

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Optipar 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Optipar 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg paroksetiinia (hydrokloridina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg paroksetiinia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, pyöreä tabletti, joka voidaan puolittaa ja jossa on paineherkkä jakouurre ja merkintä PX 20. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, pyöreä tabletti, joka voidaan jakaa neljään osaan ja jossa on paineherkkä jakouurre ja merkintä PX 40. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- vaikea-asteinen masennustila
- pakko-oireinen häiriö
- paniikkihäiriö, johon voi liittyä julkisten paikkojen pelko
- sosiaalisten tilanteiden pelko
- yleistynyt ahdistuneisuushäiriö
- traumaperäinen stressireaktio

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vaikea-asteinen 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 riittävää tehoa, annosta voidaan suurentaa 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 annos on 40 mg vuorokaudessa. Hoidon alussa annos on 20 mg/vrk ja annosta voidaan suurentaa vähitellen 10 mg:lla kerrallaan suositellulle tasolle. Jos riittävää vastetta ei saavuteta, kun

potilas on saanut suositeltua annosta muutaman viikon ajan, osa potilaista voi hyötyä annoksen suurentamisesta 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. kohta 5.1).

Paniikkihäiriö

Suosittelun annostus on 40 mg vuorokaudessa. Hoito aloitetaan annoksella 10 mg vuorokaudessa ja annosta suurennetaan 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 suurentamisesta vähitellen korkeintaan 60 mg/vrk saakka.

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

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Suosittelun annos on 20 mg vuorokaudessa. Jos riittävää vastetta ei saavuteta, kun potilas on saanut suositeltua annosta muutaman viikon ajan, osa potilaista voi hyötyä annoksen suurentamisesta vähitellen 10 mg kerrallaan korkeintaan 50 mg/vrk saakka. Pitkäaikaisessa hoidossa hoidon tarvetta on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 5.1).

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 suurentamisesta vähitellen 10 mg kerrallaan korkeintaan 50 mg/vrk saakka. Pitkäaikaisessa hoidossa hoidon tarvetta on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 5.1).

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 suurentamisesta vähitellen 10 mg kerrallaan korkeintaan 50 mg/vrk saakka. Pitkäaikaisessa hoidossa hoidon tarvetta on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 5.1).

Yleistä

Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

Paroksetiinin käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). 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 pienentämistä voidaan yrittää uudestaan hitaammin.

Erityisryhmät

- **Iäkkäät**

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

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

Paroksetiinia ei pidä käyttää lasten eikä nuorten hoitoon, sillä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että paroksetiinin käyttöön liittyy suurentunut itsemurhakäyttäytymisen ja vihamielisyyden riski. Näissä tutkimuksissa ei myöskään pystytty osoittamaan lääkkeen tehoa riittävässä määrin (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

- **Alle 7-vuotiaat lapset**

Paroksetiinihoitoa ei ole tutkittu alle 7-vuotiailla lapsilla. Paroksetiinia ei pidä käyttää ennen kuin lääkkeen turvallisuus ja teho on vahvistettu tässä ikäryhmässä.

- **Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta**

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Paroksetiinia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa. Poikkeustapauksissa linetsolidia (antibiootti, joka on reversiibeli, ei-selektiivinen MAO-estäjä) voidaan käyttää yhdessä paroksetiinin kanssa, jos potilasta voidaan seurata tarkoin serotoniinioireyhtymän oireiden varalta ja hänen verenpainettaan voidaan tarkkailla (ks. kohta 4.5).

Paroksetiinihoito voidaan aloittaa, kun

- irreversiibelin MAO-estäjän käytön lopettamisesta on kulunut 2 viikkoa tai
- reversiibelin MAO-estäjän (esim. moklobemidin, linetsolidin, metyylylitioniinikloridin (metyleenisinin; ennen leikkausta käytettävä väriaine, joka on palautuva ei-selektiivinen MAOI)) käytön lopettamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia.

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

- Paroksetiinia ei pidä käyttää yhdessä tioridatsiinin kanssa, koska kuten muutkin maksaentsyymää CYP450 2D6 estävät lääkkeet, se voi nostaa tioridatsiinin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.5). 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).

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. kohdat 4.3 ja 4.5).

Pediatriiset potilaat

Paroksetiinia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja kiukkuisuutta) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen 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/itsemurha-ajatuksien tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävä paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheissa.

Myös muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin Optiparia voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin (ks. myös kohta 5.1).

Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annokseen. Potilaiden (ja heidän huoltajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Akatisia/psyykomotorinen levottomuus

Paroksetiin käyttöön on liittynyt akatisian kehittymistä. Akatisialle on tyypillistä sisäinen levottomuuden ja psyykomotorisen 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 suurentaminen voi olla haitallista.

Serotoniinioireyhtymä/ Maligni neuroleptioireyhtymä

Joissakin harvoissa tapauksissa paroksetiinihoidon yhteydessä voi kehittyä serotoniinioireyhtymän tai pahanlaatuisen 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, mielentilan muutoksia mukaan lukien sekavuutta, ärtyneisyyttä, voimakasta agitaatiota, joka etenee deliriumiksi, ja koomaa) ja elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Paroksetiinia ei tule käyttää yhdessä serotoniinin esiasteiden (kuten L-tryptofaanin, oksitriptaanin) kanssa serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Seksuaalinen toimintahäiriö

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

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. kohta 4.2).

Diabetes

Diabetespotilailla SSRI-hoito voi muuttaa sokeritasapainoa. Insuliinin ja/tai oraalisten hypoglykemialääkkeiden annosta voi olla tarpeen säätää. Lisäksi joissakin tutkimuksissa on saatu viitteitä paroksetiin ja pravastatiinin samanaikaiseen käyttöön liittyvästä veren glukoositason noususta (ks. kohta 4.5).

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

Paroksetiini, kuten muutkin serotoniinin takaisinoton estäjät, voi aiheuttaa mustuaisten laajenemista. 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 iäkkäillä potilailla. Varovaisuutta on noudatettava myös sellaisten potilaiden kohdalla, joilla hyponatremian riski on tavallista suurempi esim. samanaikaisten lääkevalmisteiden 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. ruoansulatuskanavan 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, fentiatsiinit, useimmat trisykliset depressiolääkkeet, asetyylisalisyylihappo, tulehduskipulääkkeet, COX-2-estäjät) sekä potilaiden kohdalla, joilla on aikaisemmin ollut verenvuotohäiriöitä tai tiloja, jotka voivat altistaa verenvuodolle (ks. kohta 4.8).

Yhteisvaikutukset 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)

Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

Hoidon lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet ovat yleisiä, erityisesti, jos lopettaminen on äkillistä (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon lopettamiseen liittyi haittavaikutuksia 30 %:lla paroksetiinia saaneista potilaista ja lumelääkettä saaneista 20 %:lla.

Vieroitusoireiden riski voi riippua useista eri seikoista, mm. hoidon kestosta ja käytetystä annoksesta sekä annoksen pienentämisen nopeudesta. Vierotusoireiden esiintyminen ei tarkoita, että lääke aiheuttaisi riippuvuutta.

Huimausta, aistihäiriöitä (mukaan lukien parestesioita, sähköiskutuntemuksia ja tinnitusta), unihäiriöitä (mukaan lukien intensiivisiä unia), levottomuutta tai ahdistuneisuutta, pahoinvointia, vapinaa, sekavuutta, hikoilua, päänsärkyä, ripulia, sydämentykytystä, tunnetilan häilyvyyttä, ärtyneisyyttä ja näköhäiriöitä on raportoitu. Yleensä nämä oireet ovat lieviä tai 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 (2–3 kuukautta tai pitempään). Sen vuoksi suositellaan, että paroksetiinihoito lopetetaan

pienentämällä annosta vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien aikana, potilaan tarpeiden mukaan (ks. kohta 4.2).

Optipar sisältää natriumia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Serotonergiset lääkevalmisteet

Kuten muidenkin SSRI-valmisteiden, myös paroksetiinin samanaikainen käyttö serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa voi johtaa 5-HT:hen liittyviin vaikutuksiin (serotoniinisydnooma: ks. kohta 4.4). On noudatettava varovaisuutta ja seurattava potilaan kliinistä tilaa tavallista tarkemmin, kun käytetään serotonergisiä lääkevalmisteita (kuten L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, metyylylioniinikloridi (metyleenisininen), SSRI-lääkkeet, litium, petidiini ja mäkikuisma-valmisteet) yhdessä paroksetiinin kanssa. Fentanyylin käytössä yleisanestesiassa tai kroonisen kivun hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Paroksetiinin ja MAO-estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista serotoniinioireyhtymäriskin vuoksi (ks. kohta 4.3).

Pimotsidi

Keskimäärin 2,5-kertaiseksi kohonneita pimotsidiarvoja on havaittu yhdessä tutkimuksessa, jossa annettiin pieni (2 mg:n) kerta-annos pimotsidia yhdessä paroksetiinin (60 mg) kanssa. Tämä saattaa selittyä paroksetiinin tunnetuilla CYP2D6-entsyymiä estävillä ominaisuuksilla. Pimotsidin pienen terapeuttisen leveyden ja tunnetun QT-aikaa pidentävän vaikutuksen johdosta pimotsidin ja paroksetiinin yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkkeitä metaboloivat entsyymit

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

Kun paroksetiinia annetaan sellaisen lääkeaineen kanssa, jonka tiedetään inhihoivan lääkeaineita metaboloivaa entsyymiä, tulisi harkita annossuosituksen pienimpien annosten käyttöä. Paroksetiinin aloitusannoksen muuttaminen ei ole välttämätöntä, kun paroksetiinia annetaan tunnettujen lääkeaineita metaboloivia entsyymejä indusovien lääkeaineiden (esim. karbamatsipiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fenytoiini) tai fosamprenaviiri/ritonaviirin kanssa. Jos annosta muutetaan (joko entsyymejä indusovien lääkkeiden aloittamisen tai lopettamisen jälkeen), tämä tulee tehdä kliinisen vasteen perusteella (siedettävyyden ja teho).

Perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit

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

Fosamprenaviiri/ritonaviiri

Kun terveille koehenkilöille annettiin 10 päivän ajan samanaikaisesti sekä fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää (700/100 mg kahdesti vuorokaudessa) että paroksetiinia (20 mg/vrk), plasman paroksetiinipitoisuudet pienenevät merkittävästi (noin 55 %). Fosamprenaviirin ja ritonaviirin pitoisuudet plasmassa olivat paroksetiinin samanaikaisen käytön aikana samaa luokkaa kuin muissa tutkimuksissa havaitut vertailuarvot. Tämä viittaa siihen, että paroksetiinilla ei ole merkittävä vaikutusta fosamprenaviirin ja ritonaviirin metaboliaan. Paroksetiinin, fosamprenaviirin ja ritonaviirin samanaikaisesta, pitkään jatkuvasta käytöstä ei ole tietoja yli 10 päivän ajalta.

Prosyklidiini

Paroksetiinin päivittäinen käyttö suurentaa merkittävästi prosyklidiinin pitoisuutta plasmassa. Prosyklidiiniansiannosta on pienennettävä, jos antikolinergisia vaikutuksia havaitaan.

Antikonvulsivit

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

Paroksetiinin teho CYP2D6-estäjänä

Paroksetiini estää maksan CYP2D6-entsyymin toimintaa kuten muutkin masennuslääkkeet (myös muut SSRI-lääkkeet). CYP2D6-toiminnan estyminen voi suurentaa samanaikaisesti käytettävien, tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Tällaisia lääkeaineita ovat tietyt trisykliset masennuslääkkeet (esim. klomipramiini, nortriptyliini ja desipramiini), fentiatsiinit (esim. perfenatsiini ja tioridatsiini, ks. kohta 4.3), risperidoni, atomoksetiini, tietyt ryhmän 1c rytmihäiriölääkkeet (esim. propafenoni ja flekainidi) ja metoprololi. Paroksetiinin käyttö samanaikaisesti sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävän metoprololin kanssa ei ole suositeltavaa, sillä tätä sairautta hoidettaessa metoprololin terapeuttinen leveys on pieni. 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).

Alkoholi

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

Oraaliset antikoagulantit

Paroksetiinin ja oraalistien antikoagulanttien välillä voi olla farmakodynaamista yhteisvaikutusta. Paroksetiinin 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. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet, asetyylisalisyylihappo ja muut verihutiutaleiden toimintaan vaikuttavat aineet

Paroksetiinin ja tulehduskipulääkkeiden/asetyylisalisyylihapon välillä voi olla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia. Paroksetiinin ja tulehduskipulääkkeiden/asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö voi johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen (ks. kohta 4.4).

On syytä noudattaa varovaisuutta, jos SSRI-valmisteita käytetään samanaikaisesti oraalistien antikoagulanttien kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan verihutiutaleiden toimintaan tai lisäävän verenvuotoriskiä (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

Tutkimuksissa on havaittu paroksetiinin ja pravastatiinin yhteisvaikutus, jonka perusteella vaikuttaa siltä, että paroksetiinin ja pravastatiinin samanaikainen käyttö voi nostaa veren glukoositasoa. Sekä paroksetiinia että pravastatiinia saavien diabeetikopotilaiden suun kautta otettavien veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkkeiden ja/tai insuliinin annostusta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Joidenkin epidemiologisten tutkimusten perusteella paroksetiinin käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana voi liittyä suurentunut synynnäisten, erityisesti kardiovaskulaaristen epämuodostumien riski (esim. kammio- ja eteisväliseinän aukot). Mekanismia ei tunneta. Tiedot viittaavat siihen, että jos raskauden aikana tapahtuu paroksetiini-altistusta, lapsen riski saada sydän- ja verisuonijärjestelmän häiriö on alle 2/100, kun väestötasolla tämä riski on noin 1/100.

Paroksetiinia tulee käyttää raskauden aikana vain, kun sen käyttö on ehdottomasti tarpeellista. Hoitavan lääkärin tulee harkita muiden hoitovaihtoehtojen mahdollisuutta, jos naispotilas on raskaana tai suunnittelee raskautta. Hoidon äkillistä lopettamista tulee välttää raskauden aikana (ks. kohta 4.2).

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, ruumiinlämmön epävakaus, ruokkimisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, ylikorostuneet refleksit, vapina, tärinä, ärtyneisyys, letargia, jatkuva itkeminen, uneliaisuus ja nukkumisongelmat. Oireet saattoivat johtua joko serotonergisistä vaikutuksista tai vieroitusoireista. Useimmissa tapauksissa oireet 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).

Imetys

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

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, että paroksetiini saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (ks. kohta 5.3). *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 fertiilitettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Paroksetiinilla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Kliininen kokemus on osoittanut, että paroksetiinihoito ei heikennä kognitiivisia eikä psykomotorisia toimintoja. Kuten kaikilla psyykenlääkkeillä tapahtuvan hoidon yhteydessä, potilaita tulee kuitenkin kehottaa noudattamaan varovaisuutta autonajossa ja koneiden käytössä. Paroksetiini ei voimista alkoholin aiheuttamaa psyykkisten ja motoristen toimintojen heikkenemistä. Paroksetiinin ja alkoholin samanaikainen käyttö ei kuitenkaan ole suositeltavaa.

4.8 Haittavaikutukset

Hoidon jatkuessa joidenkin alla mainittujen haittavaikutusten voimakkuus ja esiintyvyys saattavat vähentyä, eivätkä haittavaikutukset yleensä vaadi hoidon lopettamista. Haittavaikutukset on lueteltu elinryhmittäin ja esiintymisyleisyyden mukaan. Esiintymisyleisyydet ovat: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

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

Hyvin harvinainen: trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Vaikeat ja mahdollisesti hengenvaaralliset allergiset reaktiot (mukaan lukien anafylaktoidiset reaktiot ja angioedeema).

Umpieritys

Hyvin harvinainen: antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).

Aineenvaihdunta ja ravitse mus

Yleinen: kolesteroliarvojen suureneminen, ruokahalun väheneminen.

Melko harvinainen: Diabeetikopotilailla on raportoitu veren glukoosipitoisuuden hallinnan muutoksia (ks. kohta 4.4)

Harvinainen: hyponatremia.

Hyponatremiaa on raportoitu pääasiassa iäkkäillä potilailla johtuen joskus antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymästä (SIADH).

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: uneliaisuus, unettomuus, agitaatio, epätavalliset unet (painajaiset mukaan lukien).

Melko harvinainen: sekavuus, hallusinaatiot.

Harvinainen: maaniset reaktiot, ahdistuneisuus, depersonalisaatio, paniikkikohtaukset, akatisia (ks. kohta 4.4).

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

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

Markkinoille tulon jälkeisten kokemusten mukaan aggressiotapauksia on havaittu.

Nämä oireet voivat johtua myös taustalla olevasta sairaudesta.

Hermosto

Yleinen: (heite)huimaus, vapina, päänsärky

Melko harvinainen: ekstrapyramidaalihäiriöt, heikentynyt keskittymiskyky.

Harvinainen: akatisia (ks. kohta 4.4), kouristukset, levottomat jalat -oireyhtymä.

Hyvin harvinainen: serotoniinioireyhtymä (oireisiin voivat kuulua agitaatio, sekavuus, hikoilu, hallusinaatiot, hyperrefleksia, myoklonus, vilunväristykset, takykardia ja vapina).

Ekstrapyramidaalihäiriöitä, kuten suun ja kasvojen dystoniaa, on havaittu potilailla, joilla on mahdollisesti taustalla liikehäiriöitä tai jotka käyttävät neuroleptistä lääkevalmistetta.

Silmät

Yleinen: näön hämärtyminen.

Melko harvinainen: mustuaisten laajeneminen (ks. kohta 4.4).

Hyvin harvinainen: akuutti glaukooma.

Kuulo ja tasapainoelin

Tuntematon: tinnitus.

Sydän

Melko harvinainen: sinus takykardia.

Harvinainen: bradykardia.

Verisuonisto

Melko harvinainen: ohimenevät verenpaineen nousut tai laskut, posturaalinen hypotensio.

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: haukottelu.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: pahoinvointi.

Yleinen: ummetus, ripuli, oksentelu, kuiva suu.

Hyvin harvinainen: ruoansulatuskanavan verenvuoto.

Tuntematon: mikroskooppinen koliitti.

Maksa ja sappi

Harvinainen: maksaentsyymitasojen nousu.

Hyvin harvinainen: maksatapahtumat (kuten maksatulehdus, joskus liittyneenä keltatautiin ja/tai maksan vajaatoimintaan).

Maksaentsyymitasojen nousua on raportoitu. Maksatapahtumia (kuten maksatulehdusta, joskus liittyneenä keltatautiin ja/tai maksan vajaatoimintaan) on raportoitu hyvin harvinaisina markkinoille tulon jälkeen. Paroksetiinihoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos maksan toimintakokeiden tulokset säilyvät pitkään kohonneina.

Iho ja ihonalainen kudosis

Yleinen: hikoilu.

Melko harvinainen: ihottumat, kutina.

Hyvin harvinainen: vakavat ihon häiritsevät vaikutukset (kuten erythema multiforme, Stevens-Johnson-oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi), nokkosihottuma, valoherkkyysreaktiot.

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen: virtsaumpi, virtsainkontinenssi.

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen: seksuaaliset toimintahäiriöt.

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

Hyvin harvinainen: priapismi.

Luusto, lihakset ja sidekudosis

Harvinainen: nivelkivut, lihaskivut.

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: asthenia, painon nousu.

Hyvin harvinainen: perifeerinen edeema.

Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyviä vieroitusoireita

Yleinen: huimaus, aistihäiriöt, unihäiriöt, ahdistuneisuus, päänsärky.

Melko harvinainen: kiihtyneisyys, pahoinvointi, vapina, sekavuus, hikoilu, tunnetilan vaihtelut, näköhäiriöt, sydämentykytys, ripuli, ärtyneisyys.

Paroksetiinihoidon lopettaminen aiheuttaa yleisesti vieroitusoireita, etenkin, jos hoito lopetetaan äkillisesti.

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 ja 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. kohdat 4.2 ja 4.4).

Haittavaikutukset lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu:

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 vaikea-asteinen masennus. Lisääntynyttä vihamielisyyttä oli erityisesti lapsilla, joilla on pakko-oireinen häiriö ja erityisesti alle 12-vuotiailla. Muita haittavaikutuksia olivat seuraavat: ruokahalun väheneminen, vapina, hikoilu, hyperkinesia, kiihtyneisyys, tunne-elämän ailahtelevuus (mukaan lukien itkuisuus ja mielialan vaihtelut), verenvuotohaittatapahtumat etenkin iholla ja limakalvoilla.

Paroksetiinin käytön lopettamiseen / annoksen pienentämiseen liittyviä haittavaikutuksia olivat: tunne-elämän ailahtelevuus (mukaan lukien itkuisuus, mielialan vaihtelut, itsetuhoisuus, itsemurha-ajatukset ja -yritykset), hermostuneisuus, huimaus, pahoinvointi ja vatsakipu (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Ks. kohdasta 5.1 lisätietoja pediatriisista kliinisistä tutkimuksista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Paroksetiinin yliannostuksesta oleva tieto vahvistaa, että sen turvallisuusmarginaali on suuri.

Paroksetiinin yliannostuksesta olevan kokemuksen mukaan oireita ovat kohdassa 4.8 mainittujen ohella kuume ja tahattomat lihaskouristukset. Potilaat ovat yleensä toipuneet ilman vakavia pysyviä seuraamuksia jopa 2 000 mg:n paroksetiiniannoksista, kun pelkästään tätä lääkettä on otettu. Koomaa tai EKG-muutoksia on joskus raportoitu, hyvin harvoin kuolemaan johtavia tapauksia. Yleensä tällöin paroksetiinia otettiin yhdessä muiden psykeenlääkkeiden kanssa, joko alkoholin kanssa tai ilman.

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. Potilasta 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 eläinkokeissa 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 beeta-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 merkitseviä 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.

Masennustilojen hoidossa paroksetiinin teho on samaa luokkaa 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 eikä keston. Päinvastoin, potilaat voivat nukkua paremmin, kun paroksetiinilääkitys alkaa tehot.

Aikuisen suisidaalisuusanalyysi

Paroksetiinispesifinen analyysi lumekontrolloiduista tutkimuksista aikuisilla psykiatrisilla potilailla osoitti, että itsemurhakäyttäytymistä esiintyi paroksetiinia käyttäneillä nuorilla aikuisilla (18–24-vuotiailla) useammin kuin lumelääkettä saaneilla (2,19 % vs 0,92 %). Samaa ei havaittu vanhemmissa ikäryhmissä. Paroksetiinihoitoa saaneilla vaikea-asteista masennusta sairastavilla (kaikenikäisillä) aikuisilla itsemurhakäyttäytymistä esiintyi useammin (0,32 %) kuin lumehoitoa saaneilla (0,05 %). Kaikki tapahtumat olivat itsemurhayrityksiä. Paroksetiinia käyttäneillä suurin osa (8/11) yrityksistä tapahtui kuitenkin nuorilla aikuisilla (ks. myös kohta 4.4).

Annosvaste

Kiinteällä annoksella tehdyissä tutkimuksissa annosvasteikäyrä 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 %:lla 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 ylläpilotutkimuksessa, joissa 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 ylläpilotutkimuksessa, jossa pyrittiin estämään uusiutuminen: paroksetiiniryhmässä (10–40 mg/vrk) 5 %:lla ja lumelääkeryhmässä 30 %:lla paniikkihäiriö uusiutui. 36 viikon ylläpilotutkimus tuki tätä tulosta.

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

Pediatriassa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

Lapsilla ja nuorilla tehdyissä lyhytkestoisissa (enintään 10–12 viikkoa) kliinisissä tutkimuksissa havaittiin seuraavia paroksetiinihoitoa saavilla potilailla esiintyviä haittavaikutuksia vähintään 2 prosentilla potilaista ja vähintään kaksi kertaa niin usein kuin lumelääkettä saavilla potilailla: 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 vaikea-asteinen masennus. Lisääntynyttä vihamielisyyttä oli erityisesti lapsilla, joilla on pakko-oireinen häiriö ja erityisesti alle 12-vuotiailla. Paroksetiiniryhmässä havaittiin seuraavia haittavaikutuksia yleisemmin kuin lumelääkeryhmässä: ruokahalun väheneminen, vapina, hikoilu, hyperkinesia, kiihtyneisyys, tunne-elämän ailahtelevuus (mukaan lukien itkuisuus ja mielialan vaihtelut).

Tutkimuksissa, joissa vähennettiin annostusta, raportoitiin seuraavia oireita paroksetiinin annostuksen vähentämisen tai lopettamisen aikana vähintään 2 prosentilla potilaista ja vähintään kaksi kertaa niin usein kuin lumelääkettä saavilla potilailla: tunne-elämän ailahtelevuus (mukaan lukien itkuisuus, mielialan vaihtelut, itsetuhoisuus, itsemurha-ajatukset ja -yritykset), hermostuneisuus, huimaus, pahoinvointi ja vatsakipu (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Viidessä rinnakkaisryhmätutkimuksessa, joissa hoidon kesto oli 8 viikosta 8 kuukauteen, havaittiin verenvuotoon liittyviä haittavaikutuksia etenkin ihossa ja limakalvoissa 1,74 prosentilla paroksetiinia saavista potilaista vs. 0,74 prosentilla lumelääkettä saavista potilaista.

5.2 Farmakokineetiikka

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 välittömästi vapauttavalla tai depotmuotoisella valmisteella eikä farmakokineetiikka näytä muuttuvan pitkäaikaishoidossa.

Jakautuminen

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

Noin 95 % plasmassa olevasta paroksetiinista sitoutuu plasman proteiineihin 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 vähäisen farmakologisen vaikutuksen, on erittäin epätodennäköistä, että ne myötävaikuttaisivat paroksetiinin terapeuttiseen tehoon.

Metabolia ei vaaranna paroksetiinin selektiivistä vaikutusta serotoniinin takaisinoton estossa.

Eliminaatio

Paroksetiiniannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana yleensä alle 2 % ja metaboliitteina noin 64 %. Todennäköisesti sapen 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 se on keskimäärin vuorokauden verran.

Erityisryhmät

Iäkkäät ja potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai maksan vajaatoiminta, on havaittu kohonneita plasman paroksetiiniipitoisuuksia, mutta pitoisuudet ovat kuitenkin samoissa rajoissa kuin terveillä aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisia eläinkokeita on tehty reesusapinoilla ja albiinorotilla; 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 enintään vuoden kestäneissä tutkimuksissa annoksilla, jotka olivat 6 kertaa suurempia 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

Mannitoli

Selluloosa, mikrokiteinen

Kopovidoni K28

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 5 cps

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

PVC/alumiiniläpipainopakkaukset: 5 vuotta
HDPE-purkki: 3 vuotta

6.4 Säilytys

PVC/alumiiniläpipainopakkaukset:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

HDPE-purkki:

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/ALU-läpipainopakkauksiin ja pahvikoteloon tai HDPE-purkkiin, jossa on LDPE-kierrekorkki.

Pakkauskoot:

20 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 56 (vain läpipainopakkaus), 60, 98 (vain läpipainopakkaus), 100, 200 ja 250 kalvopäällysteistä tablettia

40 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 56 (vain läpipainopakkaus), 60, 98 (vain läpipainopakkaus), 100, 200 and 250 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 16397

40 mg: 16398

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.04.2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.01.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.05.2020