

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seroxat 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 22,8 mg paroksetiinihydrokloridihemihydraattia, joka vastaa 20 mg paroksetiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, koodi ” 20 ” toisella puolella ja jakouurre toisella puolella.

Tabletissa on jakouurre ja se voidaan jakaa sen avulla tarvittaessa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

- vakava masennustila
- pakko-oireinen häiriö
- paniikkihäiriö, johon liittyy tai ei liity julkisten paikkojen pelko
- sosiaalisten tilanteiden pelko
- yleistynyt ahdistuneisuushäiriö
- traumaperäinen stressireaktio

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

VAKAVA MASENNUSTILA

Suosittelun annostus on 20 mg vuorokaudessa. Yleensä potilaan tilan paraneminen alkaa viikon hoidon jälkeen, mutta voi olla, että paranemista havaitaan vasta toisen hoitoviikon jälkeen. Kuten kaikkien depressiolääkkeiden kohdalla, annosta on arvioitava ja tarvittaessa muutettava 3 - 4 viikon sisällä hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen kliinisen tilanteen mukaan. Joillekin potilaille, joilla 20 mg:n annoksella ei saada riittävästi tehoa, annosta voidaan nostaa vähitellen korkeintaan 50 mg/vrk saakka 10 mg/vrk kerrallaan potilaan hoitovasteen mukaan.

Depressiopotilaita tulisi hoitaa riittävän kauan, vähintään kuuden kuukauden ajan, oireettomuuden varmistamiseksi.

PAKKO-OIREINEN HÄIRIÖ (OCD)

Suosittelun annostus on 40 mg vuorokaudessa. Hoidon alussa annos on 20 mg/vrk ja annosta voidaan nostaa vähitellen 10 mg:lla kerrallaan suositellulle tasolle. Jos riittävästi vastetta ei saavuteta, kun potilas

on saanut suositeltua annosta muutaman viikon ajan, osa potilaista voi hyötyä annoksen nostamisesta vähitellen korkeintaan 60 mg/vrk saakka.

Pakko-oireisesta häiriöstä kärsiviä potilaita tulisi hoitaa riittävän kauan oireettomuuden varmistamiseksi. Hoitoaika voi olla useita kuukausia tai vieläkin pitempi. (ks. 5.1 Farmakodynamiikka).

PANIIKKIHÄIRIÖ

Suosittelua annostus on 40 mg vuorokaudessa. Hoito aloitetaan annoksella 10 mg vuorokaudessa ja annosta nostetaan vähitellen 10 mg:lla kerrallaan potilaan vasteen mukaan suositellulle tasolle.

Paniikkihäiriöhoidon alkuvaiheessa havaitaan yleisesti paniikkioireiston pahenemista. Sen minimoimiseksi suositellaan pientä aloitusannosta. Jos riittävää vastetta ei saavuteta, kun potilas on saanut suositeltua annosta muutaman viikon ajan, osa potilaista voi hyötyä annoksen nostamisesta vähitellen korkeintaan 60 mg/vrk saakka.

Paniikkihäiriöstä kärsiviä potilaita tulisi hoitaa riittävän kauan oireettomuuden varmistamiseksi. Hoitoaika voi olla useita kuukausia tai vieläkin pitempi. (ks. 5.1 Farmakodynamiikka).

SOSIAALISTEN TILANTEIDEN PELKO

Suosittelua annos on 20 mg vuorokaudessa. Jos riittävää vastetta ei saavuteta, kun potilas on saanut suositeltua annosta muutaman viikon ajan, osa potilaista voi hyötyä annoksen nostamisesta vähitellen 10 mg kerrallaan korkeintaan 50 mg/vrk saakka.

Pitkäaikaisessa hoidossa hoidon tarvetta on arvioitava säännöllisesti. (ks. 5.1 Farmakodynamiikka).

YLEISTYNYT AHDISTUNEISUUSHÄIRIÖ

Annossuositus on 20 mg vuorokaudessa. Jos riittävää vastetta ei saavuteta, kun potilas on saanut suositeltua annosta muutaman viikon ajan, osa potilaista voi hyötyä annoksen nostamisesta vähitellen 10 mg kerrallaan korkeintaan 50 mg/vrk saakka.

Pitkäaikaisessa hoidossa hoidon tarvetta on arvioitava säännöllisesti. (ks. 5.1 Farmakodynamiikka).

TRAUMAPERÄINEN STRESSIREAKTIO

Annossuositus on 20 mg vuorokaudessa. Jos riittävää vastetta ei saavuteta, kun potilas on saanut suositeltua annosta muutaman viikon ajan, osa potilaista voi hyötyä annoksen nostamisesta vähitellen 10 mg kerrallaan korkeintaan 50 mg/vrk saakka.

Pitkäaikaisessa hoidossa hoidon tarvetta on arvioitava säännöllisesti (ks. 5.1 Farmakodynamiikka).

YLEISTÄ

PAROKSETIINIHOIDON LOPETTAMISEEN LIITTYVÄT OIREET

Paroksetiinin käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.8 Haittavaikutukset). Kliinisissä tutkimuksissa hoito on lopetettu vähitellen pienentämällä vuorokausiannosta 10 mg:lla viikon välein. Jos annoksen pienentämisestä tai hoidon lopettamisesta seuraa sietämättömiä oireita, voidaan harkita palaamista aikaisempaan annokseen. Myöhemmin annoksen laskemista voidaan yrittää uudestaan hitaammin.

Erityisryhmät

- **Iäkkäät**

Paroksetiiniannostukset plasmassa ovat korkeampia vanhuksilla, mutta pitoisuuksien vaihtelu on samoissa rajoissa kuin nuoremmilla potilailla. Aloitusannos on sama kuin aikuisten aloitusannos. Joillakin potilailla annoksen nostaminen voi olla hyödyksi, mutta annos ei saa ylittää tasoa 40 mg/vrk.

- **Lapset / nuoret (7 – 17-vuotiaat)**

Paroksetiinia ei tule käyttää lasten ja nuorten hoidossa, koska kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että paroksetiiniin liittyi itsemurhakäyttäytymisen ja vihamielisyyden lisääntymisriski. Lisäksi,

näissä tutkimuksissa tehoa ei ole riittävästi osoitettu (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.8 Haittavaikutukset).

- **Alle 7-vuotiaat lapset**

Paroksetiinia ei ole tutkittu alle 7-vuotiailla lapsilla. Paroksetiinia ei pidä käyttää niin kauan kuin turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei ole varmistettu.

- **Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta**

Kohonneita paroksetiinipitoisuuksia plasmassa todetaan potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min) tai maksan vajaatoiminta. Siksi kyseiselle potilasryhmälle tulee antaa annossuositusten alimpia annoksia.

Antotapa

On suositeltavaa, että paroksetiini otetaan kerran vuorokaudessa aamulla aterian yhteydessä. Tabletit nielläään mieluummin kuin pureskellaan.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Paroksetiinia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa. Poikkeuksellisissa tilanteissa linetsolidia (antibiootti, joka on reversiibeli ei-selektiivinen MAO-estäjä) voidaan antaa yhdessä paroksetiinin kanssa edellyttäen, että on edellytykset potilaan tarkkaan seurantaan serotoniinisyndrooman oireiden havaitsemiseksi ja verenpaineen seurantaan (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

Paroksetiinihoito voidaan aloittaa, kun

- irreversiibelin MAO-estäjän käytön lopettamisesta on kulunut 2 viikkoa tai
- reversiibelin MAO-estäjän (esim. moklobemidi, linetsolidi, metyylylitioniikloridi (metyleenisininen, ennen leikkauksia käytettävä visualisointiaine, joka on reversiibeli ei-selektiivinen MAO-inhibiittori) käytön lopettamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia.

Paroksetiinihoidon lopettamisen ja MAO-estäjähoitoon aloittamisen välillä on oltava vähintään yksi viikko.

Paroksetiinia ei pidä käyttää yhdessä tioridatsiinin kanssa, koska kuten muutkin maksaentsyymisiä CYP450 2D6 estävät lääkkeet, se voi nostaa tioridatsiinin pitoisuuksia plasmassa (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset). Tioridatsiinin antaminen yksinään voi johtaa QT-ajan pidentymiseen ja siihen liittyviin vakaviin rytmihäiriöihin, kuten kammioperäiseen kääntyvien kärkien takykardiaan ja äkkikuolemaan.

Paroksetiinia ei pidä käyttää yhdessä pimotsidin kanssa (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Paroksetiinihoito on aloitettava varovaisesti ja vähintään kahden viikon kuluttua irreversiibelin MAO-estäjän käytön lopettamisesta tai 24 tunnin kuluttua reversiibelin MAO-estäjän käytön lopettamisesta. Annosta tulee nostaa vähitellen, kunnes suotuisin vaste on saavutettu (ks. 4.3 Vasta-aiheet ja 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

Pediatriiset potilaat

Seroxatia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla

lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös klinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

Itsemurhat/itse murha-ajatukset tai tilan kliininen huononeminen

Depressioon liittyy lisääntynyt itsemurha-ajatusten, itsetuhoisuuden ja itsemurhien vaara (itsemurhaan liittyviä tapahtumia). Tämä vaara on olemassa, kunnes tapahtuu merkittävä remissio. Koska paranemista ei ehkä tapahdu muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana, potilaita on seurattava tarkoin, kunnes paranemista tapahtuu. Kliininen kokemus osoittaa, että itsemurhan vaara voi lisääntyä paranemisen alkuvaiheissa.

Myös muihin psykiatrisiin sairauksiin, joihin paroksetiinia käytetään, voi liittyä itsemurhaan liittyvien tapahtumien lisääntymistä. Lisäksi, näitä tiloja voi esiintyä yhdessä vakavan masennuksen kanssa. Tästä syystä myös muita kuin depressiopotilaita hoidettaessa on noudatettava samoja varotoimia.

Potilaiden, joilla on ollut itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai potilaiden, joilla on ollut merkittävästi itsemurha-ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suuremmassa vaarassa saada itsemurha-ajatuksia tai yrittää itsemurhaa. Heitä on sen vuoksi seurattava erityisen huolella hoidon aikana. Meta-analyysi, jossa analysoitiin aikuisilla psyykkisistä häiriöistä kärsivillä potilailla tehtyjä plasebokontrolloituja kliinisiä tutkimuksia osoitti, että antidepressiivejä saaneilla alle 25-vuotiailla potilailla oli lisääntynyt itsemurhakäyttäytymisriski verrattuna plaseboa saaneisiin (ks. myös kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

Potilaita on seurattava tarkoin, erityisesti niitä, joilla on suurempi itsemurhavaara, lääkityksen aikana, varsinkin hoidon alussa ja kun annosta muutetaan. Potilaille (ja potilaista huolehtiville) tulee korostaa, että on tärkeää seurata taudin pahenemista, itsemurhakäyttäytymisen tai –ajatusten ja poikkeavan käyttäytymisen ilmaantumista ja hakea heti lääkärin apua, jos näitä oireita ilmaantuu.

Akatisia/psikomotorinen levottomuus

Paroksetiinin käyttöön on liittynyt akatisian kehittymistä. Akatisialle on tyypillistä sisäinen levottomuuden ja psykomotorisen agitaation tunne joka ilmenee esimerkiksi kykenemättömyytenä istua tai seistä paikallaan. Usein tähän liittyy subjektiivinen tuskaisuus. Tämä ilmaantuu todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilaille, joille kehittyy näitä oireita, annoksen nostaminen voi olla haitallista.

Serotoniinisyndrooma / neuroleptioireyhtymä

Joissakin harvoissa tapauksissa paroksetiinihoidon yhteydessä voi kehittyä serotoniinisyndrooman tai neuroleptioireyhtymän kaltaisia oireita, erityisesti kun sitä annetaan yhdessä muiden serotonergisten lääkkeiden ja/tai neuroleptien kanssa. Koska nämä oireyhtymät voivat johtaa hengenvaarallisiin tiloihin, paroksetiinihoito on lopetettava, jos tällaisia oireita esiintyy (tilalle on tyypillistä useiden erilaisten oireiden ryppään ilmaantuminen, kuten hypertermia, jäykkyys, myoklonia, autonominen epätasapaino, johon voi liittyä elintoimintojen nopeita vaihteluita, mielen tilan muutoksia mukaan lukien sekavuutta, ärtyneisyyttä, ääretöntä ahdistuneisuutta ja siihen liittyvää motorista levottomuutta, joka etenee deliriumiin ja tajuttomuuteen) ja elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Paroksetiinia ei tule käyttää yhdessä serotoniinin esiasteiden kanssa (kuten L-tryptofaani, oksitriptaani) serotoniinisyndrooman vaaran vuoksi (ks. kohdat 4.3 Vasta-aiheet ja 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Mania

Kuten kaikkia depressiolääkkeitä, paroksetiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on ollut mania. Paroksetiinihoito on lopetettava, jos potilas tulee maaniseksi.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta tai maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden kohdalla suositellaan varovaisuutta (ks. 4.2. Annostus ja antotapa).

Diabetes

Diabetes-potilailla SSRI-hoito voi muuttaa sokeritasapainoa. Insuliinin ja/tai oraalisten hypoglykemialääkkeiden annosta voi olla tarpeen muuttaa. Tutkimukset ovat lisäksi antaneet viitteitä siitä, että paroksetiinin ja pravastatiinin yhteiskäyttöön saattaa liittyä verensokeriarvojen nousua (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Epilepsia

Kuten kaikkia depressiolääkkeitä, paroksetiinia tulee käyttää varoen epilepsiapotilailla.

Kouristukset

Kouristusten esiintymistiheys on alle 0,1 % paroksetiinia käyttävillä potilailla. Lääkkeen käyttö tulee lopettaa potilaalla, joka saa kouristuksia.

ECT (sähköshokkihoito)

Kliinisiä kokemuksia paroksetiinin ja sähköshokkihoidon samanaikaisesta käytöstä on vähän.

Glaukooma

Paroksetiinin, kuten muutkin serotoniinin takaisinoton estäjät voivat laajentavaa silmäteriä. Sen vuoksi sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai joilla on aikaisemmin ollut glaukooma.

Sydänsairaudet

Tavanomaisia varotoimia on noudatettava potilailla, joilla on jokin sydänsairaus.

Hyponatremia

Hyponatremiaa on raportoitu harvoin, pääasiassa vanhuspotilailla. Varovaisuutta on noudatettava myös sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on vaara kehittää hyponatremia, esim. samanaikaisen lääkityksen tai maksakirroosin vuoksi. Hyponatremia menee yleensä ohi, kun paroksetiinihoito lopetetaan.

Verenvuoto

SSRI-hoidon yhteydessä on raportoitu ihon verenvuotoa, kuten mustelmia ja purppuraa. Muitakin verenvuodon ilmenemisiä on raportoitu, esim. gastrointestinaalista ja gynekologista verenvuotoa. Iäkkäillä potilailla ei-kuukautisvuotoon liittyvien verenvuototaphtumien vaara voi olla suurentunut.

On noudatettava varovaisuutta niiden potilaiden kohdalla, jotka ottavat SSRI-valmisteita samanaikaisesti oraalisten antikoagulanttien kanssa, sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan verihituleiden muodostumiseen tai sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat lisätä verenvuodon vaaraa (esim. epätyypilliset antipsykootit, kuten klotsapiini, fenotiatsiinit, useimmat trisykliset depressiolääkkeet, asetyylisalisyylihappo, tulehduskipulääkkeet, COX2-estäjät) sekä potilaiden kohdalla, joilla on aikaisemmin ollut verenvuotohäiriöitä tai tiloja, jotka voivat altistaa verenvuodolle (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Yhteisvaikutus tamoksifeenin kanssa

Paroksetiinin aiheuttama voimakas CYP2D6:n esto voi johtaa pienempiin endoksifeenipitoisuuksiin. Endoksifeeni on yksi tamoksifeenin tärkeimmistä aktiivisista metaboliiteista. Siksi paroksetiinia pitäisi välttää tamoksifeenihoidon aikana aina kun mahdollista (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Paroksetiinihoidon lopettamisen liittyvät oireet

Hoidon lopettamiseen liittyvät oireet ovat yleisiä, erityisesti, jos lopettaminen on äkillistä (ks. 4.8 Haittavaikutukset). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon lopettamiseen liittyi haittavaikutuksia 30 %:lla paroksetiinia saaneista potilaista ja lumelääkettä saaneista 20 %:lla. Lopettamisoireiden esiintyminen ei tarkoita, että lääke olisi riippuvuutta aiheuttava.

Lopettamisoireiden vaara voi riippua useista eri seikoista, mm. hoidon kestosta ja käytetystä annoksesta sekä annoksen pienentämisen nopeudesta.

Huimausta, aistihäiriöitä (mukaan lukien parestesia sähköshokkituntemukset ja tinnitus), unihäiriöitä (mukaan lukien intensiiviset unet), levottomuutta tai ahdistuneisuutta, pahoinvointia, vapinaa, sekavuutta, hikoilua, päänsärkyä, ripulia, sydämentykytystä, tunnetilan häilyvyyttä, ärtyneisyyttä ja näköhäiriöitä on raportoitu. Yleensä nämä oireet ovat lieviä – kohtalaisia, mutta joillakin potilailla ne voivat olla voimakkaita. Näitä oireita esiintyy yleensä muutaman ensimmäisen vuorokauden aikana hoidon lopettamisen jälkeen, mutta on joitakin erittäin harvoja raportteja oireista potilailla, jotka ovat tahattomasti unohtaneet ottaa lääkeannoksen. Yleensä oireet ovat itsestään rajoittuvia ja menevät ohi kahdessa viikossa, vaikkakin joillakin potilailla oireet voivat jatkua pitempään (kaksi – kolme kuukautta tai pitempään). Sen vuoksi suositellaan, että paroksetiinihoito lopetetaan pienentämällä annosta vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien aikana, potilaan tarpeiden mukaan (ks. "Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyvät oireet" kohdasta 4.2 Annostus ja antotapa).

Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Serotonergiset lääkeaineet

Kuten muidenkin SSRI-valmisteiden, myös paroksetiinin samanaikainen käyttö serotonergisten lääkkeiden kanssa voi johtaa 5-HT:hen liittyviin vaikutuksiin (serotoniinisydrooma: ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset). On noudatettava varovaisuutta ja seurattava potilaan kliinistä tilaa tavallista tarkemmin, kun käytetään serotonergisiä lääkkeitä (kuten L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, metyyliioninikloridi (metyleenisininen), SSRI-lääkkeet, litium, petidiini ja mäkikuisma-valmisteet) yhdessä paroksetiinin kanssa. Varovaisuutta suositellaan myös yleisanestesiassa tai kroonisen kivun hoidossa käytettävän fentanyylin yhteydessä. Paroksetiinin käyttö MAO-inhibiittorien kanssa on kontraindisoitua serotoniinisyndroomavaaran vuoksi (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Pimotsidi

Kun tutkittiin yksittäisen pienen pimotsidiannoksen (2 mg) antamista samanaikaisesti 60 mg paroksetiiniannoksen kanssa, havaittiin veren pimotsidipitoisuuksien nousua keskimäärin 2,5-kertaiseksi. Tämä saattaa selittyä paroksetiinin tunnetuilla CYP2D6:ta inhiboivilla ominaisuuksilla. Pimotsidin kapean terapeuttisen indeksin ja QT-aikaan kohdistuvan vaikutuksen vuoksi pimotsidin ja paroksetiinin samanaikainen käyttö on kontraindisoitua (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Lääkkeitä metaboloivat entsyymit

Lääkkeitä metaboloivien entsyymien induointi tai esto voi vaikuttaa paroksetiinin metaboliaan ja farmakokinetiikkaan.

Kun paroksetiinia annetaan sellaisen lääkeaineen kanssa, jonka tiedetään inhiboivan lääkeaineita metaboloivaa entsyymiä, tulisi harkita annossuosituksen pienimpien annosten käyttöä.

Paroksetiinin alkuannoksen muuttaminen ei ole välttämätöntä, kun paroksetiinia annetaan tunnettujen lääkeaineita metaboloivia entsyymejä indusoivien lääkeaineiden kanssa (esim. karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fenytoiini) tai fosamprenaviiri/ritonaviiriyhdistelmän kanssa. Jos annosta muutetaan (joko entsyymejä indusoivien lääkkeiden aloittamisen tai lopettamisen jälkeen), tämä tulee tehdä kliinisen vasteen perusteella (siedettävyyys ja teho).

Perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit

SSRI-valmisteet saattavat vähentää kolinesteraasin aktiiviteettia plasmassa, mikä johtaa mivakuriumin ja suksametonin perifeerisen lihasrelaksaation pitkittymiseen.

Fosamprenaviiri/ritonaviiri: Kun fosamprenaviiri/ritonaviiriyhdistelmää 700 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa annettiin yhdessä 20 mg päivittäisen paroksetiiniannoksen kanssa terveille vapaaehtoisille kymmenen päivän ajan, plasman paroksetiinipitoisuudet laskivat merkittävästi noin 55 %. Fosamprenaviiri/ritonaviirin pitoisuudet plasmassa paroksetiinin samanaikaisen annon jälkeen olivat samanlaisia kuin viitearvot muista tutkimuksista, mikä osoittaa, että paroksetiinilla ei ollut merkittävää vaikutusta fosamprenaviiri/ritonaviirin metaboliaan. Pitkäaikaisen, yli 10 päivää kestäneen paroksetiinin ja fosamprenaviiri/ritonaviirin samanaikaisen annostelun vaikutuksista ei ole tietoja.

Prosyklidiini

Paroksetiinin päivittäinen käyttö nostaa merkittävästi prosyklidiinin pitoisuutta plasmassa. Prosyklidiinin annosta pitäisi vähentää, jos esiintyy antikolinergisia vaikutuksia.

Antikonvulsivit

Karbamatsepiini, fenytoiini, natriumvalproaatti. Samanaikainen käyttö ei näytä vaikuttavan epilepsiapotilaiden farmakokineettiseen/farmakodynaamiseen profiiliin.

Paroksetiin CYP2D6:tta estävä vaikutus

Kuten muutkin depressiolääkkeet, mukaan lukien muut serotoniinin takaisinoton estäjät, paroksetiini inhiboi maksan sytokromi P450-entsyymiä CYP2D6. CYP2D6:n inhibitio saattaa johtaa samanaikaisesti annettujen, tämän entsyymin avulla metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksien kohoamiseen plasmassa. Näihin kuuluvat tietyt trisykliset depressiolääkkeet (esim. klomipramiini, nortriptyliini ja desipramiini), fentiatsiinityypiset neuroleptit (esim. perfenatsiini ja tioridatsiini, ks. 4.3 Vasta-aiheet), risperidoni, atomoksetiini ja tietyt luokkaan I C kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (esim. propafenoni ja flekainidi) sekä metoprololi. Paroksetiinia ei suositella käytettäväksi yhdessä metoprololin kanssa, silloin, kun sitä annetaan sydämen vajaatoimintaan, johtuen sen kapeasta terapeuttisesta indeksistä tässä indikaatiossa.

Kirjallisuudessa on raportoitu CYP2D6-estäjien ja tamoksifeenin farmakokineettinen yhteisvaikutus, jossa endoksifeenin, yhden tamoksifeenin aktiivisemmista muodoista, pitoisuus pieneni 65–75 %. Tamoksifeenin tehon heikkenemistä samanaikaisen SSRI-depressiolääkkeiden käytön aikana on raportoitu joissain tutkimuksissa. Koska tamoksifeenin tehon heikkenemistä ei voida pois sulkea, samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP2D6-estäjien (mukaan lukien paroksetiini) kanssa pitäisi välttää aina kun mahdollista (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Alkoholi

Potilaita tulee neuvoa pidättäytymään alkoholin käytöstä paroksetiinihoidon kuten muidenkin psykeenlääkkeiden käytön aikana.

Oraaliset antikoagulantit

Paroksetiin ja oraalistien antikoagulanttien välillä voi olla farmakodynaamista yhteisvaikutusta. Paroksetiin ja oraalistien antikoagulanttien samanaikainen käyttö voi johtaa hyytymistä estävän vaikutuksen tehostumiseen ja verenvuodon vaaraan. Sen vuoksi paroksetiinia tulee käyttää varoen potilailla, jotka saavat oraalisia antikoagulantteja (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Tulehduskipulääkkeet ja asetyylisalisyylihappo ja muut verihituleiden toimintaan vaikuttavat aineet

Paroksetiin ja tulehduskipulääkkeiden/asetyylisalisyylihapon välillä voi olla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia. Paroksetiin ja tulehduskipulääkkeiden/asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö

voi johtaa verenvuodon vaaran lisääntymiseen (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). On syytä noudattaa varovaisuutta, jos SSRI-valmisteita käytetään samanaikaisesti oraalisten antikoagulanttien kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan verihutaleiden toimintaan tai lisäävän verenvuodon vaaraa (esim. epätyypilliset antipsykootit, kuten klotsapiini, fentiatsiinit, useimmat trisykliset antidepressiivit, asetyylisalisyylihappo, tulehduskipulääkkeet COX-2-estäjät) sekä potilailla, joilla on aikaisemmin ollut verenvuoto-ongelmia tai tiloja, jotka voivat altistaa verenvuodolle.

Pravastatiini

Paroksetiin ja pravastatiinin välillä on havaittu interaktio tutkimuksissa, jotka viittaavat siihen, että näiden lääkeaineiden samanaikaiseen antoon saattaa liittyä verensokeriarvojen nousua. Potilaiden, joilla on diabetes mellitus ja jotka saavat samanaikaisesti paroksetiinia ja pravastatiinia, oraalisten hypoglykeemisten lääkeaineiden ja/tai insuliinin annoksen sovittaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Joidenkin epidemiologisten tutkimusten mukaan paroksetiinin käyttöön ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana saattaa liittyä synnynnäisten epämuodostumien, varsinkin sydämeen liittyvien (esim. kammioväliseinän tai eteisväliseinän epämuodostumien) vaaran lisääntyminen. Vaikutusmekanismia ei tiedetä. Olemassa olevan tiedon mukaan paroksetiinia saaneen äidin vaara saada lapsi, jolla on sydämen epämuodostuma on alle 2/100, kun se on tavallisella väestöllä 1/100.

Paroksetiinia tulee käyttää raskauden aikana vain, kun sen käyttö on ehdottomasti tarpeellista. Hoitavan lääkärin on harkittava muita vaihtoehtoisia hoitoja naisille, jotka ovat raskaana tai suunnittelevat raskautta. Hoidon äkillistä lopettamista tulee välttää raskauden aikana (ks. "Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyvät oireet" kohdassa 4.2 Annostus ja antotapa).

Vastasyntyneitä on seurattava, jos äiti on käyttänyt paroksetiinia raskauden loppuvaiheille saakka, varsinkin raskauden viimeiselle kolmannekselle.

Seuraavia oireita voi esiintyä vastasyntyneellä, kun äiti on käyttänyt paroksetiinia raskauden loppuvaiheessa: hengitysvaikeus, syanoosi, apnea, kouristukset, lämpötilanvaihtelut, ruokkimisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypotonia, hypertonia, ylikorostuneet refleksit, vapina, tärinä, ärtyneisyys, voimakas uneliaisuus, uupumus, jatkuva itkeminen ja nukkumisongelmat. Oireet saattoivat johtua joko serotonergisistä vaikutuksista tai lopettamisoireista. Useimmissa tapauksissa vaikeudet alkoivat heti tai pian (< 24 tuntia) synnytyksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuaikana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1-2 PPHN-tapausta 1000 raskautta kohti.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta, mutta kokeet eivät osoittaneet suoraa haitallista vaikutusta raskaudelle, alkion/sikiön kehitykselle, synnytykselle tai lapsen kehitykselle heti syntymän jälkeen (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Imetys

Pieniä määriä paroksetiinia erittyy äidinmaitoon. Julkaistuissa tutkimuksissa pitoisuudet seerumissa olivat rintaruokituilla lapsilla alle mitattavan tason (< 2 nanog/ml) tai hyvin alhaisia (< 4 nanog/ml). Näissä lapsissa ei havaittu minkäänlaisia lääkkeen vaikutuksia. Koska vaikutuksia ei odoteta olevan, imetystä voidaan harkita.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, että paroksetiini saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (katso kohta 5.3

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). *In vitro* -kokeista saadut tulokset viittaavat mahdollisiin vaikutuksiin ihmisen siittiöiden laatuun. Kuitenkin tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva.

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole havaittu.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliininen kokemus on osoittanut, että paroksetiinihoito ei heikennä kognitiivisia tai psykomotorisia toimintoja. Paroksetiinihoidon yhteydessä, kuten kaikilla psykykenlääkkeillä tapahtuvan hoidon yhteydessä, tulee kuitenkin kehottaa potilaita noudattamaan varovaisuutta autonajossa tai koneiden käytössä.

Vaikka paroksetiini ei voimista alkoholin aiheuttamia henkisten ja motoristen taitojen heikentymistä, paroksetiinin ja alkoholin yhteiskäyttöä ei suositella.

4.8. Haittavaikutukset

Hoidon jatkuessa joidenkin alla mainittujen haittavaikutusten voimakkuus ja esiintyvyys saattavat vähentyä eivätkä haittavaikutukset yleensä vaadi hoidon lopettamista. Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimittäin ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)..

Veri ja imukudos

melko harvinaisia: poikkeava verenvuoto, pääasiassa iholla tai limakalvoilla (mukaan lukien mustelmat ja gynekologinen verenvuoto).

hyvin harvinaisia: trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

hyvin harvinaisia: vaikeat ja hengenvaaralliset allergiset reaktiot (mukaan lukien anafylaktoidiset reaktiot ja angioedeema)

Umpieritys

hyvin harvinaisia: antidiureettisen hormonin erityshäiriö (SIADH-syndrooma)

Aineenvaihdunta- ja ravitsemus

yleisiä: kolesteroliarvojen nousu, ruokahalun väheneminen

melko harvinaisia: sokeritasapainon muutoksia on raportoitu diabetes-potilailla (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet).

harvinaisia: hyponatremia

Hyponatremiaa on raportoitu pääasiassa iäkkäillä potilailla ja se johtuu toisinaan antidiureettisen hormonin erityshäiriöstä (SIADH).

Psyykkiset häirit

yleisiä: uneliaisuus, unettomuus, levottomuus, poikkeavat unet (myös painajaiset)

melko harvinaisia: sekavuus, aistiharhat

harvinaisia: maaniset reaktiot, ahdistuneisuus, depersonalisaatio, paniikkikohtaukset, akatisia (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet).

tunteaton: itsemurha-ajatukset, itsetuhoinen käyttäytyminen, aggressio, bruksismi.

Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä on raportoitu paroksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet).

Markkinoille tulon jälkeisten kokemusten mukaan aggressiotapauksia on havaittu.

Nämä oireet voivat aiheutua myös hoidettavasta taudista.

Hermosto

yleisiä: (heite)huimaus, vapina, päänsärky, heikentynyt keskittymiskyky

melko harvinaisia: ekstrapyramidaaliset häiriöt

harvinaisia: kouristukset, levottomat jalat oireyhtymä (RLS)

hyvin harvinaisia: serotoniinisydnooma (oireita voivat olla agitaatio, sekavuus, hikoilu, aistiharhat, hyperrefleksia, myoklonia, tärinä, takykardia ja vapina).

Ekstrapyramidaalisia häiriöitä, mukaan lukien suun ja kasvojen dystoniaa, on raportoitu joillakin potilailla, joilla on taustasairautena liikehäiriöitä aiheuttava sairaus tai jotka käyttävät neuroleptistä lääkitystä.

Silmät

yleisiä: sumentunut näkö

harvinaisia: mydriaasi (ks. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet)

hyvin harvinaisia: akuutti glaukooma

Kuulo- ja tasapainoelin

tunteaton: tinnitus

Sydän

melko harvinaisia: sinus takykardia

harvinaisia: bradykardia

Verisuonisto

melko harvinaisia: ohimenevät verenpaineen nousut tai laskut, asentoon liittyvä hypotensio

Ohimeneviä verenpaineen nousuja ja laskuja on raportoitu paroksetiinihoidon yhteydessä yleensä potilailla, joilla on ennestään korkea verenpaine tai jotka ovat ahdistuneita.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

yleisiä: haukottelu

Ruoansulatuselimistö

hyvin yleisiä: pahoinvointi

yleisiä: ummetus, ripuli, oksentelu, suun kuivuminen

hyvin harvinaisia: ruoansulatuskanavan verenvuoto

tunteaton: mikroskooppinen koliitti

Maksa- ja sappi

harvinaisia: maksaentsyymiarvojen nousu

hyvin harvinaisia: maksasairaudet (kuten hepatiitti, johon voi joskus liittyä keltaisuutta ja/tai maksan toiminnan pettäminen)

Maksa-arvojen nousua on raportoitu. Myös maksahaittoja (kuten hepatiitti, johon on joskus liittynyt keltaisuutta ja/tai maksan toiminnan pettäminen) on raportoitu markkinoilletulon jälkeen hyvin harvoin. Jos maksa-arvojen nousu on pitkäaikaista, paroksetiinihoidon lopettamista tulee harkita.

Iho ja ihonalainen kudos

yleisiä: hikoilu

melko harvinaisia: ihottumat, kutina

hyvin harvinaisia: vaikeat ihohaittavaikutukset (mukaan lukien eryteema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi), urtikaria valoyliherkkyysoireyhtymä

Munuaiset ja virtsatiet

melko harvinaisia: virtsaumpi, pidätyskyvyttömyys

Sukupuolielimet ja rinnat

hyvin yleisiä: seksuaalisen toiminnan häiriöt

harvinaisia: hyperprolaktinemia, galaktorrea, kuukautishäiriöt (mukaan lukien menorrhagia, metrorrhagia, amenorrhoea, viivästyneet tai epäsäännölliset kuukautiset).

hyvin harvinaisia: priapismi

Luusto, lihakset ja sidekudos

harvinaisia: nivel- ja lihassärky

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50 vuotiailla SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttävillä potilailla, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

Yleisoireet

yleisiä: voimattomuus, painonnousu

hyvin harvinaisia: perifeerinen turvotus

PAROKSETIINIHOIDON LOPETTAMISEEN LIITTYVIÄ OIREITA

yleisiä: huimaus, aistihäiriöt, unihäiriöt, ahdistuneisuus, päänsärky

melko harvinaisia: levottomuus, pahoinvointi, vapina, sekavuus, hikoilu, mielen tilan vaihtelut, näköhäiriöt, sydämentykytys, ripuli, ärtyneisyys.

Paroksetiinihoidon lopettaminen (erityisesti, jos se on äkillistä) voi johtaa vieroitusoireisiin. Raportoituja oireita ovat olleet: huimaus, aistihäiriöt (kuten aistiharhat, sähköiskutunteet ja tinnitus), unihäiriöt (mukaan lukien intensiiviset unet), levottomuus tai ahdistuneisuus, pahoinvointi, vapina, sekavuus, hikoilu, päänsärky, ripuli, sydämentykytys, tunnetilan vaihtelut, ärtyneisyys ja näköhäiriöt.

Useimmilla potilailla oireet ovat lieviä tai kohtalaisia, itsestään rajoittuvia, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vaikeita ja/tai pitkittyä. Sen vuoksi suositellaan, että kun paroksetiinihoitoa ei enää tarvita, hoito lopetetaan vähitellen annosta pienentäen (ks. 4.2 Annostus ja antotapa ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

HAITTAVAIKUTUKSET LAPSILLA TEHDYISSÄ KLIINISISSÄ TUTKIMUKSISSA

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin:

suisidaalisen käyttäytymisen lisääntyminen (mukaan lukien itsemurha-ajatukset ja -yritykset), itsetuhoisuus, lisääntynyt vihamielisyys. Itsemurha-ajatuksia ja -yrityksiä havaittiin pääasiassa kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin nuoria, joilla oli vakava masennus. Lisääntynyttä vihamielisyyttä oli erityisesti lapsilla, joilla on pakko-oireinen häiriö ja erityisesti alle 12-vuotiailla.

Muita haittavaikutuksia olivat ruokahalun väheneminen, vapina, hikoilu, hyperkinesia, levottomuus, tunne-elämän ailahtelevuus (itkeminen, mielialan vaihtelut), verenvuotoon liittyvät haittavaikutukset, pääasiassa ihon ja limakalvojen.

Oireita, joita raportoitiin paroksetiiniannoksen vähentämisvaiheessa tai lääkityksen lopettamisvaiheessa olivat: tunne-elämän ailahtelevuus (mukaan lukien itkeminen ja mielialan vaihtelut, itsetuhoisuus, itsemurha-ajatukset ja -yritykset), hermostuneisuus, huimaus, pahoinvointi ja mahakivut (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Ks. lisätietoja lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista kohdasta 5.1.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Oireet

Paroksetiinin yliannostuksesta oleva tieto vahvistaa, että sen turvallisuusmarginaali on suuri. Paroksetiinin yliannostuksesta olevan kokemuksen mukaan oireita ovat kohdassa "4.8 Haittavaikutukset" mainittujen ohella: kuume, ja tahattomat lihaskouristukset. Potilaat ovat yleensä toipuneet ilman vakavia pysyviä seuraamuksia jopa 2000 mg:n paroksetiiniannoksista, kun pelkästään tätä lääkettä on otettu. Tajuttomuutta tai EKG-häiriöitä on joskus raportoitu, hyvin harvoin kuolemaan johtavia tapauksia. Yleensä tällöin paroksetiinia otettiin yhdessä muiden psykykenlääkkeiden tai lisäksi vielä alkoholin kanssa.

Hoito

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta.

Yliannostuksen hoito-ohjeet ovat samat kuin muidenkin depressiolääkkeiden yliannostuksessa. 20—30 g lääkehiiltä voidaan antaa imeytymisen vähentämiseksi muutaman tunnin kuluessa yliannostuksesta. Oireenmukainen hoito ja elintoimintojen usein toistuva seuranta ja huolellinen tarkkailu ovat tarpeen. Potilas hoidetaan kliinisen tilan edellyttämällä tavalla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Depressiolääkkeet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, ATC-koodi: N06AB05

Vaikutusmekanismi

Paroksetiini on tehokas ja selektiivinen 5-hydroksytryptamiinin (5-HT, serotoniini) takaisinoton estäjä. Sen antidepressiivisen vaikutuksen ja tehon pakko-oireisen häiriön, sosiaalisten tilanteiden pelon, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, traumaperäisen stressireaktion ja paniikkihäiriön hoidossa on ajateltu perustuvan paroksetiinin kykyyn estää selektiivisesti 5-HT:n takaisinottoa aivojen hermosoluissa.

Paroksetiini ei ole kemiallisesti sukua trisyklisille, tetrasyklisille tai muille saatavissa oleville depressiolääkkeille.

Paroksetiinilla on alhainen affiniteetti kolinergisiin muskariinireseptoreihin ja eläintutkimuksissa on todettu vain heikkoja antikolinergisia ominaisuuksia.

In vitro-tutkimukset ovat osoittaneet, että selektiivisen vaikutuksensa mukaisesti paroksetiinilla (toisin kuin trisyklisillä depressiolääkkeillä) on vähäinen affiniteetti alfa₁- alfa₂- ja beta-adrenergisiin reseptoreihin, dopamiini (D2)-, 5-HT₁:n kaltaisiin ja 5-HT₂- sekä histamiini (H1)-reseptoreihin. *In vivo* tutkimukset, jotka osoittavat, että paroksetiinilla ei ole keskushermostoa lamaavia tai verenpainetta laskevia ominaisuuksia vahvistavat *in vitro* -tutkimusten havainnon, että interaktiota post-synaptisten reseptorien kanssa ei ole.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Paroksetiini ei heikennä psykomotorisia toimintoja eikä voimista etanolin lamaavaa vaikutusta.

Kuten muutkin selektiiviset 5-HT:n takaisinoton estäjät, paroksetiini aiheuttaa oireita 5-HT-reseptorin liiallisesta stimulaatiosta, kun sitä annetaan eläimille, jotka ovat aikaisemmin saaneet MAO-estäjiä tai tryptofaania.

Käytöstä koskevat tutkimukset ja EEG-tutkimukset osoittavat, että paroksetiini on heikosti aktivoiva käytettäessä annoksia, jotka ovat suurempia kuin yleensä tarvitaan 5-HT:n takaisinoton estoon. Nämä aktivoivat vaikutukset eivät ole luonteeltaan amfetamiinin kaltaisia.

Eläinkokeet osoittavat, että sydän ja verenkiertojärjestelmä sietävät hyvin paroksetiinia. Paroksetiini ei aiheuta kliinisesti merkittäviä verenpaineen, sydämen lyöntitiheyden eikä EKG:n muutoksia terveillä koehenkilöillä.

Tutkimukset osoittavat, että toisin kuin noradrenaliinin takaisinottoa estävillä depressiolääkkeillä, paroksetiinilla on vähäinen taipumus estää guanetidiinin antihypertensiivisiä vaikutuksia.

Depressiivisten häiriöiden hoidossa paroksetiinin tehokkuus on samanlainen kuin tavanomaisten depressiolääkkeiden.

On myös jonkin verran todisteita siitä, että paroksetiinista voi olla terapeuttisesti hyötyä potilaille, joilla ei ole saatu vastetta tavanomaisella hoidolla.

Aamulla otetulla paroksetiinilla ei ole häiritsevää vaikutusta unen laatuun tai keston. Päinvastoin, potilaat voivat nukkua paremmin, kun paroksetiinilääkitys alkaa tehot.

Aikuisten itsemurhakäyttäytymistä koskeva analyysi

Paroksetiinin keskittynyt analyysi, jossa analysoitiin aikuisilla psykiatrisista häiriöistä kärsivillä potilailla tehtyjä plasebokontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, osoitti, että nuorilla aikuisilla (18 – 24-vuotiailla), jotka saivat paroksetiinia oli enemmän itsemurhakäyttäytymistä kuin plaseboa saaneilla potilailla (2,19 % vs 0,92 %). Vanhemmissa ikäryhmissä tällaista eroa ei havaittu. Aikuispotilailla, joilla oli vakava masennustila (kaikenikäisillä), oli enemmän itsemurhakäyttäytymistä kuin plaseboa saaneilla (0,32 % vs 0,05 %); kaikki tapahtumat olivat itsemurhayrityksiä. Näistä itsemurhayrityksistä oli paroksetiiniryhmässä suurin osa (8 yhdestätoista) nuoremmilla aikuisilla (ks. myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Annosvaste

Kiinteällä annoksella tehdyissä tutkimuksissa annosvastekäyrä on tasainen eikä mikään viittaa siihen, että suositeltua suuremmista annoksista olisi tehon kannalta hyötyä. On kuitenkin jonkin verran tietoa kliinisistä tutkimuksista, jonka mukaan annoksen vähittäisestä nostamisesta ylläpitotasolle voi olla hyötyä joillekin potilaille.

Teho pitkäaikaishoidossa

Paroksetiinin pitkäaikainen teho depression hoidossa on osoitettu 52 viikkoa kestäneessä ylläpitotutkimuksessa, jossa oli pyrkimyksenä estää depression uusiutuminen: 12 % potilaista, jotka saivat paroksetiinia (20 – 40 mg/vrk) depressio uusiutui, kun taas vastaava luku lumelääkeryhmässä oli 28 %.

Paroksetiinin pitkäaikaista tehoa pakko-oireisen häiriön hoidossa on tutkittu kolmessa 24 viikon pituisessa ylläpitotutkimuksessa, jossa pyrittiin estämään häiriön uusiutuminen. Yhdessä tutkimuksista saavutettiin merkitsevä ero: paroksetiiniryhmässä 38 %:lla häiriö uusiutui, lumelääkeryhmässä 59 %:lla.

Paroksetiinin pitkäaikainen teho paniikkihäiriön hoidossa on osoitettu 24 viikon pituisessa ylläpitotutkimuksessa, jossa pyrittiin estämään uusiutuminen: paroksetiiniryhmässä (10 – 40 mg/vrk) 5 %:lla ja lumelääkeryhmässä 30 %:lla häiriö uusiutui. 36 viikon ylläpitotutkimus tuki tätä tulosta.

Paroksetiinin pitkäaikaista tehoa sosiaalisten tilanteiden pelon, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja traumaperäisen stressireaktion hoidossa ei ole osoitettu riittävän hyvin.

Haittavaikutukset lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

Lapsilla ja nuorilla tehdyissä lyhytkestoisissa (pisimmillään 10-12 viikkoa) kliinisissä tutkimuksissa seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin vähintään 2 %:lla potilaista ja niitä oli vähintään kaksinkertaisesti verrattuna lumelääkkeeseen: suisidaalisen käyttäytymisen lisääntyminen (mukaan lukien itsemurha-ajatukset ja -yritykset), itsetuhoisuus ja lisääntynyt vihamielisyys. Itsemurha-ajatuksia ja -yrityksiä havaittiin pääasiassa kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin nuoria, joilla oli vakava masennus. Lisääntynyttä vihamielisyyttä oli erityisesti lapsilla, joilla on pakko-oireinen häiriö ja erityisesti alle 12-vuotiailla. Muita haittavaikutuksia, joita oli enemmän paroksetiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä olivat ruokahalun väheneminen, vapina, hikoilu, hyperkinesia, levottomuus, tunne-elämän ailahtelevuus (itkeminen, mielialan vaihtelut).

Tutkimuksissa, joissa lääkitys lopetettiin vähitellen annosta pienentäen, raportoitiin annoksen vähentämismuutoksen tai lääkityksen lopettamismuutoksen seuraavia oireita, joita oli vähintään 2 %:lla potilaista sekä vähintään kaksinkertaisesti lumelääkkeeseen verrattuna: tunne-elämän ailahtelevuus (mukaan lukien itkeminen ja mielialan vaihtelut, itsetuhoisuus, itsemurha-ajatukset ja -yritykset), hermostuneisuus, huimaus, pahoinvointi ja mahakivut (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Viidessä rinnakkaisryhmätutkimuksessa, joissa hoito kesti kahdeksasta viikosta kahdeksaan kuukauteen, havaittiin verenvuotoon liittyviä haittavaikutuksia, pääasiassa ihon ja limakalvojen. Paroksetiinia saaneilla potilailla ilmaantuvuus oli 1,74 % ja plaseboa saaneilla 0,74 %.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Paroksetiini imeytyy hyvin oraalisen annostelun jälkeen ja käy läpi ensikierron metabolian. Ensikierron metabolian vuoksi systeemiseen verenkiertoon pääsevän paroksetiinin määrä on pienempi kuin maha-suolikanavasta imeytyvän lääkkeen määrä. Ensikierron metabolia saturoituu osittain ja plasmapuhdistuma pienenee, kun elimistön altistus kasvaa suurempien annosten tai useampien annosten myötä. Tämä johtaa plasman paroksetiinipitoisuuksien suhteettomiin nousuihin ja siten farmakokineettiset parametrit eivät ole vakaita, mistä aiheutuu ei-lineaarinen kinetiikka. Poikkeamat lineaarisuudesta ovat tavallisesti pieniä ja ilmiö rajoittuu potilaisiin, joilla pienet annokset antavat matalia pitoisuuksia plasmassa.

Systeemiset vakaan tilan tasot saavutetaan 7 – 14 vuorokaudessa hoidon aloittamisesta tavallisella tai hitaasti vapauttavalla tabletilla eikä farmakokinetiikka näytä muuttuvan pitkäaikaishoidossa.

Jakautuminen

Paroksetiini jakautuu laajasti kudoksiin ja farmakokineettiset laskemat osoittavat, että vain 1 % elimistön paroksetiinista on plasmassa.

Noin 95 % plasmassa olevasta paroksetiinista sitoutuu plasman valkuaiseen terapeuttisilla pitoisuuksilla.

Plasman paroksetiinipitoisuuksien ja kliinisen vasteen (haittavaikutukset ja teho) välillä ei ole havaittu korrelaatiota.

Biotransformaatio

Paroksetiinin päämetaboliitit ovat polaarisia ja konjugoituja, nopeasti poistuvia hapettumis- ja metyloitumistuotteita. Ottaen huomioon metaboliittien suhteellisen vähäinen farmakologinen vaikutus, on erittäin epätodennäköistä että ne myötävaikuttaisivat paroksetiinin terapeuttiseen tehoon.

Metabolia ei vaarana paroksetiinin selektiivistä vaikutusta serotoniinin takaisinoton estossa.

Eliminaatio

Paroksetiiniannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana yleensä alle 2 % ja metaboliitteina noin 64 %. Todennäköisesti sapsen mukana ulosteeseen erittyy noin 36 % annoksesta, josta alle 1 % erittyy muuttumattomana. Täten paroksetiini eliminoituu melkein kokonaan metaboloituneena.

Metabolinen erittyminen on kaksivaiheista, aluksi ensikierron metabolia, jota seuraa paroksetiinin systeeminen eliminaatio.

Eliminaation puoliintumisaika vaihtelee, mutta on keskimäärin vuorokauden verran.

Erityisryhmät

Iäkkäät ja potilaat, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö

Vanhuksilla ja potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan toimintahäiriö, on havaittu kohonneita plasman paroksetiinipitoisuuksia, mutta pitoisuudet ovat kuitenkin samoissa rajoissa kuin terveillä aikuisilla.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisia eläinkokeita on tehty rhesus-apinoilla ja albiino-rotilla; molemmilla metabolian kulku on samanlainen kuin ihmisillä on kuvattu.

Rotilla havaittiin fosfolipidoosia, mikä lipofiilisten amiinien, kuten trisyklisten depressiolääkkeiden, kohdalla on odotettavissa. Fosfolipidoosia ei havaittu kädellisillä tehdyissä vuoden kestäneissä tutkimuksissa annoksilla, jotka olivat kuusi kertaa korkeampia kuin suositetut kliiniset annokset.

Karsinogeenisuus: Kahden vuoden hiiri- ja rottatutkimuksissa paroksetiinilla ei ole havaittu karsinogeenista vaikutusta.

Genotoksisuus: Genotoksisuutta ei ole havaittu *in vitro*- eikä *in vivo* testisarjoissa.

Lisääntymistoksikologiset tutkimukset rotilla ovat osoittaneet, että paroksetiini vaikuttaa urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen alentamalla hedelmällisyysindeksiä ja raskauksien määrää. Rotilla on havaittu lisääntynyttä sikiökuolleisuutta ja luutumisen viivästymistä. Jälkimmäiset vaikutukset ovat pikemminkin emoon liittyviä toksisia vaikutuksia, kuin suoria vaikutuksia sikiöön/vastasyntyneeseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin:

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti (E341)
Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyypin A)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80 (E433)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa (valolta suojaamiseksi).

6.5. Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Lapsiturvalliset läpinäkymättömät PVC-läpipainopakkaukset, joissa on kääntöpuolella paperilla laminoitu alumiinifolio. Polypropyleenipulloja, joissa polyetyleenikorkit, voidaan myös käyttää.
Pakkauskoot: 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1 yksittäispakattu, 56, 60, 98, 100, 250 ja 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10814

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

myyntilupa myönnetty: 11.11.1992

myyntilupa uudistettu viimeksi 27.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.5.2020