

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paroxetin Orion 20 mg kalvopäällysteiset tabletit.

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 (monohydraattina).

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.

Kalvopäällysteisen tabletin voi 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 kliinisen 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)

Suosittelut 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

Suosittelut 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

Suosittelut 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

Paroksetiiniipitoisuudet 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 paroksetiiniipitoisuuksia 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, metyylytioniumkloridin [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 maksaentsyymiä 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 varotoimet

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-ajatuks et tai sairaude n kliinine n 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-vuotiaille 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, oksitriptaani) 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 paroksetiinin ja sähköshokkihoidon samanaikaisesta käytöstä on vähän.

Glaukooma

Paroksetiinin, kuten muidenkin serotoniinin takaisinoton estäjien on raportoitu harvinaisena haittavaikutuksena laajentavan silmäterä. 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, verihutaleiden 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).

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)/serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8).

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.

Yhteisvaikutukset tamoksifeenin kanssa

Paroksetiin 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). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon lopettamiseen liittyi haittavaikutuksia 30 %:lla paroksetiinia saaneista potilaista ja lumelääkettä saaneista 20 %:lla. Lopettamisoireiden esiintyminen ei tarkoita, että lääke olisi riippuvuutta aiheuttava.

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

Huimausta, aistihäiriöitä (mukaan lukien parestesia, sähköiskutunteukset 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 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. ”Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyvät oireet” kohdassa 4.2).

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Serotonergiset lääkeaineet

Kuten muidenkin SSRI-valmisteiden, myös paroksetiin 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, metyylylioniumkloridi (metyleenisini), SSRI-lääkkeet, litium, petidiini, buprenorfiini ja mäkikuisma-valmisteet (*Hypericum perforatum*)) yhdistetään paroksetiiniin, on noudatettava varovaisuutta sekä seurattava potilaan kliinistä tilaa tavallista tarkemmin. Varovaisuutta on noudatettava myös kun fentanyyliä käytetään nuketukseen tai kroonisen kivun hoitoon. Paroksetiin 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). Paroksetiin tiedossa oleva CYP2D6-entsyymiä estävä vaikutus saattaa selittää tämän. Koska pimotsidin terapeuttinen indeksi on kapea ja sen tiedetään voivan pidentää QT-aikaa, pimotsidin ja paroksetiin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkkeitä metaboloivat entsyymit

Lääkkeitä metaboloivien entsyymien indusointi tai inhibointi voi vaikuttaa paroksetiin 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 indusoiden kanssa (esim. karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fenytoiini) tai fosamprenaviiri/ritonaviiriyhdistelmän 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 kolinesteraasin aktiivisuutta 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 paroksetiinipitoisuus 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.

Antikonvulsivit

Karbamatsepiini, fenytoiini, natriumvalproaatti. Samanaikainen käyttö ei näytä vaikuttavan epilepsiapotilaille 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), fentiatsiiniyypiset 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 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 ja asetyylisalisylihapo sekä muut verihäiriöiden toimintaan vaikuttavat aineet

Paroksetiinin ja tulehduskipulääkkeiden tai asetyylisalisylihapon välillä voi olla farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia. Paroksetiinin ja tulehduskipulääkkeiden tai asetyylisalisylihapon 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, verihäiriöiden muodostumiseen vaikuttavien lääkkeiden tai muiden verenvuodon vaaraa lisäävien lääkkeiden kanssa (esim. epätyypilliset antipsykootit, kuten klotsapiini, fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisylihapo, 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 synnyntäisten 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 paroksetiini-altistuksen 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 loppuajana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1 000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1–2 PPHN-tapausta 1 000 raskautta kohti.

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).

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 paroksetiiniä 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 fertiilitettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

Vaikka paroksetiini ei lisää alkoholin aiheuttamaa psykykkisten ja motoristen taitojen heikkenemistä, paroksetiinin 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-elimitäin 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 esiintyvyyden arviointiin)

Veri ja imukudos

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

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 ravitsemus

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).

Psykykkiset häiriöt

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

Melko harvinaiset: sekavuus, aistiharhat.

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

Tunteiden: 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

Tunteiden: 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.

Tunteiden: mikroskooppinen koliitti.

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 kudos

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 menorragia, metrorragia, amenorrhoea, viivästyneet tai epäsäännölliset kuukautiset).

Hyvin harvinaiset: 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

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, mielen tilan vaihtelut, näköhäiriöt, sydämentykytys, ripuli, ärtyneisyys.

Paroksetiinihoidon lopettaminen (erityisesti, jos se on äkillistä) voi johtaa vieroitusoireisiin. Raportoituja oireita ovat olleet: huimaus, aistihäiriöt (kuten aistiharhat, 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 te hdyissä 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-haittasapainon 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 2 000 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: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, 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 depressiolääkkeillä, paroksetiinilla on vähäinen taipumus estää guanetidiinin antihypertensiivisiä vaikutuksia. Depressiivisten häiriöiden hoidossa paroksetiinin tehokkuus on samanlainen kuin tavanomaisten depressiolääkkeiden.

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

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

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

Paroksetiinin pitkäaikainen teho paniikkihäiriön hoidossa on osoitettu 24 viikon pituisessa ylläpilotutkimuksessa, jossa pyrittiin estämään uusiutuminen: paroksetiiniyryhmässä (10–40 mg/vrk) 5%:lla ja lumelääkeryhmässä 30 %:lla häiriö uusiutui. 36 viikon ylläpilotutkimus 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 paroksetiiniyryhmässä 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 lopettamävaiheessa ja joita esiintyi vähintään 2 %:lla potilaista sekä vähintään kaksinkertaisesti 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 saturoituu osittain ja plasmapuhdistuma pienenee, kun elimistön altistus kasvaa suurempien kerta-annosten tai useampien annosten myötä. Tämä johtaa plasman paroksetiinipitoisuuksien 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 paroksetiinipitoisuuksien ja kliinisen vasteen (haittavaikutukset ja teho) välillä ei ole havaittu korrelaatiota.

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaation puoliintumisaika vaihtelee, mutta se on keskimäärin vuorokauden verran.

Erityisryhmät

Vanhuksat ja potilaat, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö

Vanhuksilla ja potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan toimintahäiriö, on havaittu kohonneita plasman paroksetiiniipitoisuuksia, 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

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/alumiiniläpipa inopakkauksiin.

Pakkaus koot:

20, 30, 60 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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: 27.7.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paroxetin Orion 20 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg paroxetin (som paroxetinhydrokloridhemihydrat).
Hjälpämne med känd effekt: varje filmdragerad tablett innehåller 9,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita till benvita filmdragerade, kapselformade bikonvexa tabletter märkta med "56" på ena sidan och med "C" och en djup brytskåra på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Det rekommenderas att paroxetin ges en gång om dagen till frukosten.

Administreringsätt

Tabletten ska sväljas hel och bör inte tuggas.

Egentlig depression

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. I allmänhet börjar förbättring inträda hos patienter efter 1 vecka men det kan dröja 2 veckor innan förbättringarna blir märkbara.

Som för alla antidepressiva läkemedel ska doseringen ses över och om nödvändigt justeras inom 3 till 4 veckor efter påbörjad behandling och därefter när det bedöms vara kliniskt relevant. Hos vissa patienter med otillräckligt behandlingssvar på 20 mg kan dosen gradvis ökas till maximalt 50 mg dagligen i steg om 10 mg utifrån behandlingssvar.

Patienter med depression måste behandlas tillräckligt länge, åtminstone 6 månader, för att säkerställa symtomfrihet.

Tvångssyndrom

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

Patienter med tvångssyndrom måste behandlas under tillräckligt lång period för att säkerställa symtomfrihet. 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 därefter ökas gradvis i steg om 10 mg utifrån behandlingssvar upp till rekommenderad dos. En låg initialdos rekommenderas för att minimera risken för försämring av paniksymtomen vilket ofta sker i början av behandlingen av paniksyndrom. Om behandlingssvaret efter några veckor är otillräckligt kan vissa patienter ha nytta av en gradvis dosökning upp till maximalt 60 mg dagligen.

Patienter med paniksyndrom måste behandlas under tillräckligt lång period för att säkerställa symtomfrihet. Denna period kan vara flera månader eller ännu längre (se avsnitt 5.1).

Social fobi

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Om behandlingssvaret efter några veckor är otillräckligt kan vissa patienter ha nytta av en gradvis dosökning i steg om 10 mg upp till maximalt 50 mg dagligen. Långtidsanvändning ska utvärderas regelbundet (se avsnitt 5.1).

Generaliserade ångestillstånd

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Om behandlingssvaret efter några veckor är otillräckligt kan vissa patienter ha nytta av en gradvis dosökning i steg om 10 mg upp till maximalt 50 mg dagligen. Långtidsanvändning ska utvärderas regelbundet (se avsnitt 5.1).

Posttraumatiskt stressyndrom

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Om behandlingssvaret efter några veckor är otillräckligt kan vissa patienter ha nytta av en gradvis dosökning i steg om 10 mg upp till maximalt 50 mg dagligen. Långtidsanvändning ska utvärderas regelbundet (se avsnitt 5.1).

Speciella patientgrupper

Äldre

Förhöjda plasmakoncentrationer för paroxetin förekommer hos äldre patienter men koncentrationsspannet överlappar med det för yngre patienter. Behandling bör påbörjas med samma startdos som för vuxna. Vissa patienter kan ha nytta av dosökning, men den maximala dosen ska ej överstiga 40 mg dagligen.

Barn och ungdomar (7 – 17 år)

Paroxetin bör inte användas för behandling av barn och ungdomar eftersom kontrollerade kliniska prövningar har visat att paroxetin kan förknippas med en ökad risk för självmordsbeteende och fiendtlighet. Dessa kliniska prövningar har dessutom inte kunnat påvisa effektivitet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Barn under 7 år

Användning av paroxetin har inte studerats på barn under 7 år. Paroxetin bör inte användas innan säkerhet och effekt hos denna åldersgrupp har fastställts.

Patienter med nedsatt njur-/leverfunktion

Förhöjda plasmakoncentrationer för paroxetin förekommer hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 30 ml/min) eller hos dem med nedsatt leverfunktion. Dosnivån bör därför begränsas till den lägre delen av doseringsintervallet.

Utsättningssymtom när paroxetinbehandling avslutas

Plötsligt avbrytande av behandlingen ska undvikas. När paroxetinbehandling ska sättas ut bör dosen reduceras gradvis över en period på minst en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). I den stegvisa avtrappning som användes i kliniska prövningar minskades dygnsdosen med 10 mg i veckan. Om oacceptabla symtom uppkommer efter dosreduktion eller utsättning kan höjning tillbaka till tidigare använd dos övervägas. Därefter kan läkaren fortsätta minska dosen i ett långsammare tempo.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med paroxetin och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerad. I undantagsfall kan linezolid (ett antibiotikum med reversibel MAO-hämmande effekt) ges samtidigt som paroxetin under förutsättning att patienten övervakas för symtom på serotonergt symtom och att blodtryck följs (se avsnitt 4.5).

Behandling med paroxetin kan påbörjas:

- två veckor efter utsättning av en irreversibel MAO-hämmare, eller
- minst 24 timmar efter utsättning av en reversibel MAO-hämmare (t.ex. moklobemid, linezolid, methylniumklorid (metylenblått, en preoperativ sprayreagens som är en reversibel icke-selektiv MAO-hämmare) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Ett uppehåll på åtminstone en vecka krävs mellan utsättning av paroxetin och påbörjad behandling med MAO-hämmare.

Paroxetin ska inte användas tillsammans med tioridazin eftersom paroxetin, liksom andra läkemedel som hämmar leverenzymet CYP450 2D6, kan öka plasmanivåerna för tioridazin (se avsnitt 4.5). Tioridazin som monoterapi kan ge QTc-förlängning vilken har förknippats med allvarlig ventrikulär arytm såsom torsade de pointes och med plötsliga dödsfall.

Paroxetin ska inte användas i kombination med pimozid (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

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 4.5).

Pediatrisk population

Paroxetin Orion ska 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 under 18 år, 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 förknippat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant tills

dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka paroxetin förskrivs kan också vara förknippade med ökad risk för suicidrelaterade händelser. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iaktas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iaktas vid behandling av patienter med andra psykiska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidrelaterade händelser eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade 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.

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

Användning av paroxetin har förknippats med utveckling av akatisi, vilken karakteriseras av en inre känsla av rastlöshet och psykomotorisk upprördhet såsom oförmåga att sitta eller stå stilla vanligtvis i kombination med subjektiva obehag. Dessa besvär uppstår oftast under de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning försämra deras tillstånd.

Serotonergt syndrom/malignt neuroleptikasyndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom utvecklats eller malignt neuroleptikasyndrom-liknande händelser skett i anslutning till paroxetinbehandling, speciellt när behandlingen har kombinerats med andra serotonerga och/eller neuroleptiska läkemedel. Eftersom dessa syndrom kan resultera i potentiellt livshotande tillstånd ska paroxetinbehandlingen avbrytas och understödjande behandling inledas om dessa syndrom uppkommer (syndromen karakteriseras av en symtombild innehållande till exempel hypertermi, stelhet, myoklonus, autonom instabilitet möjligen med snabba svängningar i vitala tecken, förändringar i mental status såsom förvirring, lättretlighet, extrem upprördhet, symtomen förvärras över tid mot delirium och koma). Paroxetin ska inte användas tillsammans med serotoninprekursorer (som L-tryptofan, oxitriptan) på grund av risken för serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Mani

Som alla antidepressiva läkemedel ska paroxetin användas med försiktighet till patienter med tidigare mani. Paroxetin ska sättas ut om patienten går in i en manisk fas.

Nedsatt njur-/leverfunktion

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

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med en serotoninselektiv återupptagshämmare förändra den glykemiska kontrollen. Insulindosen och/eller dosen av oral diabetesmedicin kan behöva justeras. Dessutom finns studier som tyder på ökade blodsockernivåer vid samtidig administrering av paroxetin och pravastatin (se avsnitt 4.5).

Epilepsi

Som andra antidepressiva läkemedel bör paroxetin användas med försiktighet till patienter med epilepsi.

Krampanfall

Generellt är incidensen för krampanfall mindre än 0,1 % för patienter som behandlas med paroxetin. Läkemedlet ska sättas ut om patienten får krampanfall.

ECT

Den kliniska erfarenheten av samtidig behandling med paroxetin och ECT är begränsad.

Glaukom

Liksom andra SSRI orsakar paroxetin i sällsynta fall pupildilatation och ska därför användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

Hjärtsjukdomar

Vanlig försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom.

Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats i sällsynta fall, speciellt hos äldre patienter. Försiktighet bör iaktas hos de patienter som riskerar hyponatremi t.ex. på grund av annan samtidig medicinering eller cirrhos. Hyponatremi försvinner vanligtvis vid utsättning av paroxetin.

Blödningar

Fall av hudblödningar så som ekkymos och purpura har rapporterats vid SSRI-behandling. Andra blödningstyper, till exempel mag- tarmblödningar och gynekologiska blödningar har också rapporterats. Äldre patienter kan löpa ökad risk för icke-menstruationsrelaterade blödningar.

Försiktighet rekommenderas för patienter som tar SSRI i kombination med orala antikoagulantia, läkemedel som påverkar trombocytfunktionen eller andra läkemedel som kan öka blödningsrisken (t.ex. atypiska antipsykotika såsom clozapin, fenotiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, NSAID, COX-2 hämmare) och även för patienter med anamnes på blödningssjukdom eller andra tillstånd som kan öka risken för blödning (se avsnitt 4.8). SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8).

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.

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 när paroxetinbehandling avslutas

Utsättningssymtom uppträder ofta när behandlingen avslutas, speciellt om behandlingen avbryts plötsligt (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar observerades biverkningar vid utsättning hos 30 % av de paroxetinbehandlade patienterna jämfört med 20 % av patienterna som fick placebo. Att utsättningssymtom förekommer betyder inte att produkten är vanebildande eller beroendeframkallande.

Risken för utsättningssymtom kan påverkas av ett antal faktorer såsom behandlingsduration, dos och hur snabbt dosen reduceras.

Yrsel, sinnesstörningar (såsom parestesi, elstötskänsla och tinnitus), sömnstörningar (såsom intensiva drömmar), upprördhet eller oro, illamående, tremor, förvirring, svettning, huvudvärk, diarré, hjärtklappning, känslomässig instabilitet, lättretlighet och synstörningar har rapporterats efter utsättning av paroxetin. I vanliga fall är dessa symtom lätta till medelsvåra men i vissa patienter kan de även vara svåra. De uppkommer vanligen inom några få dagar efter utsättning, men i mycket sällsynta fall har det även rapporterats sådana symtom för patienter som oavsiktligt har missat en dos. I

allmänhet är dessa symtom övergående och försvinner oftast inom 2 veckor även om de för vissa individer kan kvarstå (2–3 månader eller längre). Det rekommenderas därför att paroxetindosen trappas ned gradvis över en period på flera veckor eller månader vid utsättning beroende på patientens behov (se ”Utsättningsymtom när paroxetinbehandling avslutas” i avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 för andra SSRI kan samtidig användning av serotonerga läkemedel ge upphov till 5-HT-associerade biverkningar (serotonergt syndrom: se avsnitt 4.3 och 4.4).

Försiktighet rekommenderas och noggrannare övervakning krävs när serotonerga läkemedel (såsom L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, methylthioniumklorid (metylenblått), SSRI, litium, petidin, buprenorfin och johannesörts- (*hypericum perforatum*) extrakt) används i kombination med paroxetin. Försiktighet rekommenderas även när fentanyl används i narkos eller vid behandling av kronisk smärta. Samtidig användning av paroxetin och MAO-hämmare är kontraindicerad på grund av risken för serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3).

Pimozid

Cirka 2,5 gånger förhöjda pimozidnivåer har visats i en studie där en låg singeldos pimozid (2 mg) gavs tillsammans med 60 mg paroxetin. Detta kan förklaras av den kända CYP2D6-hämmande effekten hos paroxetin. På grund av pimozids smala terapeutiska index och dess kända förmåga att förlänga QT-intervall är samtidig användning av pimozid och paroxetin kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Läkemedelsmetaboliserande enzymer

Paroxetins metabolism och farmakokinetik påverkas av induktion eller hämning av läkemedelsmetaboliserande enzymer.

Om paroxetin ska ges tillsammans med en känd hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzymer ska dosering i den lägre delen av doseringsintervallet företrädesvis övervägas. Ingen initial dosjustering bedöms vara nödvändig när läkemedlet ges tillsammans med kända inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer (t.ex. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin) eller med fosamprenavir/ritonavir. All dosjustering (antingen efter initiering eller efter utsättning av en enzyminducerare) ska baseras på klinisk effekt (tolererbarhet och effekt).

Neuromuskulära blockerare

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

Fosamprenavir/ritonavir: Samtidig behandling med fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen och paroxetin 20 mg dagligen till friska frivilliga i 10 dagar gav en signifikant sänkning av plasmanivåerna av paroxetin med ca 55 %. Plasmanivåerna av fosamprenavir/ritonavir vid samtidig behandling med paroxetin liknade referensvärdena i andra studier, vilket tyder på att paroxetin inte gav någon signifikant påverkan på metabolismen av fosamprenavir/ritonavir. Det finns inga data tillgängliga beträffande samtidig behandling med paroxetin och fosamprenavir/ritonavir över längre tid än 10 dagar.

Procyklidin

Dagligt intag av paroxetin ger en signifikant ökning av plasmanivåerna av procyklidin. Om antikolinerga effekter ses bör procyklidindosen sänkas.

Antikonvulsiva läkemedel

Karbamazepin, fenytoin, natriumvalproat. Samtidig behandling tycks inte påverka den farmakokinetiska/-dynamiska profilen hos patienter med epilepsi.

Paroxetins CYP2D6-hämmande potential

Liksom andra antidepressiva läkemedel, även SSRI, hämmar paroxetin cytokrom P450-enzymet CYP2D6 i levern. Hämmning av CYP2D6 kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer för läkemedel som metaboliseras av detta enzym om de ges samtidigt med paroxetin. Dessa läkemedel är bland annat vissa tricykliska antidepressiva läkemedel (t.ex. klomipramin, nortriptylin och desipramin), fenotiazin-neuroleptika (t.ex. perfenazin och tioridazin, se avsnitt 4.3), risperidon, atomoxetin, vissa typ 1c antiarytmika (t.ex. propafenon och flekainid) och metoprolol. Paroxetin rekommenderas ej tillsammans med metoprolol när det ges mot hjärtsvikt på grund av metoprolols smala terapeutiska index för 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, d.v.s. 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

Som för andra psykotropa läkemedel bör patienten rådas att inte dricka alkohol under paroxetin-behandlingen.

Orala antikoagulantia

Farmakodynamisk interaktion mellan paroxetin och orala antikoagulantia kan förekomma. Samtidig användning av paroxetin och orala antikoagulantia kan leda till ökad antikoagulationseffekt och risk för blödningar. Paroxetin ska därför ges med försiktighet till patienter som behandlas med orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4).

NSAID, acetylsalicylsyra och andra trombocythämmande läkemedel

Farmakodynamisk interaktion mellan paroxetin och NSAID/acetylsalicylsyra kan förekomma. Samtidig användning av paroxetin och NSAID/acetylsalicylsyra kan ge en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.4).

Försiktighet rekommenderas för patienter som tar SSRI samtidigt som orala antikoagulantia, trombocythämmande läkemedel eller läkemedel som ger ökad blödningsbenägenhet (t.ex. atypiska antipsykotika såsom klozapin, fenotiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva läkemedel, acetylsalicylsyra, NSAID, COX2-hämmare)liksom hos patienter med anamnes på blödningssjukdom eller tillstånd som ger ökad blödningsrisk.

Pravastatin

En interaktion mellan paroxetin och pravastatin har observerats i studier vilket tyder på att samtidig administrering av paroxetin och pravastatin kan leda till en ökning av blodsockernivåerna. Patienter med diabetes mellitus, som hade både paroxetin och pravastatin kan kräva dosjustering av perorala antidiabetika och/eller insulin (se avsnitt 4.4.)

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vissa epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för medfödda missbildningar, speciellt hjärt-kärllmissbildningar (t.ex. kammar- och förmaksseptumdefekter) vid paroxetinanvändning under den första trimestern. Mekanismen för detta är okänd. Data tyder på att risken för hjärtmissbildning efter

exponering för paroxetin är mindre än 2/100 jämfört med en förväntad frekvens för sådana defekter på ca 1/100 normalt.

Paroxetin ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Förskrivande läkare bör överväga alternativa behandlingar till kvinnor som är eller planerar att bli gravida.

Behandlingen bör inte avbrytas tvärt under graviditet (se ”Utsättningssymtom när paroxetinbehandling avslutas”, avsnitt 4.2).

Nyfödda bör sättas under observation om modern använder paroxetin under den senare delen av graviditeten, speciellt under sista trimestern.

Följande symtom kan förekomma hos nyfödda spädbarn om modern använder paroxetin under senare delen av graviditeten: andningssvårigheter, cyanos, apné, krampanfall, instabil kroppstemperatur, amningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperreflexi, darrningar, skakningar, irriterbarhet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan antingen bero på serotonerga effekter eller på utsättningssymtom. I en majoritet av fallen visar sig dessa komplikationer omedelbart eller tidigt (< 24 timmar) efter förlossning.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI under graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos det nyfödda barnet (PPHN). Den observerade risken var ungefär fem fall per 1 000 graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer en till två fall PPHN per 1 000 graviditeter. 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).

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet men inga direkt skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Amning

Små mängder paroxetin utsöndras via bröstmjolk. I kliniska studier var serumkoncentrationerna i ammade spädbarn under detektionsnivå (< 2 ng/ml) eller mycket låga (< 4 ng/ml). Inga tecken på läkemedelseffekter observerades hos dessa spädbarn. Eftersom inga effekter förväntas kan amning övervägas.

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

Klinisk erfarenhet har visat att paroxetinbehandling inte försämrar kognitiv- eller psykomotorförmåga. Som för alla psykoaktiva läkemedel bör dock patienten ändå varnas avseende sin förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Även om paroxetin inte förstärker de psykiska och motoriska funktionsnedsättningarna av alkohol, rekommenderas inte samtidig användning av paroxetin och alkohol.

4.8 Biverkningar

Vissa av de biverkningar som listas nedan kan minska i intensitet och frekvens vid fortsatt behandling och leder vanligtvis inte till utsättning. Biverkningarna presenteras nedan uppdelade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)
Vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet

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

Mycket sällsynta: trombocytopeni.

Immunsystemet

Mycket sällsynta: allvarliga och potentiellt fatala allergiska reaktioner (inklusive anafylaktisk chock och angioödem).

Endokrina systemet

Mycket sällsynta: SIADH (syndrom som karakteriseras av störd ADH-sekretion).

Metabolism och nutrition

Vanliga: förhöjda kolesterolnivåer, minskad aptit.

Mindre vanliga: Förändrad glykemisk kontroll har rapporterats hos diabetespatienter (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: hyponatremi.

Hyponatremi har främst rapporterats hos äldre patienter och beror i vissa fall på SIADH (syndrom som karakteriseras av störd ADH-sekretion).

Psykiska störningar

Vanliga: somnolens, insomni, agitation, onormala drömmar (inklusive mardrömmar).

Mindre vanliga: konfusion, hallucinationer.

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

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): självmordstankar och självmordsbeteende¹, aggression², bruxism.

Dessa symtom kan även bero på den underliggande sjukdomen.

¹ Fall av självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats under paroxetinbehandling eller strax efter utsättning (se avsnitt 4.4).

² Fall av aggression observerades efter godkännandet för försäljning.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel, tremor, huvudvärk, försämrad koncentrationsförmåga.

Mindre vanliga: extrapyramidala störningar.

Sällsynta: konvulsioner, restless legs syndrome ("rastlösa ben").

Mycket sällsynta: serotonergt syndrom (symtom kan vara agitation, konfusion, diafores, hallucinationer, hyperreflexi, myoklonus, rysningar, takykardi och tremor). Extrapyramidala störningar såsom orofacial dystoni har rapporterats för patienter varav vissa hade underliggande rörelserubbningar eller använde neuroleptika.

Ögon

Vanliga: dimsyn.

Mindre vanliga: mydriasis (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta: akut glaukom.

Öron och balansorgan

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Tinnitus

Hjärtat

Mindre vanlig: sinustakykardi.

Sällsynt: bradykardi.

Blodkärl

Mindre vanliga: tillfälligt förhöjt eller sänkt blodtryck, postural hypotension.

Tillfälliga höjningar eller sänkningar i blodtryck har rapporterats vid paroxetinbehandling, vanligtvis vid redan känd hypertension eller ångest.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: gäspningar.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående.

Vanliga: förstoppning, diarré, kräkningar, muntorrhet.

Mycket sällsynta: magtarmblödning.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): mikroskopisk kolit.

Lever och gallvägar

Sällsynta: förhöjda leverenzymnivåer.

Mycket sällsynta: leverproblem (såsom hepatit, i vissa fall med gulsot och/eller leversvikt).

Förhöjda leverenzymnivåer har rapporterats. Sedan marknadsföringstillåtelse har även leverproblem (såsom hepatit, i vissa fall med gulsot och/eller leversvikt) rapporterats i mycket sällsynta fall.

Utsättning av paroxetin bör övervägas om kvarstående förhöjda resultat ses på leverfunktionstest.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: ökad svettproduktion.

Mindre vanliga: hudutslag, pruritus.

Mycket sällsynta: allvarliga hudbiverkningar (inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys), urticaria, fotosensitiva reaktioner.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: urinretention, urininkontinens.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: sexuell dysfunktion.

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

Mycket sällsynta: priapism.

Ingen känd frekvens: postpartumbldning*

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: artralgi, myalgi.

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 vid administrationsstället

Vanliga: asteni, viktuppgång.

Mycket sällsynta: perifert ödem.

Utsättningsymtom när paroxetinbehandling avslutas

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

Mindre vanliga: agitation, illamående, tremor, konfusion, ökad svettproduktion, känslomässig instabilitet, synstörningar, palpitationer, diarré, irriterbarhet.

Utsättning av paroxetin (speciellt om den sker tvärt) leder ofta till utsättningssymtom. Yrsel, sinnesstörningar (såsom parestesier, elstötskänslor och tinnitus), sömnsvårigheter (inklusive intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående, tremor, konfusion, ökad svettproduktion, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irriterbarhet och synstörningar har rapporterats.

Generellt är dessa symtom av mild till måttlig svårighetsgrad och självbegränsande. För vissa patienter kan de dock vara svåra och/eller långvariga. Gradvis nedtrappning rekommenderas därför vid utsättning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Biverkningar från pediatrika kliniska prövningar

Följande biverkningar observerades:

Ökad självmordsrelaterat beteende (inklusive självmordsförsök och självmordstankar), självskadande beteende och fiendlighet. Självmordstankar och självmordsförsök observerades huvudsakligen i studier hos ungdomar med egentlig depression. Ökad fiendlighet uppträdde särskilt hos barn med tvångssyndrom, särskilt hos barn yngre än 12 år.

Ytterligare biverkningar är: minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar), blödning, framför allt i hud och slemhinnor. Händelser som ses efter utsättande/nedtrappning av paroxetin är: emotionell labilitet (inklusive gråt, humörsvängningar, självskada, självmordstankar och självmordsförsök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt 4.4).

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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via direkt via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Enligt tillgänglig säkerhetsinformation om paroxetin har läkemedlet en stor säkerhetsmarginal. Vid fall av paroxetinöverdos har i tillägg till de symtom som nämns under avsnitt 4.8, feber och ofrivilliga muskelsammandragningar rapporterats. Patienten har vanligen återhämtat sig utan allvarliga men även vid doser upp till 2 000 mg. Koma och EKG-förändringar har i vissa fall rapporterats och i väldigt sällsynta fall lett till dödsfall. I de flesta av dessa fall hade paroxetin tagits tillsammans med andra psykotropa läkemedel och med eller utan alkohol.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot.

Behandling av överdos ska följa klinisk rutin vid behandling av patienter som har överdoserat antidepressiva läkemedel. Administrering av 20-30 g aktivt kol kan övervägas, om möjligt inom ett par timmar efter överdoseringen, för att minska absorptionen av paroxetin. Underhållsbehandling med regelbunden övervakning av vitala tecken och noggrann observation är indicerad. Omhändertagandet av patienten skall vara som kliniskt indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, selektiva serotoninåterupptagshämmare, ATC-kod: N06AB05

Verkningsmekanism

Paroxetin är en stark och selektiv hämmare av 5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin)-upptag och dess antidepressiva effekt och effekt vid behandling av tvångssyndrom, social fobi, generaliserade ångestillstånd, porttraumatiskt stressyndrom och paniksyndrom tros bero på läkemedlets specifika hämning av 5-HT upptag i neuron i hjärnan.

Paroxetin är kemiskt obesläktat med tricykliska, tetracykliska och andra tillgängliga antidepressiva läkemedel.

Paroxetin har låg affinitet för muskarina kolinerga receptorer och djurstudier visar bara på svaga antikolinerga egenskaper.

I överensstämmelse med dess selektiva verkningsmekanism har *in vitro*-studier påvisat att paroxetin till skillnad från tricykliska antidepressiva läkemedel endast har svag affinitet för alfa 1-, alfa 2- och beta-adrenoreceptorer, dopamin (D2)-, 5-HT₁-lika-, 5-HT₂-och histamin (H₁)-receptorer. Denna avsaknad av interaktioner med postsynaptiska receptorer *in vitro* har bekräftats med *in vivo*-studier där inga CNS-dämpande och hypotensiva egenskaper har observerats.

Farmakodynamiska effekter

Paroxetin försämrar inte psykomotorisk funktion och potentierar inte de dämpande effekterna av etanol.

Liksom andra selektiva 5-HT-upptagshämmare orsakar paroxetin symtom på för kraftig 5-HT-receptorstimulering när det ges till djur som tidigare har fått monoaminoxidas (MAO)-hämmare eller tryptofan.

Beteendestudier och EEG-studier tyder på att paroxetin har en svag receptorstimulerande effekt vid doser som generellt ligger högre än de doser som krävs för att hämma 5-HT-upptag. De receptorstimulerande egenskaperna liknar inte dem hos amfetamin. Djurstudier tyder på att paroxetin tolereras väl av cirkulationssystemet. Paroxetin ger inga kliniskt signifikanta ändringar i blodtryck, hjärtfrekvens eller EKG när det ges till friska försökspersoner.

Studier tyder på att paroxetin jämfört med noradrenalinupptagshämmande antidepressiva läkemedel har en kraftigt reducerad risk för att hämma den antihypertensiva effekten av guanetidin. Vid behandling av depressionssjukdom har paroxetin effekt jämförbar med konventionella antidepressiva läkemedel.

Det finns även viss evidens för att paroxetin kan ha ett terapeutiskt värde för patienter som inte svarar på konventionell behandling.

Morgonintag av paroxetin har ingen negativ effekt på vare sig sömnkvalitet eller sömnens duration. Dessutom är det sannolikt att patienten kommer att uppleva förbättrad sömn när de svarar på paroxetinbehandlingen.

Analys av självmordsrisk hos vuxna

En paroxetinspecifik analys av placebokontrollerade studier på vuxna med psykisk sjukdom påvisade en högre frekvens av självmordsbeteende hos unga paroxetinbehandlade vuxna (18 – 24 år) jämfört med placebo (2,19 % mot 0,92 %). I den äldre åldersgruppen observerades ingen sådan ökning. Hos

vuxna med egentlig depression (alla åldrar) var frekvensen av självmordsbeteende förhöjd för paroxetinbehandlade patienter jämfört med placebo (0,32 % mot 0,05 %); alla fallen var självmordsförsök. Merparten av dessa självmordsförsök i paroxetingruppen (8 av 11) utfördes dock av unga vuxna (se även avsnitt 4.4).

Dos-respons

I studier med fast dos är dos-responskurvan flat och tyder inte på någon förbättrad effekt vid högre dos än rekommenderat. Det finns dock vissa kliniska data som tyder på att det kan vara fördelaktigt med upptitrering för vissa patienter.

Effekt vid långtidsanvändning

Långtidseffekten av paroxetin vid depression har visats i en 52-veckors underhållsstudie där målet var att förhindra återfall: hos 12 % av de patienter som fick paroxetin (20 – 40 mg dagligen) kom depressionen tillbaka mot 28 % av de patienter som fick placebo.

Långtidseffekten av paroxetin vid behandling av tvångssyndrom har undersökts i tre 24-veckors underhållsstudier där målet var att förhindra återfall. I en av de tre studierna visades en signifikant skillnad i proportion med avseende på återfallsfrekvens mellan paroxetin (38 %) och placebo (59 %).

Långtidseffekten av paroxetin vid behandling av paniksyndrom har visats i en 24-veckors underhållsstudie där målet var att förhindra återfall: hos 5 % av de patienter som fick paroxetin (10 – 40 mg dagligen) kom depressionen tillbaka mot 30 % av de patienter som fick placebo. Dessa data stöddes även av en 36-veckors underhållsstudie.

Långtidseffekten av paroxetin vid behandling av social fobi, generaliserade ångestillstånd och posttraumatiskt stressyndrom har inte visats på ett tillfredställande sätt.

Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar

Vid korttidsstudier (upp till 10-12 veckor) hos barn och ungdomar, har följande biverkningar observerats hos paroxetinbehandlade patienter (med en frekvens på minst 2 % av patienterna och en frekvens på minst två gånger placebo): ökad självmordsrelaterat beteende (inklusive självmordsförsök och självmordstankar), självskadande beteende och fientlighet. Självmordstankar och självmordsförsök observerades huvudsakligen i studier hos ungdomar med egentlig depression. Ökad fientlighet uppträdde särskilt hos barn med tvångssyndrom, särskilt hos barn yngre än 12 år. Ytterligare biverkningar som förekom oftare i paroxetingruppen jämfört med placebogruppen var: minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar).

I studier som använt en gradvis minskande regim, rapporterades följande symtom under stegvis utsättning eller efter utsättande av paroxetin (med en frekvens på minst 2 % av patienterna och en frekvens på minst två gånger placebogruppen): emotionell labilitet (inklusive gråt, humörsvängningar, självsador, självmordstankar och självmordsförsök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt 4.4).

I studier med fem parallella grupper med en behandlingstid på åtta veckor upp till åtta månader, observerades blödningar, framför allt i hud och slemhinnor, hos paroxetin-behandlade patienter med en frekvens på 1,74 % jämfört med 0,74 % i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Paroxetin absorberas lätt efter oral dos och genomgår förstapassagemetabolism. På grund av förstapassagemetabolismen är mängden paroxetin som kommer ut i blodomloppet lägre än den mängd som absorberas från magtarmkanalen. Partiell saturation av förstapassage-effekten och minskad plasmaclearance ses när kroppsbelastningen för paroxetin ökar d.v.s. vid högre singeldoser eller vid upprepad dosering. Detta orsakar oproportionerliga plasmakoncentrationsökningar för paroxetin och de farmakokinetiska parametrarna är därför inte konstanta, vilket gör kinetiken icke-linjär. Icke-

lineariteten är dock generellt låg och begränsad till de patienter som får låga plasmanivåer vid låga doser.

Steady-state-nivå nås efter 7 till 14 dagar efter påbörjad behandling med formuleringar med snabb eller kontrollerad frisättning och farmakokinetiken tycks inte förändras under långtidsanvändning.

Distribution

Paroxetin distribueras till stor del i vävnad och farmakokinetiska beräkningar visar att endast 1 % av paroxetinmängden i kroppen påträffas i plasma.

Av paroxetinmängden i kroppen är cirka 95 % proteinbundet vid terapeutiska koncentrationer.

Inget samband har hittats mellan plasmakoncentration och klinisk effekt (biverkningar eller effekt) för paroxetin.

Biotransformation

De primära metaboliterna för paroxetin är polära och konjugerade oxidations- och metyleringsprodukter som lätt elimineras. På grund av deras relativa avsaknad av farmakologisk aktivitet är det inte troligt att de bidrar till den terapeutiska effekten av paroxetin.

Metabolism påverkar inte paroxetins selektivitet för hämning av 5-HT-upptag.

Eliminering

Mindre än 2 % av dosen utsöndras generellt som oförändrat paroxetin via urinen medan utsöndringen av metabolit är ungefär 64 % av dosen. Ungefär 36 % av dosen utsöndras via avföring, troligen genom gallan, i denna mängd är oförändrat paroxetin mindre än 1 % av dosen. Paroxetin elimineras alltså nästan helt via metabolism.

Metabolitutsöndringen är bifasisk och beror initialt på förstapassagemetabolism och sedan på systemisk eliminering av paroxetin.

Halveringstiden för eliminering varierar men är vanligtvis cirka 1 dag.

Speciella patientgrupper

Äldre och njur-/leverfunktionsnedsättning

Äldre personer, personer med svår njurfunktionsnedsättning samt de med leverfunktionsnedsättning har förhöjda plasmakoncentrationer av paroxetin, men koncentrationsspannet överlappar med det för friska vuxna försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier har utförts i resusapa och albinoråtta; i båda djurslagen liknade metaboliseringsvägarna de som beskrivs för människa. Som väntat för lipofila aminer inklusive tricykliska antidepressiva läkemedel sågs fosfolipidos i råttan. Fosfolipidos sågs inte i primatstudier med duration på upp till ett år och doser 6 gånger högre än rekommenderat kliniskt dosspann.

Carcinogenes: I två-årsstudier på mus och råttan sågs ingen carcinogen effekt för paroxetin.

Genotoxicitet: Ingen genotoxicitet sågs i något av ett antal olika *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Toxicitetsstudier gällande reproduktion på råttan 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 vara en direkt effekt på fostret/avkomman.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfatdihydrat

Kalciumvätefosfat

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (typ A) (använd stärkelse är potatisstärkelse)

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Titandioxid (E171)

Hypromellos

Makrogol 400

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Paroxetin Orion filmdragerade tabletter är packade i vita, ogenomskinliga PVC/PVDC-Aluminiumblisterförpackningar.

Förpackningsstorlekar:

20, 30, 60 och 100 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

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25197

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.8.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 27.7.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.12.2023