

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paroxetin Orion 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg paroksetiinia (paroksetiinihydrokloridihemihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 9,5 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kalvopäällysteinen, modifioitu, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”56” ja toisella puolella on merkintä ”C” ja syvä jakouurre.

Kalvopäällysteinen tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Seuraavien tilojen hoitoon:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

On suositeltavaa, että paroksetiini otetaan kerran vuorokaudessa aamulla aterian yhteydessä.

Annostustapa

Kalvopäällysteiset tabletit niellään mieluummin kuin pureskellaan.

Vakava masennustila

Suosittelun annostus on 20 mg vuorokaudessa. Yleensä potilaan tilan paraneminen alkaa viikon hoidon jälkeen, mutta voi olla, että paranemista havaitaan vasta toisen hoitoviikon jälkeen.

Kuten kaikkien masennuslääkkeiden 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 nostaa vähitellen 10 mg kerrallaan hoitovasteen mukaan korkeintaan 50 mg/vrk saakka.

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

Pakko-oireinen häiriö (OCD)

Suosittelun annostus on 40 mg vuorokaudessa. Hoidon alussa annos on 20 mg/vrk ja annosta voidaan nostaa vähitellen 10 mg:lla kerrallaan suositellulle tasolle. Jos riittävää vastetta ei saavuteta, kun potilas on saanut suositeltua annosta muutaman viikon ajan, osa potilaista voi hyötyä annoksen nostamisesta vähitellen korkeintaan 60 mg/vrk saakka.

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 nostetaan vähitellen 10 mg:lla kerrallaan potilaan vasteen mukaan suositellulle tasolle. Paniikkihäiriöhoidon alkuvaiheessa havaitaan yleisesti paniikkioireiston pahenemista. Sen minimoimiseksi suositellaan pientä aloitusannosta. Jos riittävää vastetta ei saavuteta, kun potilas on saanut suositeltua annosta muutaman viikon ajan, osa potilaista voi hyötyä annoksen nostamisesta vähitellen korkeintaan 60 mg/vrk saakka.

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

Sosiaalisten tilanteiden pelko

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Lapset ja nuoret (7–17-vuotiaat)

Paroksetiinia ei tule käyttää lasten ja nuorten hoidossa, koska kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että paroksetiiniin liittyi itsemurhakäyttäytymisen ja vihamielisyyden lisääntymisriski. Lisäksi, näissä tutkimuksissa tehoa ei ole riittävästi osoitettu (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8).

Alle 7-vuotiaat lapset

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

Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

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

Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyvät oireet

Lääkityksen äkillistä lopettamista on vältettävä. Paroksetiinihoitoa lopettaessa annostusta on pienennettävä vähitellen vähintään yhden tai kahden viikon aikana vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa annostusta pienennettiin vähentämällä vuorokausiannosta 10 mg:lla viikon välein. Jos potilaalle ilmaantuu hoidon lopettamisen yhteydessä tapahtuvan annoksen pienentämisen seurauksena häiritseviä oireita, potilaalle aikaisemmin määrätyn annoksen käytön aloittamista uudelleen voidaan harkita. Lääkäri voi tämän jälkeen jatkaa annostuksen pienentämistä aiempaa hitaammin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

Paroksetiinia ei saa käyttää samanaikaisesti MAO:nestäjien kanssa. Poikkeuksellisissa tapauksissa linetsolidia (reversiibeli ei-selektiivinen MAO:nestäjien ryhmään kuuluva antibiootti) voidaan antaa yhdistelmänä paroksetiinin kanssa edellyttäen, että serotoniinioireyhtymän oireita ja verenpainetta voidaan seurata tarkoin (ks. kohta 4.5).

Paroksetiinihoito voidaan aloittaa, kun

- irreversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisesta on kulunut 2 viikkoa tai
- reversiibelin MAO:n estäjän (esim. moklobemidin, linetsolidin, metyylytioniniumkloridin [ennen leikkausta annettava diagnostinen väriaine metyleenisini, joka on reversiibeli epäselektiivinen MAO:n estäjä]) käytön lopettamisesta on kulunut vähintään 24 tuntia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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

Paroksetiinia ei pidä käyttää yhdessä tioridatsiinin kanssa, koska kuten muutkin maksaentsyymää sytokromi P-450 CYP2D6 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 saa käyttää yhdistelmänä pimotsidin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

Paroksetiinihoito on aloitettava varovaisesti ja vähintään kahden viikon kuluttua irreversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisesta tai 24 tunnin kuluttua reversiibelin MAO:n estäjän käytön lopettamisesta. Paroksetiiniannosta tulee nostaa vähitellen, kunnes suotuisin vaste on saavutettu (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Pediatriiset potilaat

Paroxetin Orion -tabletteja ei tule käyttää alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin enemmän itsemurhaan liittyvä käytöstä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käytöstä ja vihaisuutta) masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla verrattuna lapsiin ja nuoriin, jotka saivat lumelääkettä. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti itsemurhaan liittyvien oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi paroksetiinin pitkäaikaisvaikutuksesta lasten ja nuorten kasvuun, kehitykseen ja kognitiiviseen ja käytökselliseen kehitykseen ei myöskään ole tietoa.

Itsemurha / itsemurha-ajatuksien tai sairauden kliininen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää 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 alkuvaiheessa.

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

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

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

Akatisia ja psykomotorinen levottomuus

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

Serotoniinisyndrooma ja neuroleptioireyhtymä

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

Mania

Kuten kaikkia masennuslääkkeitä, paroksetiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on ollut mania. Paroksetiinihoito on lopetettava, jos potilaalla alkaa maaninen jakso.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta tai maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden kohdalla suositellaan varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

Diabetes

Diabetespotilailla SSRI-hoito (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor, selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä) voi muuttaa sokeritasapainoa. Insuliinin ja/tai oraalisten hypoglykemialääkkeiden annosta voi olla tarpeen säätää. Joidenkin tutkimusten mukaan myös veren sokeriarvot saattavat kohota, jos paroksetiinia ja pravastatiinia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Epilepsia

Kuten kaikkia masennuslääkkeitä, 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

Paroksetiinin, kuten muidenkin serotoniinin takaisinoton estäjien on raportoitu harvinaisena haittavaikutuksena laajentavan silmäteriä. Sen vuoksi sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma tai joilla on aikaisemmin ollut glaukooma.

Sydänsairaudet

Tavanomaisia varotoimia on noudatettava potilailla, joilla on jokin sydänsairaus.

Hyponatremia

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

Verenvuoto

SSRI-hoidon yhteydessä on raportoitu ihon verenvuotoa, kuten mustelmia ja purppuraa. Muitakin verenvuodon ilmenemisiä on raportoitu, esim. ruoansulatuskanavan ja gynekologinen verenvuoto. Iäkkäillä potilailla ei-kuukautisvuotoon liittyvien verenvuototapahtumien vaara voi olla suurentunut.

On syytä noudattaa varovaisuutta niiden potilaiden kohdalla, jotka ottavat SSRI-valmisteita samanaikaisesti oraalisten antikoagulanttien, verihiihtaleiden muodostumiseen vaikuttavien lääkkeiden tai muiden verenvuodon vaaraa lisäävien lääkkeiden kanssa (esim. epätyypilliset antipsykootit, kuten klotsapiini, fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisyylihappo, tulehduskipulääkkeet, COX 2:n estäjät). Samoin varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, joilla on aikaisemmin ollut verenvuotohäiriöitä tai tiloja, jotka voivat altistaa verenvuodolle (ks. kohta 4.8).

Yhteisvaikutukset tamoksifeenin kanssa

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

Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyvät oireet

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

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

Huimausta, aistihäiriöitä (mukaan lukien parestesia, sähköiskutuntemukset ja tinnitus), unihäiriöitä (mukaan lukien intensiiviset unet), levottomuutta tai ahdistuneisuutta, pahoinvointia, vapinaa, sekavuutta, hikoilua, päänsärkyä, ripulia, sydämentykytystä, tunnetilan häilyvyyttä, ärtyneisyyttä ja näköhäiriöitä on raportoitu paroksetiinihoidon lopettamisen jälkeen. 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 lääkannoksen. Yleensä oireet ovat itsestään rajoittuvia ja menevät ohi kahdessa viikossa, vaikkakin joillakin potilailla oireet voivat jatkua pidempään (2–3 kuukautta tai pidempään). Sen vuoksi suositellaan, että paroksetiinihoito lopetetaan pienentämällä annosta vähitellen useiden viikkojen tai kuukausien aikana, potilaan tarpeiden mukaan (ks. ”Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyvät oireet” kohdassa 4.2).

Paroxetin Orion sisältää pienen määrän laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imemytimishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Serotonergiset lääkeaineet

Kuten muidenkin SSRI-valmisteiden, myös paroksetiinin samanaikainen käyttö serotonergisten lääkkeiden kanssa voi johtaa 5-HT:hen (5-hydroksitryptamiini) liittyviin vaikutuksiin (serotoniinisyndrooma: ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kun näitä serotonergisiä lääkeaineita (esim. L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, metyylytioniumkloridi (metyleenisini), SSRI-lääkkeet, litium, petidiini ja mäkikuisma-valmisteet (*Hypericum perforatum*)) yhdistetään paroksetiiniin, on noudatettava varovaisuutta sekä seurattava potilaan kliinistä tilaa tavallista tarkemmin. Varovaisuutta on noudatettava myös kun fentanyyliä käytetään nukuutukseen tai kroonisen kivun hoitoon. Paroksetiinin ja MAO:nestäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi (ks. kohta 4.3).

Pimotsidi

Pimotsidipitoisuuksien suurenemista keskimäärin 2,5-kertaiseksi on havaittu tutkimuksessa, jossa 60 mg:n paroksetiiniannoksen kanssa annettiin samanaikaisesti pieni kerta-annos pimotsidia (2 mg). Paroksetiinin tiedossa oleva CYP2D6-entsyymiä estävä vaikutus saattaa selittää tämän. Koska pimotsidin terapeuttinen indeksi on kapea ja sen tiedetään voivan pidentää QT-aikaa, pimotsidin ja paroksetiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkkeitä metaboloivat entsyymit

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

Kun paroksetiinia annetaan sellaisen lääkeaineen kanssa, jonka tiedetään inhiboivan lääkeaineita metaboloivaa entsyymiä, tulisi harkita annossuosituksen pienimpien annosten käyttöä. Alkuannoksen muuttaminen ei ole välttämätöntä, kun paroksetiinia annetaan tunnettujen lääkeaineita metaboloivien entsyymien indusojien kanssa (esim. karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fenytoiini) tai fosamprenaviiri/ritonaviriyhdistelmän kanssa. Jos annosta jatkossa muutetaan (entsyymiä indusoivan lääkityksen aloittamisen ja lopettamisen jälkeen), tämä tulee tehdä kliinisen vasteen perusteella (siedettävyyden ja teho).

Perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit

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

Fosamprenaviiri/ritonaviiri

Kun fosamprenaviiri/ritonaviiriyhdistelmää 700/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annettiin yhdessä päivittäisen 20 mg:n paroksetiiniannoksen kanssa terveille vapaaehtoisille kymmenen päivän ajan, plasman paroksetiini-pitoisuus pieneni merkittävästi, noin 55 %. Paroksetiinin kanssa annettaessa fosamprenaviirin/ritonaviirin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaiset kuin viitearvot muissa tutkimuksissa, mikä viittaa siihen, ettei paroksetiinilla ole merkittäviä vaikutuksia fosamprenaviirin/ritonaviirin metaboliaan. Paroksetiinin ja fosamprenaviirin/ritonaviirin yli 10 vuorokauden pitkäaikaiskäytön vaikutuksista ei ole tietoa.

Prosyklidiini

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

Antikonvulsiivit

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

Paroksetiinin CYP2D6-entsyymiä estävä vaikutus

Kuten muutkin depressiolääkkeet, mukaan lukien muut serotoniinin takaisinoton estäjät, paroksetiini inhiboi maksan sytokromi P450-entsyymiä CYP2D6. CYP2D6:n inhibiatio saattaa johtaa samanaikaisesti annettujen, tämän entsyymin avulla metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksien kohoamiseen plasmassa. Näihin kuuluvat tietyt trisykliset masennuslääkkeet (esim. klomipramiini, nortriptyliini ja desipramiini), fentiatsiinityyppiset neuroleptit (esim. perfenatsiini ja tioridatsiini, ks. kohta 4.3), risperidoni, atomoksetiini ja tietyt luokkaan 1C kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (esim. propafenoni ja flekainidi) sekä metoprololi. Paroksetiinia ei suositella käytettäväksi yhdessä metoprololin kanssa silloin, kun sitä annetaan sydämen vajaatoimintaan johtuen metoprololin kapeasta terapeuttisesta indeksistä tässä indikaatiossa.

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

Alkoholi

Potilaita tulee neuvoa pidättäytymään alkoholin käytöstä paroksetiinihoidon, kuten muidenkin psykyenlääkkeiden 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 ja asetyylisalisyylihappo sekä muut verihutaleiden toimintaan vaikuttavat aineet

Paroksetiinin ja tulehduskipulääkkeiden tai asetyylisalisyylihapon välillä voi olla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia. Paroksetiinin ja tulehduskipulääkkeiden tai asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö voi johtaa verenvuodon vaaran lisääntymiseen (ks. kohta 4.4).

On syytä noudattaa varovaisuutta niiden potilaiden kohdalla, jotka ottavat SSRI-valmisteita samanaikaisesti oraalisten antikoagulanttien, verihutaleiden muodostumiseen vaikuttavien lääkkeiden tai muiden verenvuodon vaaraa lisäävien lääkkeiden kanssa (esim. epätyypilliset antipsykootit, kuten klotsapiini, fentiatsiini, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisyylihappo, tulehduskipulääkkeet, COX 2:n estäjät). Samoin varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, joilla on aikaisemmin ollut verenvuotohäiriöitä tai tiloja, jotka voivat altistaa verenvuodolle.

Pravastatiini

Paroksetiinin ja pravastatiinin välisiä yhteisvaikutuksia selvittävässä tutkimuksessa on todettu, että veren sokeriarvot saattavat kohota paroksetiinin ja pravastatiinin yhteiskäytön aikana. Oraalisten hypoglykemialääkkeiden ja/tai insuliinin annosta voi olla tarpeen säätää, jos diabetespotilas käyttää sekä paroksetiinia että pravastatiinia (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Jotkut epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että paroksetiinin käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana liittyy lisääntynyt synnynäisten epämuodostumien, etenkin kardiovaskulaaristen epämuodostumien (esim. sydämen kammio- ja eteisväliseinän vikojen) riski. Tämän mekanismia ei tunneta. Olemassa olevan tiedon mukaan lapsen kardiovaskulaarisen epämuodostuman riski on äidin paroksetiinialtistuksen jälkeen alle 2/100, kun vastaava riski tavallisessa väestössä on noin 1/100.

Paroksetiinia tulee käyttää raskauden aikana vain, kun sen käyttö on ehdottomasti tarpeellista. Lääkettä määräävän lääkärin on punnittava muiden hoitovaihtoehtojen mahdollisuus naisilla, jotka ovat raskaana tai suunnittelevat raskautta.

Hoidon äkillistä lopettamista tulee välttää raskauden aikana (ks. Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyvät oireet, 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 myöhemmässä vaiheessa: hengitysvaikeudet, syanoosi, apnea, kouristukset, lämpötilanvaihtelet, ruokkimisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, ylikorostuneet refleksit, vapina, hermostuneisuus, ärtyneisyys, (voimakas) uneliaisuus, jatkuva itkeminen ja nukkumisongelmat. Oireet saattoivat johtua joko serotonergisistä vaikutuksista tai lopettamisoireista. Useimmissa tapauksissa vaikeudet alkoivat heti tai pian (< 24 tuntia) synnytyksen jälkeen.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajankana, 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 raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Pieniä määriä paroksetiinia erittyy äidinmaitoon. 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 vaikutuksia ei odoteta esiintyvän, imetystä voidaan harkita.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, että paroksetiini saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (katso kohta 5.3). *In vitro* kokeista saadut tulokset viittaavat mahdollisiin vaikutuksiin ihmisen siittiöiden laatuun. Kuitenkin tapauselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva. Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiliteettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

Vaikka paroksetiini ei lisää alkoholin aiheuttamaa psyykkisten ja motoristen taitojen heikkenemistä, paroksetiiniin ja alkoholin samanaikaista käyttöä ei suositella.

4.8 Haittavaikutukset

Hoidon jatkuessa joidenkin alla mainittujen haittavaikutusten voimakkuus ja esiintyvyys saattavat vähentyä, eivätkä haittavaikutukset yleensä vaadi hoidon lopettamista. Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimittäin ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

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 harvinaiset: poikkeavat verenvuodot, etenkin ihossa ja limakalvoissa (mukaan lukien mustelmat ja gynekologinen verenvuoto).

Hyvin harvinaiset: trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: vaikeat ja mahdollisesti hengenvaaralliset allergiset reaktiot (myös anafylaktinen reaktio ja angioedeema).

Umpieritys

Hyvin harvinaiset: antidiureettisen hormonin erityshäiriö (SIADH-syndrooma).

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Yleiset: kolesteroliarvojen kohoaminen, ruokahalun väheneminen.

Melko harvinaiset: sokeritasapainon muutoksia on raportoitu diabetespotilailla (ks. kohta 4.4).

Harvinaiset: hyponatremia.

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

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: uneliaisuus, unettomuus, kiihtyneisyys, epänormaalit unet (myös painajaiset).

Melko harvinaiset: sekavuus, aistiharhat.

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

Tuntematon: itsemurha-ajatukset ja itsetuhoisen käytös¹, aggressio², bruksismi.

Nämä oireet voivat aiheutua myös hoidettavasta taudista.

¹Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käytöstä on raportoitu paroksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

²Markkinoille tulon jälkeisten kokemusten mukaan aggressiotapauksia on havaittu.

Hermosto

Yleiset: (heite)huimaus, vapina, päänsärky, keskittymiskyvyn huononeminen.

Melko harvinaiset: ekstrapyramidaaliset häiriöt.

Harvinaiset: kouristukset, levottomat jalat –oireyhtymä.

Hyvin harvinaiset: serotoniinisyndrooma (oireita voivat olla agitaatio, sekavuus, hikoilu, aistiharhat, hyperrefleksia, myoklonia, tärinä, takykardia ja vapina). Ekstrapyramidaalisia häiriöitä, mukaan lukien, suun ja kasvojen dystoniaa, on raportoitu joillakin potilailla, joilla on taustasairautena liikehäiriöitä aiheuttava sairaus tai jotka käyttävät neuroleptistä lääkitystä.

Silmät

Yleiset: sumentunut näkö.

Melko harvinaiset: mydriaasi (ks. kohta 4.4).

Hyvin harvinaiset: akuutti glaukooma.

Kuulo ja tasapainoelin

Tuntematon: Tinnitus.

Sydän

Melko harvinaiset: sinustakykardia.

Harvinaiset: bradykardia.

Verisuonisto

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

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: haukottelu.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi.

Yleiset: ummetus, ripuli, oksentaminen, suun kuivuminen.

Hyvin harvinaiset: ruoansulatuskanavan verenvuoto.

Maksa ja sappi

Harvinaiset: maksaentsyymiarvojen nousu.

Hyvin harvinaiset: maksasairaudet (kuten hepatiitti, johon voi joskus liittyä keltaisuutta ja/tai maksan toiminnan pettäminen).

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

Iho ja ihonalainen kudosis

Yleiset: hikoilu.

Melko harvinaiset: ihottumat, kutina.

Hyvin harvinaiset: vakavat ihon haittavaikutukset (kuten monimuotoinen punavihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi), urtikaria, valoyliherkkyysoireyhtymät.

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: virtsaumpi, virtsan pidätyskyvyttömyys.

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleiset: seksuaalisen toiminnan häiriöt.

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

Hyvin harvinaiset: priapismi.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset: nivel- ja lihassärky.

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: voimattomuus, painon nousu.

Hyvin harvinaiset: perifeerinen turvotus.

Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyviä oireita

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

Melko harvinaiset: levottomuus, pahoinvointi, vapina, sekavuus, hikoilu, mielentilan vaihtelut, näköhäiriöt, sydämentykytys, ripuli, ärtyneisyys.

Paroksetiinihoidon lopettaminen (erityisesti, jos se on äkillistä) voi johtaa vieroitusoireisiin. 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, itsestään rajoittuvia, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vakavia 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 havaittiin:

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

Lisäksi havaittiin seuraavia haittavaikutuksia: ruokahalun väheneminen, vapina, hikoilu, hyperkinesia, levottomuus, tunne-elämän ailahtelevuus (itkeminen, mielialan vaihtelut), verenvuotoon liittyvät haittavaikutukset lähinnä ihossa ja limakalvoissa.

Paroksetiinihoidon lopettamisen/annoksen pienentämisen yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia olivat: tunne-elämän ailahtelevuus (mukaan lukien itkeminen ja mielialan vaihtelut, itsetuhoisuus, itsemurha-ajatukset ja -yritykset), hermostuneisuus, huimaus, pahoinvointi ja vatsakipu (ks. kohta 4.4).

Ks. lisätietoja pediatriisilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista kohdasta 5.1.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Spesifistä vastaläkettä ei tunneta.

Yliannostuksen hoito-ohjeet ovat samat kuin muidenkin masennuslääkkeiden yliannostuksessa. Paroksetiinin imeytymisen vähentämiseksi voidaan harkita 20–30°g:n lääkehiiliannoksen antamista. Lääkehiili tulisi antaa muutaman tunnin kuluessa yliannostuksesta, jos mahdollista.. Oireenmukainen hoito ja elintoimintojen usein toistuva seuranta ja huolellinen tarkkailu ovat tarpeen. Potilaan hoito määräytyy kliinisen tilanteen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Paroksetiini on tehokas ja selektiivinen 5-hydroksitryptamiinin (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 paroksetiin kykyyn estää selektiivisesti 5-HT:n takaisinottoa aivojen hermosoluissa.

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

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

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

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:nestäjiä tai tryptofaania.

Käyttäytymis- ja EEG-tutkimukset osoittavat, että paroksetiinilla on heikko aktivoiva vaikutus käytettäessä annoksia, jotka ovat yleensä suurempia kuin tarvitaan 5-HT:n takaisinoton estoon. Nämä aktivoivat vaikutukset eivät ole luonteeltaan amfetamiinin kaltaisia. Eläinkokeet osoittavat, että sydän

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

Tutkimukset osoittavat, että toisin kuin noradrenaliinin takaisinottoa estävillä depressoilääkkeillä, paroksetiinilla on vähäinen taipumus estää guanetidiinin antihypertensiivisiä vaikutuksia. Depressiivisten häiriöiden hoidossa paroksetiinin tehokkuus on samanlainen kuin tavanomaisten depressoilääkkeiden.

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

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

Analyysi aikuisten itsemurha-alttiudesta

Aikuisilla psyykkisiä häiriöitä sairastavilla potilailla tehtyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten paroksetiiniin liittyvä analyysi osoitti, että itsemurhakäyttäytyminen oli yleisempää paroksetiinihoitoa saaneilla nuorilla aikuisilla (18–24-vuotiailla) kuin lumelääkettä saaneilla (2,19 % vs. 0,92 %). Vanhempien potilaiden ryhmässä tällaista esiintyvyyden suurenemista ei havaittu. Vakavia masennustiloja sairastavilla aikuisilla (kaikenikäisillä) itsemurhakäyttäytymisen esiintyvyys suureni paroksetiinihoitoa saaneilla lumelääkettä saaneisiin verrattuna (0,32 % vs. 0,05 %). Kaikki tapahtumat olivat itsemurhayrityksiä. Suurin osa näistä paroksetiinin käytön yhteydessä tapahtuneista itsemurhayrityksistä (8 tapausta 11:stä) esiintyi kuitenkin nuorilla aikuisilla (ks. myös kohta 4.4).

Annosvaste

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

Teho pitkäaikaisoidossa

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, jossa pyrittiin estämään häiriön uusiutuminen. Yhdessä tutkimuksista saavutettiin merkitsevä ero: paroksetiiniryhmässä 38 %:lla häiriö uusiutui, lumelääkeryhmässä 59 %:lla.

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

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

Haittavaikutukset lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

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

lumelääkeryhmässä olivat ruokahalun väheneminen, vapina, hikoilu, hyperkinesia, levottomuus, tunne-elämän ailahtelevuus (itkeminen, mielialan vaihtelut).

Tutkimuksissa, joissa lääkitys lopetettiin vähitellen annosta pienentäen, oireita, joita raportoitiin annoksen vähentämävaiheessa tai lääkityksen lopettamisvaiheessa ja joita esiintyi vähintään 2 %:lla potilaista sekä vähintään kaksinkertaisesti lumelääkkeeseen verrattuna olivat: tunne-elämän ailahtelevuus (mukaan lukien itkeminen ja mielialan vaihtelut, itsetuhoisuus, itsemurha-ajatukset ja -yritykset), hermostuneisuus, huimaus, pahoinvointi ja mahakivut (ks. kohta 4.4).

Viidellä rinnakkaisryhmällä tehdyssä kahdeksasta viikosta kahdeksaan kuukauteen kestäneessä tutkimuksessa verenvuotoihin liittyviä (lähinnä ihon ja limakalvojen verenvuotoja) haittavaikutuksia havaittiin 1,74 %:lla paroksetiinihoitoa saaneista potilaista verrattuna 0,74 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Paroksetiini imeytyy hyvin oraalisesta annostelusta 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 kerta-annosten tai useampien annosten myötä. Tämä johtaa plasman paroksetiini- ja määrien ei-lineaarisiin nousuihin ja farmakokineettisten parametrien muuttumiseen. Poikkeamat lineaarisuudesta ovat tavallisesti pieniä ja ilmiö rajoittuu potilaisiin, joilla pienet annokset antavat matalia pitoisuuksia plasmassa.

Vakaan tilan tasot saavutetaan 7–14 vuorokaudessa hoidon aloittamisesta tavallisella tai hitaasti vapauttavalla tabletilla eikä farmakokineetiikka näytä muuttuvan pitkäaikaishoidossa.

Jakautuminen

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

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

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

Biotransformaatio

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

Metabolia ei vaaranna paroksetiinin selektiivistä vaikutusta 5-HT:n neuronaaalisessa soluunotossa.

Eliminaatio

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

Metaboliittien erittyminen on kaksivaiheista, aluksi ensikierron metabolian ja sen jälkeen paroksetiinin systeemisen eliminaation seurauksena.

Eliminaation puoliintumisaika vaihtelee, mutta se on keskimäärin vuorokauden verran.

Erityisryhmät

Vanhuksien ja potilaiden, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologisia eläinkokeita on tehty rhesus-apinoilla ja 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 vuoden kestäneissä tutkimuksissa annoksilla, jotka olivat 6 kertaa korkeampia kuin suositetut kliiniset annokset.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön

Laktoosimonohydraatti

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) (käytetty tärkkelys on perunatärkkelystä)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Titaanidioksidi (E 171)

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Paroxetin Orion kalvopäällysteiset tabletit on pakattu valkoisiin läpinäkymättömiin PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot:
20, 30, 60 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25197

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.8.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.07.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.10.2018