuisce i livelli di Paroxetina nei volontari sani.

Qualora la Paroxetina sia somministrata in concomitanza con un farmaco inibitore del metabolismo enzimatico, viene suggerito l'uso delle dosi più basse dell'intervallo posologico. In caso di somministrazione contemporanea con farmaci noti quali induttori del metabolismo enzimatico (ad es. Carbamazepina, Fenitoina, sodio Valproato), non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale. Qualsiasi successivo aggiustamento della posologia dovrebbe essere basato sulla risposta clinica (efficacia e tollerabilità).

-La somministrazione giornaliera di Paroxetina aumenta significativamente i livelli plasmatici di Prociclidina; altri farmaci anticolinergici possono essere similmente influenzati. Qualora si osservassero effetti anticolinergici, la dose di Prociclidina dovrebbe essere ridotta.

-Anticonvulsivanti: Carbamazepina, Fenitoina, sodio Valproato. La somministrazione concomitante non ha mostrato alcun effetto sul profilo farmacocinetico e farmacodinamico, in pazienti epilettici.

-Laddove è consuetudine clinica l'associazione fra un ipnoinducente a breve durata di azione e un antidepressivo, non è stato registrato con Paroxetina alcun incremento nell'incidenza di effetti collaterali.

-Isoenzimi P450 -CYP2D6

Come con altri antidepressivi, inclusi gli altri SSR!, la Paroxetina inibisce l'enzima epatico citocromo P450, isoenzima CYP2D6. L'inibizione dell'isoenzima CYP2D6 può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di farmaci in cosomministrazione, metabolizzati da questo stesso isoenzima. Fra questi sono inclusi alcuni antidepressivi triciclici (es. Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina e Desipramina), neurolettici fenotiazinici (es. Perfenazina e Tioridazina) e gli antiaritmici di classe 1 C (es. Propafenone e Flecainide).

-CYP3A4

Uno studio di interazione in vivo che prevedeva la cosomministrazione, in condizioni di "steady state" di Paroxetina e Terfenadina, un substrato per il citocromo CYP3A4, non ha evidenziato alcun effetto della Paroxetina sulla farmacocinetica della Terfenadina. La concomitante somministrazione di Paroxetina con Terfenadina ed altri farmaci noti quali substrati dell'isoenzima CYP3A4 non appare pertanto controindicata.

Analogamente ad altri SSR!, la somministrazione contemporanea con farmaci serotoninergici [ad es. MAO-inibitori), L-triptofano] può portare alla insorgenza di effetti indesiderati del tipo "sindrome serotoninergica". Il rischio connesso all'uso di Paroxetina in associazione con altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale non è stato sistematicamente valutato. Pertanto, si raccomanda cautela nei casi in cui ne sia necessaria la somministrazione concomitante.

## Gravidanza ed allattamento

Sebbene gli studi negli animali non abbiano dimostrato alcun effetto teratogeno o embriotossico selettivo, la sicurezza della Paroxetina nella donna in gravidanza non è stata stabilita; pertanto il prodotto non dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento se non nei casi in cui il potenziale beneficio superi il possibile rischio e comunque sotto il diretto controllo del medico.

## Effetti indesiderati

Le reazioni indesiderate con Paroxetina sono di moderata entità e non influenzano la qualità di vita del paziente; generalmente non richiedono interruzione della terapia e durante il trattamento prolungato possono diminuire di intensità e frequenza. Le reazioni avverse associate all'uso di Paroxetina più comunemente osservate sono: nausea, sonnolenza, sudorazione, tremore, astenia, secchezza delle fauci, insonnia, disfunzioni sessuali, capogiri, costipazione, diarrea e diminuzione dell'appetito.

Paroxetina, rispetto agli antidepressivi triciclici, è associata ad una minore probabilità di causare secchezza delle fauci, costipazione e sonnolenza.

Raramente sono stati riscontrati esantema, glaucoma acuto, ritenzione urinaria, edemi periferici e al viso, tachicardia, trombocitopenia, sindrome serotoninergica (i cui sintomi possono includere: agitazione, confusione mentale, diaforesi, allucinazioni, iperreflessia, mioclono, brividi, tachicardia e tremore) e sintomi che suggeriscono una iperprolattinemia/galattorrea.

Raramente, prevalentemente nell'anziano, è stata riscontrata iponatremia, che può essere associata con la sindrome da "secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico" (SIADH) e che generalmente scompare con la sospensione del farmaco. Sono stati riscontrati aumenti degli enzimi epatici. Benchè anomalie epatiche gravi siano

state riportate raramente, viene consigliato di sospendere il trattamento in caso di persistenza di alterazioni della funzionalità epatica.

Alterazioni dell'emostasi (per lo più ecchimosi e porpora) sono state talvolta rilevate.

Occasionalmente sono stati riportati disturbi extrapiramidali, inclusa distonia oro-facciale, in pazienti con pregressi disturbi del movimento o in pazienti in trattamento con neurolettici. Analogamente ad altri farmaci psicoattivi, l'interruzione repentina della somministrazione può comportare la comparsa di sintomi quali capogiri, disturbi sensoriali, disturbi del sonno, agitazione o ansia, nausea e sudorazione.

Come con gli altri SSRI, a seguito di trattamento con Paroxetina sono stati osservati transitori aumenti o diminuzioni della pressione arteriosa, solitamente in pazienti con preesistente ipertensione o ansia.

Come con gli altri SSRI, raramente sono stati riportati confusione mentale, convulsioni e reazioni di fotosensibilità

### **Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio con Paroxetina includono nausea, vomito, tremore, midriasi, secchezza delle fauci e irritabilità. Non si conosce nessun antidoto specifico.

Non si sono osservati coma o convulsioni successivi al sovradosaggio con Paroxetina da sola.

Casi di sovradosaggio sono stati segnalati con Paroxetina (fino a 2000 mg), da sola o in associazione con altri farmaci. La sintomatologia include sedazione, capogiri, sudorazione, rossore al viso e nausea.

La guarigione generalmente non lascia sequele. Solo in casi estremamente rari sono stati riportati eventi fatali e generalmente quando Paroxetina è stata assunta con altri farmaci.

Il trattamento si basa sulle abituali misure utilizzate nel sovradosaggio con antidepressivi: viene consigliato svuotamento gastrico attraverso induzione di emesi o lavanda gastrica. Successivamente può essere somministrato carbone attivo, 20 o 30 grammi ogni 4-6 ore nelle prime 24 ore dopo ingestione. E' indicata una terapia di supporto con attenta osservazione e frequente monitoraggio dei sintomi vitali.

Fonte: Scheda Tecnica Seroxat , 2001