

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Optipar 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Optipar 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 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 PX40. 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 klinisen 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**

Paroksetiini-pitoisuudet 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 serotoniinoreyhtymän 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, metyyliioninikloridin (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 maksaentsyymiä 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).

### **Pediatriset 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 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/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 lumekontrolloiduille 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/psykomotorinen levottomuus**

Paroksetiin 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 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, oksitriptaenin) 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 pitkäkestoisista 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 paroksetiin 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 verihutaleiden 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).

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 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. Vieroitusoireiden esiintyminen ei tarkoita, että lääke aiheuttaisi riippuvuutta.

Huimausta, aistihäiriöitä (mukaan lukien parestesioita, sähköiskutunteemuksia 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 (serotoniinisydrooma: 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 terapeuttilisyyden 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 inhiboivan lääkeaineita metaboloivaa entsyymiä, tulisi harkita annossuosituksen pienimpien annosten käyttöä.

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

### **Perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit**

SSRI-valmisteet saattavat vähentää kolinesteraasin aktiivisuutta 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 paroksetiini-pitoisuudet 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 merkittävää 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 psyykenlääkkeiden käytön aikana.

### **Oraaliset antikoagulantit**

Paroksetiinin ja oraalisten antikoagulanttien välillä voi olla farmakodynaamista yhteisvaikutusta. Paroksetiinin ja oraalisten 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 verihituleiden 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 oraalisten antikoagulanttien kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan verihituleiden 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 diabeetikpotilaiden 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 synnynnäisten, erityisesti kardiovaskulaaristen

epämuodostumien riski (esim. kammio- ja eteisväliseinän aukot). Mekanismeja ei tunneta. Tiedot viittaavat siihen, että jos raskauden aikana tapahtuu paroksetiinialtistusta, 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).

Havaintoihin perustuvat tiedot osoittavat, että selektiivisille serotoniinin takaisinoton estäjille / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjille altistuminen synnytyksestä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4, 4.8).

### **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 valmistella 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 psykykenlääkkeillä 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), leukopenia.

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 kudος**

Yleinen: hikoilu.

Melko harvinainen: ihottumat, kutina.

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

### **Munuaiset ja virtsatiet**

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.

Tuntematon: synnytyksenjälkeinen verenvuoto\*.

\*Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät/serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4., 4.6).

### **Luusto, lihakset ja sidekudos**

Harvinainen: nivelkivut, lihaskivut.

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 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, sähköiskutuntemukset 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), verenvuotohaittapahtumat 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 pediatriasta kliinisistä tutkimuksista.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 psyykenlääkkeiden kanssa, joko alkoholin kanssa tai ilman.

### ***Hoito***

Spesifistä vastaläkettä 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: Depressioläkkeet, 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 depressioläkkeille.

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 depressioläkkeillä) on vähäinen affiniteetti alfa<sub>1</sub>- alfa<sub>2</sub>- ja beeta-adrenergisiin reseptoreihin, dopamiini (D<sub>2</sub>)-, 5-HT<sub>1</sub>:n kaltaisiin ja 5-HT<sub>2</sub>- sekä histamiini (H<sub>1</sub>)-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 depressioläkkeillä, paroksetiinilla on vähäinen taipumus estää guanetidiinin antihypertensiivisiä vaikutuksia.

Masennustilojen hoidossa paroksetiinin teho on samaa luokkaa kuin tavanomaisten depressioläkkeiden.

On myös jonkin verran todisteita siitä, että paroksetiinista voi olla terapeuttisesti hyötyä potilailla, 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 suisisidaalisuusanalyysi

Paroksetiinispesifinen analyysi lumekontrolloiduista tutkimuksista aikuisilla psykiatrisilla potilailla osoitti, että itsemurhakäyttämistä 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 itsemurhakäyttämistä 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 ylläpitotutkimuksessa, joissa pyrittiin estämään häiriön uusiutuminen. Yhdessä tutkimuksista saavutettiin merkitsevä ero: paroksetiiniyryhmässä 38 %:lla häiriö uusiutui, lumelääkeryhmässä 59 %:lla.

Paroksetiinin pitkäaikainen teho paniikkihäiriön hoidossa on osoitettu 24 viikon pituisessa ylläpitotutkimuksessa, jossa pyrittiin estämään uusiutuminen: paroksetiiniyryhmässä (10–40 mg/vrk) 5 %:lla ja lumelääkeryhmässä 30 %:lla paniikkihäiriö uusiutui. 36 viikon ylläpitotutkimus 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. Paroksetiiniyryhmässä 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 varoitukset).

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 satureituu 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 farmakokinetiikka 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 paroksetiinipitoisuuksia, 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)  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

#### *Kalvopäällyste*

Hypromelloosi 5 cps  
Talkki  
Titaanidioksidi (E 171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

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 pakkaus koot**

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

#### Pakkaus koot:

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 pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle 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**

06.12.2023



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Optipar 20 mg filmdragerade tabletter

Optipar 40 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg paroxetin (som hydroklorid).

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg paroxetin (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

*20 mg filmdragerade tabletter*

Vit, rund tablett som kan delas i två delar med tryckkänslig brytskåra och märkt med PX 20. Tabletten kan delas i lika stora doser.

*40 mg filmdragerade tabletter*

Vit, rund tablett som kan delas i fyra delar med tryckkänslig brytskåra och märkt med PX 40. Tabletten kan delas i lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- egentlig depression
- tvångssyndrom
- paniksyndrom med eller utan agorafobi
- social fobi
- generaliserade ångestillstånd
- posttraumatiskt stressyndrom

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### **Egentlig depression**

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. I allmänhet inträder förbättring efter en vecka men kan bli märkbar först från andra behandlingsveckan.

Som med alla antidepressiva läkemedel bör doseringen utvärderas och om nödvändigt justeras inom 3 till 4 veckor efter behandlingsstart och därefter när det bedöms vara kliniskt relevant. Hos patienter med otillräckligt behandlingssvar på 20 mg kan dosen gradvis ökas till maximalt 50 mg dagligen, i steg om 10 mg, alltefter behandlingssvar.

Patienter med depression bör behandlas under en period av minst 6 månader för att säkerställa symtomfrihet.

### **Tvångssyndrom (OCD)**

Rekommenderad dos är 40 mg dagligen. Behandlingen bör inledas med 20 mg dagligen och dosen kan ökas i steg om 10 mg till rekommenderad dos. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av stegvis dosökning upp till maximalt 60 mg/dag.

Behandling av tvångssyndrom bör ske under tillräckligt lång period, så att symtomfrihet uppnås. Denna period kan vara flera månader eller ännu längre (se avsnitt 5.1).

### **Paniksyndrom**

Rekommenderad dos är 40 mg dagligen. Behandlingen bör inledas med 10 mg dagligen och dosen gradvis ökas i steg om 10 mg alltefter patientens svar, upp till den rekommenderade dosen. En låg initialdos rekommenderas för att minska risken för försämring av paniksymtomatologin, vilket kan inträffa tidigt under behandling av denna sjukdom. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av stegvis dosökning upp till maximalt 60 mg/dag.

Behandling av paniksyndrom bör ske under tillräckligt lång period, så att symtomfrihet uppnås. Denna period kan vara flera månader eller ännu längre (se avsnitt 5.1).

### **Social fobi**

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av gradvis dosökning, i steg om 10 mg, upp till maximalt 50 mg/dag. Långtidsbehandling bör utvärderas regelbundet (se avsnitt 5.1).

### **Generaliserade ångesttillstånd**

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av gradvis dosökning, i steg om 10 mg, upp till maximalt 50 mg/dag. Långtidsbehandling bör utvärderas regelbundet (se avsnitt 5.1).

### **Posttraumatiskt stressyndrom**

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av gradvis dosökning, i steg om 10 mg, upp till maximalt 50 mg/dag. Långtidsbehandling bör utvärderas regelbundet (se avsnitt 5.1).

### **Allmän information**

#### **Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin**

Hastigt avbrytande ska undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.8). Den stegvisa utsättning som tillämpades i kliniska prövningar innebar reduktion av dygnsdosen med 10 mg med en veckas intervall. Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas, i en mer gradvis takt.

### **Speciella patientgrupper**

- **Äldre**

Ökade plasmakoncentrationer av paroxetin förekommer hos äldre patienter, men intervallet av dessa koncentrationvärden är överlappande med värden som observerats hos yngre individer. Behandlingen bör inledas med samma doser som hos vuxna patienter. Dosökning kan behövas för vissa äldre patienter, men maximal dygnsdos bör inte överskrida 40 mg.

- **Barn och ungdomar (7–17 år)**

Paroxetin bör inte användas för behandling av barn och ungdomar, eftersom kontrollerade kliniska studier har visat att användningen av paroxetin är förenad med en ökad risk för suicidalt beteende och fientlighet. Dessa studier har inte heller påvisat tillräcklig effekt (se avsnitt 4.4 och 4.8).

- **Barn under 7 år**

Användningen av paroxetin har inte undersökts hos barn som är yngre än 7 år. Paroxetin ska inte användas, då säkerhet och effekt inte fastställts i denna åldersgrupp.

- **Nedsatt njur- eller leverfunktion**

Ökade plasmakoncentrationer av paroxetin förekommer hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) eller med nedsatt leverfunktion. Dosering bör därför begränsas till den lägre delen av doseringsintervallet.

#### Administreringssätt

Det rekommenderas att paroxetin ges en gång om dagen och i samband med morgonmålet. Tabletten ska helst sväljas och inte tuggas.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Paroxetin är kontraindicerat i kombination med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Under speciella omständigheter kan linezolid (ett antibiotikum som är en reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare) ges i kombination med paroxetin, förutsatt att det finns faciteter för omsorgsfull övervakning av symtom på serotonergt syndrom och för uppföljning av patientens blodtryck (se avsnitt 4.5).

Behandling med paroxetin kan påbörjas:

- två veckor efter avslutad behandling med en irreversibel MAO-hämmare, eller
- minst 24 timmar efter avslutad behandling med en reversibel MAO-hämmare (t.ex. moklobemid, linezolid, metyltioninklorid (metylenblått, en reversibel icke-selektiv MAO-hämmare som används som färgämne inför operationer)).

Minst en vecka ska förflyta mellan avslutande av paroxetin och behandlingsstart med någon MAO-hämmare.

- Paroxetin ska inte användas i kombination med tioridazin, eftersom, i likhet med andra läkemedel som hämmar leverenzymet CYP450 2D6, paroxetin kan höja plasmanivåerna av tioridazin (se avsnitt 4.5). Administrering av enbart tioridazin kan leda till förlängning av QTc-intervall och därmed associerad allvarlig ventrikulär arytm såsom torsades de pointes och plötslig död.
- Paroxetin ska inte användas i kombination med pimozid (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Behandling med paroxetin ska påbörjas med försiktighet två veckor efter avslutad behandling med en irreversibel MAO-hämmare eller 24 timmar efter avslutad behandling med en reversibel MAO-hämmare. Dosen av paroxetin ska höjas stegvis tills ett optimalt svar erhållits (se avsnitt 4.3 och avsnitt 4.5).

#### **Pediatrik population**

Paroxetin skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom.

Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

#### **Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring**

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första

behandlingsveckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka Optipar förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En metaanalys baserad på placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år (se också avsnitt 5.1).

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

### **Akatisi/psykomotorisk rastlöshet**

Behandling med paroxetin har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av känsla av rastlöshet och psykomotorisk oro, såsom oförmåga att sitta eller stå stilla, vanligen i kombination med subjektiva obehag. Det uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

### **Serotonergt syndrom/malignt neuroleptiskt syndrom**

I sällsynta fall kan ett serotonergt syndrom eller symtom som liknar malignt neuroleptiskt syndrom uppstå i samband med behandling med paroxetin, särskilt vid kombinationer med andra serotonerga läkemedel och/eller neuroleptika. Då dessa tillstånd kan vara potentiellt livshotande ska behandling med paroxetin avbrytas om sådana symtom uppträder (karaktäriserade av kombinerade symtom såsom hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabbt fluktuerande vitaltecken, mentala förändringar såsom konfusion, irritabilitet, extrem agitation som övergår i delirium och koma) och stödjande symtomatisk behandling bör initieras. Paroxetin ska inte användas i kombination med serotonin-prekursorer (såsom L-tryptofan, oxitriptan) på grund av risken för serotonergt syndrom. (Se avsnitt 4.3 och 4.5).

### **Sexuell dysfunktion**

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-/SNRI-preparat.

### **Mani**

Liksom alla antidepressiva ska paroxetin användas med försiktighet hos patienter med anamnes på mani. Paroxetin ska avbrytas hos patienter som går in i manisk fas.

### **Nedsatt njur-/leverfunktion**

Försiktighet rekommenderas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller nedsatt leverfunktion. (se avsnitt 4.2).

### **Diabetes**

Hos patienter med diabetes kan behandling med SSRI-preparat påverka blodsockerkontrollen. Dosering av insulin och/eller orala blodsockersänkare kan behöva justeras. Dessutom finns studier som tyder på att en ökning av blodsockernivåerna kan inträffa när paroxetin och pravastatin administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

## **Epilepsi**

Liksom andra antidepressiva läkemedel ska paroxetin användas med försiktighet till patienter med epilepsi.

## **Krampanfall**

Den totala incidensen av krampanfall är mindre än 0,1 % hos patienter som behandlas med paroxetin. Läkemedlet ska sättas ut hos patienter som utvecklar krampanfall.

## **Elektrokonvulsiv behandling (ECT)**

Den kliniska erfarenheten av samtidig administrering av paroxetin med ECT är begränsad.

## **Glaukom**

Liksom andra SSRI-preparat kan paroxetin orsaka mydriasis och bör användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

## **Hjärtsjukdomar**

Sedvanliga försiktighetsåtgärder ska iaktas hos patienter med hjärtsjukdomar.

## **Hyponatremi**

Hyponatremi har rapporterats i sällsynta fall, övervägande bland äldre. Försiktighet bör även iaktas hos patienter med ökad risk för hyponatremi, t.ex. vid samtidig användning av andra läkemedel eller cirros. Hyponatremi upphör i allmänhet efter utsättande av paroxetin.

## **Blödning**

Fall av hudblödningar såsom ekkymos och purpura har rapporterats i samband med SSRI. Andra blödningssjukdomar t.ex. gastrointestinal och gynekologisk blödning har rapporterats. Äldre patienter kan löpa ökad risk för icke-menstruationsrelaterade blödningar.

Försiktighet rekommenderas hos patienter som använder SSRI-preparat samtidigt med orala antikoagulantia, läkemedel med känd inverkan på trombocytfunktion, eller andra läkemedel som kan medföra ökad blödningssjukdom (t.ex. atypiska antipsykotika såsom klozapin, fentiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, NSAID, COX-2-hämmare) liksom hos patienter med anamnes på blödningssjukdomar eller tillstånd som kan medföra ökad blödningssjukdom (se avsnitt 4.8).

SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8).

## **Interaktion med tamoxifen**

Paroxetin, en potent hämmare av CYP2D6 kan leda till minskade koncentrationer av endoxifen, en av de viktigaste aktiva metaboliterna av tamoxifen. Därför ska paroxetin, när det är möjligt, undvikas under tamoxifenbehandling (se avsnitt 4.5).

## **Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin**

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanliga, särskilt om detta sker abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar förekom oönskade händelser i samband med behandlingens avbrytande hos 30 % av patienter som behandlades med paroxetin jämfört med 20 % av dem som fick placebo. Förekomst av utsättningssymtom är inte liktydigt med att läkemedlet är vanebildande eller beroendeframkallande.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras.

Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier, känsla av elektriska stötar och tinnitus), sömnstörningar (inklusive intensiva drömmar), agitation eller oro, illamående, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irritabilitet samt synstörningar har rapporterats. Vanligtvis är dessa symtom milda till moderata men kan hos vissa patienter vara svåra till sin intensitet. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara förlängda (2–3 månader eller mer). Det är därför tillrådligt att paroxetin

trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

### **Optipar innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### **Serotonerga läkemedel**

Liksom med andra SSRI-preparat kan samtidig användning av serotonerga läkemedel leda till att uppkomst av 5-HT-associerade effekter (serotonergt syndrom: se avsnitt 4.4). Försiktighet rekommenderas och noggrann klinisk uppföljning krävs när serotonerga läkemedel (såsom L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, metyltioninklorid (metylenblått), SSRI, litium, petidin och preparat innehållande johannesört - *Hypericum Perforatum*) kombineras med paroxetin. Försiktighet tillråds även vid användning av fentanyl i samband med narkos eller som behandling av kronisk smärta. Samtidig användning av paroxetin och en MAO-hämmare är kontraindicerad på grund av risken för serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3).

### **Pimozid**

I en singeldosstudie med pimozid i låg dos (2 mg) har man påvisat att halten av pimozid i snitt kan öka 2,5-faldigt vid samtidig administrering av paroxetin (60 mg). Detta kan förklaras av att paroxetin har en hämmande inverkan på CYP2D6. På grund av smalt terapeutiskt index för pimozid och dess förmåga att förlänga QT-intervall, är samtidig användning av pimozid och paroxetin kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

### **Läkemedelsmetaboliserande enzymer**

Metabolism och farmakokinetik hos paroxetin kan påverkas av induktion eller inhibition av läkemedelsmetaboliserande enzymer.

När paroxetin ska användas samtidigt med läkemedel som utövar hämmande effekt på läkemedelsmetaboliserande enzymer, ska dosering inom det lägre dosintervallet övervägas. Initial dosjustering bedöms inte vara nödvändig när paroxetin ska ges samtidigt med läkemedel som inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer (t.ex. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin) eller med fosamprenavir/ritonavir. All dosjustering af paroxetin (efter inledd eller avslutad behandling med enzyminducerare) ska baseras på klinisk effekt (tolerabilitet och klinisk effekt).

### **Neuromuskulära blockerare**

SSRI kan reducera aktiviteten av kolinesteras i plasma, vilket ger en förlängd neuromuskulär blockering med mivakurium och suxametonium.

### **Fosamprenavir/ritonavir**

Samtidig administration av fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen tillsammans med 20 mg paroxetin dagligen till friska frivilliga personer under 10 dagar gav signifikant minskade halter av paroxetin på cirka 55 %. Halten av fosamprenavir/ritonavir i plasma under den samtida administreringen av paroxetin liknade referensvärdena i andra studier, vilket antyder att paroxetin saknade signifikant effekt på omsättningen av fosamprenavir/ritonavir i kroppen. Det finns inga uppgifter om inverkan av långvarig samtidig behandling med paroxetin och fosamprenavir/ritonavir under längre tid än 10 dygn.

### **Procyklidin**

Då paroxetin administreras dagligen, ökar halten av procyklidin i plasma signifikant. Om antikolinerga effekter förekommer ska procyklidindosen minskas.

### **Antikonvulsiva**

Karbamazepin, fenytoin, natriumvalproat. Samtidig administrering förefaller inte ha någon effekt på farmakokinetik/dynamik hos patienter med epilepsi.

### **Paroxetins potential att hämma CYP2D6**

Såsom fallet är för andra antidepressiva läkemedel, inklusive SSRI-läkemedel, hämmar paroxetin det P450-cytokromala leverenzymet CYP2D6. Hämning av CYP2D6 kan leda till ökade halter i plasma av samtidigt administrerade läkemedel som omsätts av detta enzym. Bland dessa läkemedel finns vissa tricykliska antidepressiva medel (t.ex. klomipramin, nortriptylin och desipramin), fentiazinneuroleptika (t.ex. perfenazin och tioridazin, se avsnitt 4.3), risperidon, atomoxetin, vissa antiarytmika av typ 1c (t.ex. propafenon och flekainid) samt metoprolol. Paroxetin rekommenderas inte tillsammans med metoprolol för patienter med hjärtsvikt på grund av det smala terapeutiska indexet som metoprolol uppvisar i denna indikation.

Farmakokinetisk interaktion mellan CYP2D6-hämmare och tamoxifen, som visar en 65–75 % minskning av plasmanivåerna för en av de mer aktiva formerna av tamoxifen, dvs endoxifen, har rapporterats i litteraturen. I några studier har minskad effekt av tamoxifen rapporterats vid samtidig användning av vissa SSRI-preparat. Eftersom en minskad effekt av tamoxifen inte kan uteslutas, ska samtidig behandling med potenta CYP2D6-hämmare (inklusive paroxetin) om möjligt undvikas (se avsnitt 4.4).

### **Alkohol**

Liksom med andra psykofarmaka bör patienter avrådas från att använda alkohol under tiden de använder paroxetin.

### **Orala antikoagulantia**

En farmakodynamisk interaktion mellan paroxetin och orala antikoagulantia kan inträffa. Samtidig användning av paroxetin och orala antikoagulantia kan leda till en ökad antikoagulationseffekt och blödningsrisk. Därför ska paroxetin användas med försiktighet hos patienter som behandlas med orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4).

### **NSAID-preparat, acetylsalicylsyra och andra medel med trombocythämmande effekt**

En farmakodynamisk interaktion mellan paroxetin och NSAID/acetylsalicylsyra kan inträffa. Samtidig användning av paroxetin och NSAID/acetylsalicylsyra kan leda till en ökad blödningsrisk (se avsnitt 4.4).

Försiktighet rekommenderas hos patienter som använder SSRI-preparat samtidigt med orala antikoagulantia, läkemedel med känd trombocytpåverkan eller ökad blödningsrisk (t.ex. atypiska antipsykotika såsom klozapin, fentiaziner, flertalet tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, NSAID-preparat, COX-2-hämmare) liksom hos patienter med anamnes på blödningssjukdom eller tillstånd som kan medföra ökad blödningsrisk.

### **Pravastatin**

Studier har visat en interaktion mellan paroxetin och pravastatin, som indikerar att samtidig administrering av paroxetin och pravastatin kan leda till en ökning av blodsockernivåerna. Patienter med diabetes mellitus som får både paroxetin och pravastatin kan behöva dosjustering av orala hypoglykemiska läkemedel och/eller insulin (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

Några epidemiologiska studier antyder en ökning av risken för medfödda missbildningar, särskilt kardiovaskulära (t.ex. kammar- och förmaksseptumdefekter) i samband med användning av paroxetin under graviditetens första trimester. Bakomliggande mekanism är okänd. Data tyder på att risken för hjärtmissbildning hos barnet efter maternell exponering för paroxetin är mindre än 2 på 100, vilket kan jämföras med en förväntad risk på omkring 1 på 100 för sådana defekter i normalpopulationen.

Paroxetin ska användas under graviditet enbart då det är strikt indicerat. Förskrivande läkare bör överväga val av alternativ behandling hos kvinnor som är gravida eller planerar graviditet. Abrupt avbrytande ska undvikas under graviditet (se avsnitt 4.2).

Nyfödda barn ska observeras om modern använt paroxetin sent under graviditet, särskilt i tredje trimestern.

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda barn efter att modern använt paroxetin sent under graviditet: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperreflexi, tremor, diarréer, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero antingen på serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I en majoritet av fallen debuterar dessa komplikationer omedelbart eller strax (< 24 timmar) efter partus.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per 1 000 graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per 1 000 graviditeter.

Djurstudier visade reproduktionstoxicitet men indikerade inte direkta skadeeffekter beträffande graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### **Amning**

Paroxetin utsöndras i små mängder i bröstmjolk. I publicerade studier var serumkoncentrationer hos ammande barn inte påvisbara (< 2 ng/ml) eller mycket låga (< 4 ng/ml). Inga tecken av läkemedelspåverkan sågs hos dessa barn. Amning kan övervägas då inga effekter förväntas.

### **Fertilitet**

Data från djurstudier har visat att paroxetin kan påverka kvaliteten på sperma (se avsnitt 5.3). *In vitro* data med humanmaterial har visat att det kan finnas en påverkan på spermakvaliteten. Dock har fall från humanstudier med några SSRI preparat (paroxetin inkluderat) visat att en påverkan på spermakvaliteten är reversibel.

Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Paroxetin har ingen eller mycket liten påverkan på förmågan att köra bil eller hantera maskiner. Klinisk erfarenhet har visat att behandling med paroxetin inte är associerat med försämring av kognitiv eller psykomotorisk funktion. Liksom med alla psykofarmaka bör patienten emellertid göras uppmärksam angående sin förmåga att köra bil och hantera maskiner. Även om paroxetin inte förstärker de psykiska och motoriska funktionsnedsättningarna av alkohol, rekommenderas inte samtidig användning av paroxetin och alkohol.

## **4.8 Biverkningar**

Några av de biverkningar som räknas upp nedan kan avta i intensitet och frekvens under fortsatt behandling och leder i allmänhet inte till avbrytande av behandling. Biverkningarna är klassificerade utifrån organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### **Blodet och lymfsystemet**

Mindre vanliga: onormal blödning, framför allt i hud och slemhinnor (inklusive ekkymos och gynekologisk blödning), leukopeni.

Mycket sällsynta: trombocytopeni.

### **Immunsystemet**

Mycket sällsynta: Allvarliga och potentiellt dödliga allergiska reaktioner (inklusive anafylaktoida reaktioner och angioödem).



## **Endokrina systemet**

Mycket sällsynta: inadekvat ADH-insöndring (SIADH).

## **Metabolism och nutrition**

Vanliga: förhöjda kolesterolnivåer, minskad aptit.

Mindre vanliga: Förändrad glykemisk kontroll har rapporterats hos patienter med diabetes (se avsnitt 4.4).

Sällsynta: hyponatremi.

Hyponatremi har rapporterats företrädesvis hos äldre patienter och beror ibland på inadekvat ADH-insöndring (SIADH).

## **Psykiska störningar**

Vanliga: somnolens, sömnlöshet, agitation, ovanliga drömmar (även mardrömmar).

Mindre vanliga: konfusion, hallucinationer.

Sällsynta: maniska reaktioner, ångest, depersonalisation, panikattacker, akatysi (se avsnitt 4.4).

Ingen känd frekvens: suicidtankar, suicidalt beteende, aggression, bruxism.

Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med paroxetin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Fall av aggression observerades efter godkännandet för försäljning.

Dessa symtom kan också bero på den bakomliggande sjukdomen.

## **Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga: yrsel, tremor, huvudvärk, försämrad koncentration.

Mindre vanliga: extrapyramidala störningar.

Sällsynta: akatysi (se avsnitt 4.4), krampfall, restless legs-syndrom (RLS).

Mycket sällsynta: serotonergt syndrom (symtom kan innefatta agitation, konfusion, kraftig svettning, hallucinationer, hyperreflexi, myoklonus, skakningar, takykardi och tremor).

Extrapyramidala störningar, inklusive orofacial dystoni har rapporterats, bland annat hos patienter med underliggande rörelsesjukdomar eller under användning av neuroleptika läkemedel.

## **Ögon**

Vanliga: dimsyn.

Mindre vanliga: mydriasi (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta: akut glaukom.

## **Öron och balansorgan**

Ingen känd frekvens: tinnitus

## **Hjärtat**

Mindre vanliga: sinustakykardi.

Sällsynta: bradykardi.

## **Blodkärl**

Mindre vanliga: övergående blodtrycksförhöjning eller blodtryckssänkning, postural hypotension.

Övergående blodtrycksförhöjning eller blodtryckssänkning har rapporterats efter behandling med paroxetin, vanligtvis hos patienter med känd hypertoni respektive ångest.

## **Andningsvägar, bröstorg och mediastinum**

Vanliga: gäspningar.

## **Magtarmkanalen**

Mycket vanliga: illamående.

Vanliga: förstoppning, diarré, kräkningar, muntorrhet.

Mycket sällsynta: gastrointestinal blödning.

Ingen känd frekvens: mikroskopisk kolit.

### **Lever och gallvägar**

Sällsynta: förhöjning av leverenzymerna.

Mycket sällsynta: leverpåverkan (såsom hepatit, ibland förenad med ikterus och/eller leversvikt).

Förhöjda leverenzym har rapporterats. Rapporter efter lansering om leverpåverkan (såsom hepatit, ibland förenad med ikterus och/eller leversvikt) har också mottagits mycket sällsynt. Avbrytande av paroxetin bör övervägas vid kvarstående förhöjning av leverfunktionsvärden.

### **Hud och subkutan vävnad**

Vanliga: svettningar.

Mindre vanliga: hudutslag, klåda.

Mycket sällsynta: svåra hudbiverkningar ( däribland erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys), urtikaria, fotosensitivitetsreaktioner.

### **Njurar och urinvägar**

Mindre vanliga: urinretention, urininkontinens.

### **Reproduktionsorgan och bröstkörtel**

Mycket vanliga: sexuell funktionsstörning.

Sällsynta: hyperprolaktinemi/galaktoré, menstruationsstörningar (inklusive menorragi, metrorragi, amenorré, försenad menstruation och oregelbunden menstruation).

Mycket sällsynta: priapism.

Ingen känd frekvens: postpartumblödning\*.

\*Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

### **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Sällsynta: ledsnärta, muskelsmärta

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen bakom denna ökade risk är okänd.

### **Allmänna symtom och/eller symtom på administrationsstället**

Vanliga: asteni, viktökning

Mycket sällsynta: perifert ödem.

### **Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin**

Vanliga: yrsel, känselstörningar, sömnstörningar, ångest, huvudvärk.

Mindre vanliga: agitation, illamående, tremor, konfusion, svettningar, emotionell instabilitet, synstörningar, palpitationer, diarré, irritabilitet.

Avslutande av behandling med paroxetin (särskilt om det sker plötsligt) leder vanligen till utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier, känsla av elektriska stötar och tinnitus), sömnstörningar (inklusive intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar har rapporterats.

I allmänhet är dessa symtom milda till moderata och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandling med paroxetin ska avslutas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### **Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar**

Följande biverkningar har observerats:

Ökad frekvens av suicidrelaterat beteende (inklusive suicidförsök och suicidtankar),

självskadande beteende och fientlighet. Suicidtankar och suicidförsök observerades huvudsakligen i

studier av ungdomar med egentlig depression. Ökad fientlighet uppträdde särskilt hos barn med tvångssyndrom, och särskilt hos barn under 12 år.

Ytterligare händelser som förekom var: minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar), blödningsrelaterade biverkningar särskilt i hud och slemhinnor.

Biverkningar efter behandlingsavbrott/-nedtrappning av paroxetin är: emotionell labilitet (inklusive gråt, humörsvängningar, självskada, suicidtankar och suicidförsök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Se avsnitt 5.1 för mer information om pediatrika kliniska prövningar.

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### **Symtom och tecken**

Tillgänglig information om överdosering påvisar en bred säkerhetsmarginal för paroxetin.

Erfarenhet av överdosering har visat att, förutom de symtom som nämns i avsnitt 4.8, har feber och ofrivilliga muskelkontraktioner förekommit. Patienter har i allmänhet tillfrisknat utan allvarliga kvarstående besvär även efter intag av engångsdoser på upp till 2000 mg paroxetin, när enbart detta läkemedel har tagits. Koma och EKG-förändringar har rapporterats i enstaka fall, i mycket sällsynta fall med fatal utgång, men i allmänhet efter intag av paroxetin tillsammans med andra psykofarmaka läkemedel, med eller utan alkohol.

### **Behandling**

Någon specifik antidot är inte känd.

Behandling bör ske enligt allmänna principer vid överdosering av antidepressiva. Administrering av 20–30 g aktivt kol kan om möjligt övervägas inom några timmar efter intaget av överdosen för att minska absorptionen av paroxetin. Understödjande vård med frekvent kontroll av vitalfunktioner och noggrann övervakning är indicerad. Patientens vård ska anpassas efter det kliniska behovet.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare.

ATC kod: N06AB05

### **Verkningsmekanism**

Paroxetin är en potent och selektiv hämmare av upptag av 5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin) och dess antidepressiva verkan liksom effekt vid behandling av tvångssyndrom, social fobi, generaliserad ångest, posttraumatiskt stressyndrom och panikångest anses vara relaterat till dess specifika hämning av 5-HT-upptag i cerebrala neuron.

Paroxetin är inte kemiskt besläktat med tricykliska, tetracykliska eller övriga tillgängliga antidepressiva. Paroxetin har låg affinitet till muskarinerga acetylkolinreceptorer och djurstudier har indikerat endast svaga antikolinerga egenskaper.

I överensstämmelse med denna selektiva verkan har *in vitro*-studier indikerat att paroxetin, till skillnad mot tricykliska antidepressiva, har låg affinitet till alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub> och beta-adrenerga receptorer, dopamin (D<sub>2</sub>), 5-HT<sub>1</sub>-lika, 5-HT<sub>2</sub>- och histamin (H<sub>1</sub>)-receptorer. Denna avsaknad av interaktion med

postsynaptiska receptorer *in vitro* bekräftas av *in vivo*-studier som demonstrerar avsaknad av CNS-dämpande och hypotensiva egenskaper.

### **Farmakodynamiska effekter**

Paroxetin nedsätter inte psykomotoriska funktioner och potentierar inte dämpande effekter av etanol. I likhet med andra selektiva 5-HT-upptagshämmare ger paroxetin upphov till symtom på excessiv 5-HT-receptorstimulering vid administration till försöksdjur som förbehandlats med monoaminoxidas (MAO)-hämmare eller tryptofan.

Beteendestudier och EEG-studier indikerar att paroxetin har en svagt aktiverande effekt vid doser som vanligen överstiger de som krävs för inhibition av 5-HT-upptag. De aktiverande egenskaperna är inte av "amfetaminliknande" natur.

Djurstudier indikerar att paroxetin tolereras väl med avseende på kardiovaskulära effekter. Paroxetin ger inga kliniskt signifikanta förändringar av blodtryck, hjärtfrekvens eller EKG hos friska personer. Studier indikerar att paroxetin, till skillnad mot antidepressiva som hämmar upptag av noradrenalin, har en avsevärt mindre tendens att inhibera den blodtryckssänkande effekten av guanetidin.

Vid behandling av depressionstillstånd uppvisar paroxetin effekt som är jämförbar med standardantidepressiva.

Det finns också visst evidens för att paroxetin kan ha terapeutiskt värde hos patienter som inte svarat på standardbehandling.

Dosintag på morgonen av paroxetin försämrar inte sömnkvalitet eller sömnduration. Patienten kan förväntas uppleva förbättrad sömn i samband med behandlingssvar på paroxetin.

### **Analys av suicidalitet hos vuxna**

Enligt en paroxetinspecifik analys av placebokontrollerade läkemedelsstudier med vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar var frekvensen för suicidalt beteende hos yngre vuxna (ålder 18–24 år) som behandlades med paroxetin högre än hos dem som behandlades med placebo (2,19 % vs 0,92 %). Någon sådan ökning konstaterades inte i de äldre ålderskategorierna. Bland vuxna med svår depression (alla åldrar) var frekvensen av suicidalt beteende högre bland patienter som behandlades med paroxetin jämfört med placebo (0,32 % vs 0,05 %); alla händelser utgjordes av självmordsförsök. De flesta av dessa försök bland användare av paroxetin (8 av 11) gällde dock yngre vuxna patienter (se också avsnitt 4.4).

### **Dos-respons**

I studier med fix dosering är dos-responskurvan flack vilket talar emot några effektmässiga fördelar av att använda doser som överstiger de rekommenderade. Det finns emellertid kliniska data som pekar på att upptitrering av dosen kan vara av nytta för vissa patienter.

### **Effekt vid långtidsanvändning**

Effekt vid användning under lång tid vid depression har demonstrerats i en 52-veckors studie med underhållsbehandling, i syfte att förhindra återfall: 12 % av patienterna som behandlades med paroxetin (20–40 mg/dag) fick återfall, gentemot 28 % av dem som fick placebo.

Långtidseffekten av paroxetin vid obsessiv-kompulsiv sjukdom har utvärderats i tre 24-veckors studier med underhållsbehandling, i syfte att förhindra återfall. I en av de tre studierna påvisades en signifikant skillnad beträffande andel patienter med återfall mellan paroxetin (38 %) jämfört med placebo (59 %).

Långtidseffekt av paroxetin vid panikångest har demonstrerats i en 24-veckors studie, i syfte att förhindra återfall: 5 % av patienter som behandlades med paroxetin (10–40 mg/d) fick återfall, gentemot 30 % av dem som fick placebo. Detta fick stöd i en 36-veckors studie med underhållsbehandling.

Långtidseffekt vid social fobi, generaliserad ångestsjukdom liksom posttraumatiskt stressyndrom har inte tillräckligt demonstrerats.

### **Biverkningar i pediatrika kliniska prövningar**

I kliniska korttidsprövningar (upp till 10–12 veckor) på barn och ungdomar, observerades följande biverkningar hos paroxetinbehandlade patienter med en frekvens på minst 2 % av patienterna och minst dubbelt så ofta som med placebo: Ökad frekvens av suicidrelaterat beteende (inklusive suicidförsök och suicidtankar), självska debeteende och fientlighet. Suicidtankar och suicidförsök observerades huvudsakligen i studier av ungdomar med egentlig depression. Ökad fientlighet uppträdde särskilt hos barn med tvångssyndrom, och särskilt hos barn under 12 år. Ytterligare händelser som förekom oftare i paroxetingruppen än i placebogrupperna var: minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar).

I studier där man använde nertrappning var symtom som rapporterades under nertrappningsfasen eller vid avbrytande av paroxetinbehandlingen och som upp trädde hos minst 2 % av patienterna och minst dubbelt så ofta som i placebogrupperna: emotionell labilitet (inklusive gråt, humörsvängningar, självskada, suicidtankar och suicidförsök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

I fem parallellgruppsstudier med varaktighet från åtta veckor upp till åtta månader observerades blödningsrelaterade biverkningar, huvudsakligen i hud och slemhinnor, med frekvensen 1,74 % hos de paroxetinbehandlade patienterna respektive 0,74 % hos de placebobehandlade patienterna.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Paroxetin absorberas väl efter oral tillförsel och genomgår förstapassagemetabolism. Beroende på förstapassagemetabolismen blir mängden av systemiskt tillgängligt paroxetin mindre än den som absorberas i mag-tarmkanalen. Partiell mättnad av förstapassageeffekten och reduktion av plasmaclearance förekommer vid högre singeldoser eller vid multipla doser. Detta medför oproportionerliga ökning av plasmakoncentrationer av paroxetin, vilket innebär att farmakokinetiska parametrar ej är konstanta och att kinetiken blir icke-linjär. Icke-linjäriteten är i allmänhet liten och begränsad till de individer som erhåller låga plasmanivåer vid låga doser. Systemiska steady state-nivåer uppnås 7–14 dygn efter påbörjad behandlingen med formuleringar med snabb eller kontrollerad frisättning och farmakokinetiken förefaller inte förändras under långtidsanvändning.

### Distribution

Paroxetin har en omfattande vävnadsdistribution och farmakokinetiska beräkningar indikerar att endast 1 % av paroxetinsmängden i kroppen återfinns i plasma. Proteinbindningsgraden är omkring 95 % vid terapeutiska koncentrationer. Korrelation har inte påvisats mellan plasmakoncentrationen av paroxetin och kliniska symtom (biverkningar och klinisk effekt).

### Metabolism

Huvudmetaboliterna av paroxetin utgörs av polära och konjugerade oxidations- och metyleringsprodukter, vilka är lättutsöndrade. Utifrån deras relativa avsaknad av farmakologisk aktivitet är det osannolikt att dessa bidrar till de terapeutiska effekterna av paroxetin. Metabolisering påverkar inte den selektiva verkan som paroxetin utövar på neuronalt 5-HT-upptag.

### Eliminering

Generellt utsöndras i urinen mindre än 2 % av tillförd dos av paroxetin i oförändrad form och omkring 64 % som metaboliter. Omkring 36 % av dosen utsöndras med feces, sannolikt via gallan, där paroxetin i oförändrad form representerar mindre än 1 % av dosen. Således utsöndras paroxetin nästan uteslutande genom metabolism.

Utsöndringen av metaboliter är bifasisk, initialt som resultat av förstapassagemetabolism och därefter styrd av den systemiska eliminationen av paroxetin.

Eliminationshalveringstiden är variabel men i allmänhet omkring ett dygn.

## Särskilda patientgrupper

### *Äldre och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

Förhöjda plasmakoncentrationer förekommer hos äldre liksom hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning eller nedsatt leverfunktion, men intervallet av dessa plasmakoncentrationer överlappar med intervallet hos friska vuxna.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier har genomförts hos rhesusapor och albinoråttor och hos båda är metabolismen likartad med den som beskrivits hos människa. Som kan förväntas med lipofila aminer, inklusive tricykliska antidepressiva, noterades fosfolipidos hos råttor. Detta noterades inte hos primater i studier upp till 1 år vid doser som var 6 gånger högre än rekommenderat kliniskt dosområde.

Karcinogenes: I tvåårsstudier på möss och råttor hade paroxetin ingen carcinogen effekt.

Genotoxicitet: Genotoxicitet kunde inte observeras i ett batteri av *in vitro* och *in vivo*-tester.

Toxicitetsstudier gällande reproduktion på råttor har visat att paroxetin påverkar manlig och kvinnlig fertilitet genom att minska fertilitetsindex och dräktighets frekvens. Man såg även ökad dödlighet hos avkomma och försenad benbildning. De senare effekterna är troligtvis relaterade till maternal toxicitet och anses inte var en direkt effekt på fostret/avkomman.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### *Tablettkärna*

Mannitol

Cellulosa, mikrokristallin

Kopovidon K28

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

#### *Filmdragering*

Hypromellos 5 cps

Talk

Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

PVC/Aluminium -blisterförpackningar: 5 år

HDPE-burk: 3 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

*PVC/Aluminium -blisterförpackningar:*

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

*HDPE-burk:*

Förvaras vid högst 30° C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

De filmdragerade tablettorna är förpackade i PVC/ALU-blisterförpackningar och i en kartong eller i en HDPE-burk med LDPE-skruvlock.

Förpackningsstorlekar:

20 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 56 (endast blisterförpackning), 60, 98 (endast blisterförpackning), 100, 200 och 250 filmdragerade tabletter.  
40 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 56 (endast blisterförpackning), 60, 98 (endast blisterförpackning), 100, 200 och 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

HEXAL A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

20 mg: 16397  
40 mg: 16398

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29.04.2002  
Datum för den senaste förnyelsen: 25.01.2011

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

06.12.2023