

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seroxat 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

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

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Vakava masennustila

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

Kuten kaikkien depressiolääkkeiden kohdalla, annosta on arvioitava ja tarvittaessa muutettava 3 - 4 viikon sisällä hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen kliinisen tilanteen mukaan. Joillekin potilaille, joilla 20 mg:n annoksella ei saada riittävää tehoa, annosta voidaan nostaa vähitellen korkeintaan 50 mg/vrk saakka 10 mg/vrk kerrallaan potilaan hoitovasteen mukaan.

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

Pakko-oireinen häiriö (OCD)

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

vähitellen korkeintaan 60 mg/vrk saakka.

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

Paniikkihäiriö

Suosittelun annostus on 40 mg vuorokaudessa. Hoito aloitetaan annoksella 10 mg vuorokaudessa ja annosta nostetaan vähitellen 10 mg:lla kerrallaan potilaan vasteen mukaan suositellulle tasolle. Paniikkihäiriöhoidon alkuvaiheessa havaitaan yleisesti paniikkioireiston pahenemista. Sen minimoimiseksi suositellaan pientä aloitusannosta. Jos riittävää vastetta ei saavuteta, kun potilas on saanut suositeltua annosta muutaman viikon ajan, osa potilaista voi hyötyä annoksen nostamisesta vähitellen korkeintaan 60 mg/vrk saakka.

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

Sosiaalisten tilanteiden pelko

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

YLEISTÄ

Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyvät oireet

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

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 / 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. kohdat 4.4. ja 4.8).

Alle 7-vuotiaat lapset

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

Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

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

Antotapa

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

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Paroksetiinihoito voidaan aloittaa, kun

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

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

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

Paroksetiinia ei pidä käyttää yhdessä pimotsidin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Pediatriset potilaat

Seroxatia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

Itsemurhat/itsemurha-ajatukset tai tilan kliininen huononeminen

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

Myös muihin psykiatrisiin sairauksiin, joihin paroksetiinia käytetään, voi liittyä itsemurhaan liittyvien

tapahtumien lisääntymistä. Lisäksi, näitä tiloja voi esiintyä yhdessä vakavan masennuksen kanssa. Tästä syystä myös muita kuin depressiopotilaita hoidettaessa on noudatettava samoja varotoimia.

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

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

Akatisia/psikomotorinen levottomuus

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

Serotoniinisyndrooma / neuroleptioireyhtymä

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

Mania

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

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

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

Diabetes

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

Epilepsia

Kuten kaikkia depressiolääkkeitä, paroksetiinia tulee käyttää varoen epilepsiapotilailla.

Kouristukset

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

ECT (sähköshokkihoito)

Kliinisiä kokemuksia paroksetiin ja sähköshokkihoidon samanaikaisesta käytöstä on vähän.

Glaukooma

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

Sydänsairaudet

Tavanomaisia varotoimia on noudatettava potilailla, joilla on jokin sydänsairaus.

Hyponatremia

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

Verenvuoto

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

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

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

Yhteisvaikutus tamoksifeenin kanssa

Paroksetiini 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.

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

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

Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (ks. kohta

4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

Natrium

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Serotonergiset lääkeaineet

Kuten muidenkin SSRI-valmisteiden, myös paroksetiin samanaikainen käyttö serotonergisten lääkkeiden kanssa voi johtaa 5-HT:hen liittyviin vaikutuksiin (serotoniinisidrooma: ks. kohta 4.4). On noudatettava varovaisuutta ja seurattava potilaan kliinistä tilaa tavallista tarkemmin, kun käytetään serotonergisiä lääkkeitä (kuten L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, metyyliioniinikloridi (metyleenisiininen), SSRI-lääkkeet, litium, petidiini, buprenorfiini ja mäkikuismavalmisteet) yhdessä paroksetiin kanssa. Varovaisuutta suositellaan myös yleisanestesiassa tai kroonisen kivun hoidossa käytettävän fentanylin yhteydessä. Paroksetiinin käyttö MAO-inhibiittorien kanssa on kontraindisoitua serotoniinisidroomavaaran vuoksi (ks. kohta 4.3).

Pimotsidi

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

Lääkkeitä metaboloivat entsyymit

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

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

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

Perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit

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

Fosamprenaviiri/ritonaviri

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

Prosyklidiini

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

Antikonvulsivit: karbamatsepiini, fenytoiini, natriumvalproaatti
Samanaikainen käyttö ei näytä vaikuttavan epilepsipotilaiden farmakokineettiseen/farmakodynaamiseen profiiliin.

Paroksetiinin CYP2D6:tta estävä vaikutus

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

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

Alkoholi

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

Oraaliset antikoagulantit

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

Tulehduskipulääkkeet ja asetyylisalisylihapo ja muut verihutaleiden toimintaan vaikuttavat aineet

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

On syytä noudattaa varovaisuutta, jos SSRI-valmisteita käytetään samanaikaisesti oraalistien antikoagulanttien kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan verihutaleiden toimintaan tai lisäävän verenvuodon vaaraa (esim. epätyypilliset antipsykootit, kuten klotsapiini, fentiatsiinit, useimmat trisykliset antidepressiivit, asetyylisalisylihapo, tulehduskipulääkkeet COX-2-estäjät) sekä potilailla, joilla on aikaisemmin ollut verenvuoto-ongelmia tai tiloja, jotka voivat altistaa verenvuodolle.

Pravastatiini

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

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Joidenkin epidemiologisten tutkimusten mukaan paroksetiinin käyttöön ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana saattaa liittyä synnynnäisten epämuodostumien, varsinkin sydämeen liittyvien (esim. kammioväliseinän tai eteiväliseinän epämuodostumien) vaaran lisääntyminen. Vaikutusmekanismia ei tiedetä. Olemassa olevan tiedon mukaan paroksetiinia saaneen äidin vaara

saada lapsi, jolla on sydämen epämuodostuma on alle 2/100, kun se on tavallisella väestöllä 1/100.

Paroksetiinia tulee käyttää raskauden aikana vain, kun sen käyttö on ehdottomasti tarpeellista. Hoitavan lääkärin on harkittava muita vaihtoehtoisia hoitoja naisille, jotka ovat raskaana tai suunnittelevat raskautta. Hoidon äkillistä lopettamista tulee välttää raskauden aikana (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

Tähän mennessä vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole havaittu.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

4.8. Haittavaikutukset

Hoidon jatkuessa joidenkin alla mainittujen haittavaikutusten voimakkuus ja esiintyvyys saattavat vähentyä eivätkä haittavaikutukset yleensä vaadi hoidon lopettamista. Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimittäin ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$);

yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen $\geq 1/1000$; $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); hyvin harvinainen $< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)..

Veri ja imukudos

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

hyvin harvinaisia: trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

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

Umpieritys

hyvin harvinaisia: antidiureettisen hormonin erityshäiriö (SIADH-syndrooma)

Aineenvaihdunta- ja ravitsemus

yleisiä: kolesteroliarvojen nousu, ruokahalun väheneminen

melko harvinaisia: sokeritasapainon muutoksia on raportoitu diabetes-potilailla (ks. kohta 4.4).

harvinaisia: hyponatremia

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

Psyykkiset haitat

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

melko harvinaisia: sekavuus, aistiharhat

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

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

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

Markkinoille tulon jälkeisten kokemusten mukaan aggressiotapauksia on havaittu.

Nämä oireet voivat aiheutua myös hoidettavasta taudista.

Hermosto

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

melko harvinaisia: ekstrapyramidaaliset häiriöt

harvinaisia: kouristukset, levottomat jalat oireyhtymä (RLS)

hyvin harvinaisia: 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

yleisiä: sumentunut näkö

harvinaisia: mydriaasi (ks. kohta 4.4.)

hyvin harvinaisia: akuutti glaukooma

Kuulo- ja tasapainoelin

tuntematon: tinnitus

Sydän

melko harvinaisia: sinus takykardia

harvinaisia: bradykardia

Verisuonisto

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

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina
yleisiä: haukottelu

Ruoansulatuselimistö
hyvin yleisiä: pahoinvointi
yleisiä: ummetus, ripuli, oksentelu, suun kuivuminen
hyvin harvinaisia: ruoansulatuskanavan verenvuoto
tuntematon: mikroskooppinen koliitti

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

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

Iho ja ihonalainen kudος
yleisiä: hikoilu
melko harvinaisia: ihottumat, kutina
hyvin harvinaisia: vaikeat ihohaittavaikutukset (mukaan lukien eryteema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi), urtikaria valoyliherkkyysoireyhtymä

Munuaiset ja virtsatiet
melko harvinaisia: virtsaumpi, pidätyskyvyttömyys

Sukupuolielimet ja rinnat
hyvin yleisiä: seksuaalisen toiminnan häiriöt
harvinaisia: hyperprolaktinemia, galaktorea, kuukautishäiriöt (mukaan lukien menorrhagia, metrorrhagia, amenorrhoea, viivästyneet tai epäsäännölliset kuukautiset).
hyvin harvinaisia: 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. ja 4.6).

Luusto, lihakset ja sidekudos
harvinaisia: nivel- ja lihassärky

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

Yleisoireet
yleisiä: voimattomuus, painonnousu
hyvin harvinaisia: perifeerinen turvotus

Paroksetiinihoidon lopettamiseen liittyviä oireita
yleisiä: huimaus, aistihäiriöt, unihäiriöt, ahdistuneisuus, päänsärky
melko harvinaisia: levottomuus, pahoinvointi, vapina, sekavuus, hikoilu, mielen tilan vaihtelut, näköhäiriöt, sydämentykytys, ripuli, ärtyneisyys.

Paroksetiinihoidon lopettaminen (erityisesti, jos se on äkillistä) voi johtaa vieroitusoireisiin. Raportoituja oireita ovat olleet: huimaus, aistihäiriöt (kuten aistiharhat, sähköiskutuntemukset ja tinnitus), unihäiriöt

(mukaan lukien intensiiviset unet), levottomuus tai ahdistuneisuus, pahoinvointi vapina, sekavuus, hikoilu, pääsärky, ripuli, sydämentykytys, tunnetilan vaihtelut, ärtyneisyys ja näköhäiriöt.

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

Haittavaikutukset lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin:

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

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

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

Ks. lisätietoja lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista kohdasta 5.1.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Oireet ja merkit

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

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

Hoito

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Paroksetiini ei heikennä psykomotorisia toimintoja eikä voimista etanolin lamaavaa vaikutusta.

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

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

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

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

Depressiivisten häiriöiden hoidossa paroksetiinin tehokkuus on samanlainen kuin tavanomaisten depressiolääkkeiden.

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

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

Aikuisten itsemurhakäyttäytymistä koskeva analyysi

Paroksetiinin keskittynyt analyysi, jossa analysoitiin aikuisilla psykiatrisista häiriöistä kärsivillä potilailla tehtyjä plasebokontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, osoitti, että nuorilla aikuisilla (18 – 24-vuotiailla), jotka

saivat paroksetiinia oli enemmän itsemurhakäyttäytymistä kuin plaseboa saaneilla potilailla (2,19 % vs 0,92 %). Vanhemmissa ikäryhmissä tällaista eroa ei havaittu. Aikuispotilailla, joilla oli vakava masennustila (kaikenikäisillä), oli enemmän itsemurhakäyttäytymistä kuin plaseboa saaneilla (0,32 % vs 0,05 %); kaikki tapahtumat olivat itsemurhayrityksiä. Näistä itsemurhayrityksistä oli paroksetiiniryhmässä suurin osa (8 yhdestätoista) nuoremmilla aikuisilla (ks. kohta 4.4).

Annosvaste

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

Teho pitkäaikaishoidossa

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

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

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

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

Haittavaikutukset lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

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

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

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

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Paroksetiini imeytyy hyvin 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 annosten tai useampien annosten

myötä. Tämä johtaa plasman paroksetiiniipitoisuuksien suhteettomiin nousuihin ja siten farmakokineettiset parametrit eivät ole vakaita, mistä aiheutuu ei-lineaarinen kinetiikka. Poikkeamat lineaarisuudesta ovat tavallisesti pieniä ja ilmiö rajoittuu potilaisiin, joilla pienet annokset antavat matalia pitoisuuksia plasmassa.

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

Jakautuminen

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

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

Plasman paroksetiiniipitoisuuksien 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 serotoniinin takaisinoton estossa.

Eliminaatio

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

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

Eliminaation puolintumisaika vaihtelee, mutta on keskimäärin vuorokauden verran.

Erytisyryhmät

Iäkkäät 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 albiino-rotilla; molemmilla metabolian kulku on samanlainen kuin ihmisillä on kuvattu.

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin:

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

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80 (E433)
Titaanidioksidi (E171)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

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

6.5. Pakkaustyypit ja pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10814

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

myyntilupa myönnetty: 11.11.1992
myyntilupa uudistettu viimeksi 27.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Seroxat 20 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 22,8 mg paroxetinhydrokloridhemihydrat, som motsvarar 20 mg paroxetin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit ovalformad bikonvex filmdragerad tablett, präglad med koden 20 på ena sidan och brytskåra på andra sidan.

Tabletten har brytskåra och kan delas i två lika doser vid behov.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

- svår depressiv episod
- tvångssyndrom
- paniksyndrom med eller utan agorafobi
- social fobi
- generaliserat ångestsyndrom
- posttraumatiskt stressyndrom

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Svår depressiv episod

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. I allmänhet sker en förbättring i patientens tillstånd efter en veckas behandling, men förbättringen kan bli märkbar först efter andra behandlingsveckan.

Som med alla antidepressiva läkemedel ska doseringen utvärderas och om nödvändigt justeras inom 3–4 veckor efter behandlingsstarten och därefter enligt det kliniska tillståndet. Hos patienter med otillräckligt behandlingssvar på 20 mg kan dosen gradvis ökas till maximalt 50 mg/dygn, i steg om 10 mg/dygn, enligt patientens behandlingssvar.

Patienter med depression bör behandlas under en tillräckligt lång period, i minst sex månader, för att säkerställa symtomfrihet.

Tvångssyndrom (OCD)

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

60 mg/dygn.

Behandling av tvångssyndrom bör ske under en tillräckligt lång period, för att säkerställa symtomfrihet. Behandlingsperioden kan vara flera månader eller ännu längre. (se avsnitt 5.1).

Paniksyndrom

Rekommenderad dos är 40 mg dagligen. Behandlingen bör inledas med 10 mg dagligen och dosen gradvis ökas i steg om 10 mg enligt patientens svar upp till den rekommenderade dosen. Initialt vid behandling av paniksyndrom observeras vanligen en försämring av paniksymtomatologin. För att minimera detta rekommenderas en låg startdos. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av gradvis dosökning upp till maximalt 60 mg/dygn.

Behandling av paniksyndrom bör ske under en tillräckligt lång period, för att säkerställa symtomfrihet. Behandlingsperioden kan vara flera månader eller ännu längre. (se avsnitt 5.1).

Social fobi

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

Generaliserat ångestsyndrom

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av gradvis dosökning, i steg om 10 mg, upp till maximalt 50 mg/dygn.

Vid långtidsbehandling bör behovet av behandling utvärderas regelbundet. (se avsnitt 5.1).

Posttraumatiskt stressyndrom

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av gradvis dosökning, i steg om 10 mg, upp till maximalt 50 mg/dygn.

Vid långtidsbehandling bör behovet av behandling utvärderas regelbundet. (se avsnitt 5.1).

ALLMÄN INFORMATION

Symtom i samband med avslutning av behandling med paroxetin

Abrupt avslutning av behandling med paroxetin bör undvikas (se avsnitten 4.4 och 4.8). I kliniska prövningar har behandlingen avslutats gradvis genom att minska dygnsdosen med 10 mg med en veckas mellanrum. Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med avslutning av behandlingen kan man överväga att återgå till den dos som använts tidigare. Därefter kan man åter minska dosen, i långsammare takt.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Plasmakoncentrationen av paroxetin är högre hos äldre patienter, men variationerna i koncentrationvärdena ligger inom samma gränser som hos yngre patienter. Startdosen är densamma som startdosen för vuxna. Dosökning kan behövas för vissa patienter, men dosen får inte överskrida 40 mg/dygn.

Barn/ungdomar (7–17 år)

Paroxetin ska inte användas för behandling av barn och ungdomar, eftersom kontrollerade kliniska prövningar har visat att paroxetin är associerat med ökad risk för självmordsbeteende och fientlighet. Dessutom har effekten inte påvisats i tillräcklig utsträckning i dessa prövningar (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Barn under 7 år

Behandling med paroxetin har inte studerats hos barn under 7 år. Paroxetin ska inte användas så länge säkerhet och effekt inte fastställts hos denna åldersgrupp.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Ökade plasmakoncentrationer av paroxetin förekommer hos patienter med svår njursvikt (glomerulär filtrationshastighet under 30 ml/min) eller leversvikt. Därför ska doseringen begränsas till den lägre delen av doseringsintervallet hos denna patientgrupp.

Administreringssätt

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

4.3. Kontraindikationer

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

Paroxetin får inte användas samtidigt som MAO-hämmare. I undantagsfall kan linezolid (ett antibiotikum som är en reversibel icke-selektiv MAO-hämmare) ges i kombination med paroxetin under förutsättning att resurser finns för noggrann observation av patienten för upptäckt av symtom på serotonergt syndrom och övervakning av blodtrycket (se avsnitt 4.5).

Behandling med paroxetin kan påbörjas:

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

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

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

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

4.4. Varningar och försiktighet

Behandling med paroxetin bör 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 gradvis tills ett optimalt svar erhållits (se avsnitten 4.3 och 4.5).

Pediatrisk population

Seroxat ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom suicidalt beteende (självordsförsök och -tankar) 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, ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella suicidala symtom. Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Självord/självordstankar eller försämrat kliniskt tillstånd

Depression är förknippad med en ökad risk för självordstankar, självdestruktivitet och självord (självordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant remission har uppnåtts. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, bör patienten följas noggrant tills förbättring

sker. Klinisk erfarenhet visar att självmordsrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd, för vilka paroxetin förskrivs, kan också vara associerade med ökad risk för självmordsrelaterade händelser. Dessa tillstånd kan dessutom förekomma i samband med svår depressiv episod. Därför ska samma försiktighetsåtgärder vidtas vid behandling av patienter med andra psykiska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat självmordsrelaterade händelser eller patienter med påtagliga självmordstankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för självmordstankar eller självmordsförsök. Därför bör de observeras särskilt noggrant under behandlingen. En metaanalys baserad på placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiska störningar påvisade en ökad risk för självmordsbeteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år (se avsnitt 5.1).

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög självmordsrisk, ska följas noggrant i början av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) ska uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, självmordsbeteende/självmordstankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana symtom uppkommer.

Akatisi/psykomotorisk oro

Behandling med paroxetin har associerats med utveckling av akatisi. Akatisi karakteriseras av inre känsla av rastlöshet och psykomotorisk oro, som framkommer till exempel i form av oförmåga att sitta eller stå stilla, ofta i kombination med subjektiva obehag. Dessa symtom uppträder företrädesvis under de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Serotonergt syndrom/malignt neuroleptiskt syndrom

I sällsynta fall kan ett serotonergt syndrom eller symtom som liknar malignt neuroleptiskt syndrom uppstå i samband med behandling med paroxetin, särskilt vid kombinationer med andra serotonerga läkemedel och/eller neuroleptika. Eftersom dessa tillstånd kan vara potentiellt livshotande, ska behandling med paroxetin avslutas om sådana symtom uppträder (karaktäristiskt för tillståndet är uppkomst av flera olika symtom samtidigt såsom hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabbt fluktuerande vitaltecken, mentala förändringar såsom konfusion, irritabilitet, extrem ångest och associerad agitation som övergår i delirium och koma), och symptomatisk behandling till stöd för de vitala funktionerna ska påbörjas. Paroxetin ska inte användas i kombination med serotonin-prekursorer (såsom L-tryptofan, oxitriptan) på grund av risken för serotonergt syndrom. (se avsnitten 4.3 och 4.5).

Mani

Liksom alla antidepressiva läkemedel ska paroxetin användas med försiktighet hos patienter som har haft mani. Paroxetin ska avslutas hos patienter som går in i en manisk fas.

Njur-/leversvikt

Försiktighet rekommenderas hos patienter med svår njursvikt eller leversvikt (se avsnitt 4.2).

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med SSRI-preparat påverka blodsockerkontrollen. Doseringen av insulin och/eller orala blodsockersänkare kan behöva justeras. Dessutom har vissa studier gett antydningar om att samtidig användning av paroxetin och pravastatin kan vara förknippad med förhöjda blodsockernivåer (se avsnitt 4.5).

Epilepsi

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

Krampanfall

Den totala incidensen för krampanfall är mindre än 0,1 % hos patienter som behandlas med paroxetin.

Läkemedlet ska avslutas hos patienter som utvecklar krampanfall.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Den kliniska erfarenheten av samtidig användning av paroxetin och ECT är begränsad.

Glaukom

Liksom andra SSRI-preparat kan paroxetin orsaka pupillutvidgning. Därför bör paroxetin användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom eller som tidigare har haft glaukom.

Hjärtsjukdomar

Sedvanliga försiktighetsåtgärder ska iakttas hos patienter med hjärtsjukdomar.

Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats i sällsynta fall, övervägande bland äldre patienter. Försiktighet bör även iakttas hos patienter med ökad risk för hyponatremi, t ex på grund av annan samtidig medicinering eller levercirros. Hyponatremi upphör i allmänhet när paroxetin avslutas.

Blödning

Fall av hudblödningar såsom ekkymos och purpura har rapporterats i samband med SSRI-behandling. Även andra blödningsproblem, t ex gastrointestinal och gynekologisk blödning, har rapporterats. Äldre patienter kan ha ökad risk för icke-menstruationsrelaterade blödningar.

Selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8).

Försiktighet rekommenderas hos patienter som använder SSRI-preparat samtidigt med orala antikoagulanter, läkemedel med känd påverkan på trombocytfunktionen, eller andra läkemedel som kan medföra ökad blödningsrisk (t ex atypiska antipsykotika såsom klozapin, fentiaziner, flertalet tricykliska antidepressiva läkemedel, acetylsalicylsyra, NSAID, COX-2-hämmare) liksom hos patienter med anamnes på blödningsjukdomar eller tillstånd som kan medföra ökad blödningsrisk (se avsnitt 4.8).

Interaktioner med tamoxifen

Kraftig hämning av CYP2D6 orsakad av paroxetin kan leda till minskade koncentrationer av endoxifen, som är en av de viktigaste aktiva metaboliterna av tamoxifen. Därför ska paroxetin, alltid när det är möjligt, undvikas under tamoxifenbehandling (se avsnitt 4.5).

Symtom i samband med avslutning av behandling med paroxetin

Symtom vid avslutning av behandling är vanliga, särskilt om detta sker abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar förekom oönskade händelser i samband med att behandlingen avslutades hos 30 % av de patienter som behandlades med paroxetin jämfört med 20 % av de som erhöll placebo. Förekomst av abstinenssymtom vid avslutning innebär inte att läkemedlet är beroendeframkallande.

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

Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier, känsla av elektriska stötar och tinnitus), sömnstörningar (inklusive intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irritabilitet samt synstörningar har rapporterats. Vanligtvis är dessa symptom lindriga till medelsvåra men kan hos vissa patienter vara kraftiga. Symtomen uppträder vanligtvis under de första dygnet efter att behandlingen har avslutats, men dessa symptom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag har glömt en läkemedelsdos. I allmänhet är dessa symptom övergående och upphör vanligtvis inom två veckor, även om de hos vissa patienter kan vara långvariga (två–tre månader eller mer). Därför rekommenderas att paroxetin trappas ner gradvis under en period på flera veckor eller månader när behandlingen ska avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Sexuell dysfunktion

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

Natrium

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

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Serotonerga läkemedel

Liksom med andra SSRI-preparat kan även samtidig användning av paroxetin och serotonerga läkemedel leda till att uppkomst av 5-HT-associerade effekter (serotonergt syndrom: se avsnitt 4.4). Försiktighet rekommenderas och noggrannare klinisk uppföljning av patienten än normalt krävs när serotonerga läkemedel (såsom L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, metyltioninklorid (metylenblått), SSRI-läkemedel, litium, petidin, buprenorfin och johannesörtpreparat kombineras med paroxetin. Försiktighet bör också iaktas med fentanyl som används vid generell anestesi eller vid behandling av kronisk värk. Samtidig användning av paroxetin och MAO-hämmare är kontraindicerat på grund av risken för serotonin syndrom (se avsnitt 4.3).

Pimozid

Förhöjda nivåer av pimozid med ett medelvärde på 2,5 gånger har visats i en studie där en låg, engångsdos pimozid (2 mg) administrerades samtidigt med 60 mg paroxetin. Detta kan förklaras av den kända förmågan hos paroxetin att inhibera CYP2D6. På grund av ett smalt terapeutiskt index hos pimozid och då det är känt att pimozid kan förlänga QT-tiden, är samtidig användning av pimozid och paroxetin kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Läkemedelsmetaboliserande enzymer

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

När paroxetin ska användas samtidigt med läkemedel som utövar hämmande effekt på läkemedelsmetaboliserande enzymer, ska dosering inom det lägre dosintervallet övervägas.

Initial dosjustering bedöms inte vara nödvändig när paroxetin ges samtidigt med kända enzyminducerande läkemedel (t ex karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin) eller med fosamprenavir/ritonavir. All dosjustering av paroxetin (efter inledd eller avslutad behandling med enzyminducerande läkemedel) ska baseras på kliniskt svar (effekt och tolerabilitet).

Perifert verkande muskelavslappnande medel

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

Fosamprenavir/ritonavir

Samtidig tillförsel av fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg två gånger dagligen och paroxetin 20 mg dagligen hos friska försökspersoner under tio dagar minskade plasmanivåerna av paroxetin signifikant, med ungefär 55 %. Plasmakoncentrationerna av fosamprenavir/ritonavir under samtidig tillförsel av paroxetin motsvarade referensnivåerna i andra studier, vilket tyder på att paroxetin inte hade någon signifikant effekt på metabolismen av fosamprenavir/ritonavir. Det finns inga data tillgängliga beträffande effekter av samtidig användning av paroxetin och fosamprenavir/ritonavir under längre tid än 10 dagar.

Procyklidin

Daglig administrering av paroxetin ökar plasmanivåer av procyklidin signifikant. Om antikolinerga effekter uppträder ska dosen av procyklidin reduceras.

Antikonvulsiva medel: karbamazepin, fenytoin, natriumvalproat

Samtidig administrering förefaller inte ha någon effekt på den farmakokinetiska/dynamiska profilen hos patienter med epilepsi.

CYP2D6-hämmande effekt hos paroxetin

Liksom andra antidepressiva läkemedel, inklusive andra selektiva serotoninåterupptagshämmare, inhiberar paroxetin cytokrom P450-enzymet CYP2D6 i levern. Hämmning av CYP2D6 kan leda till ökad plasmakoncentration av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av detta enzym. Dessa inkluderar vissa tricykliska antidepressiva läkemedel (t ex klomipramin, nortriptylin och desipramin), fentiazin-neuroleptika (t ex perfenazin och tioridazin, se avsnitt 4.3), risperidon, atomoxetin, vissa typ 1c-antiarytmika (t ex propafenon och flekainid) samt metoprolol. Paroxetin rekommenderas inte i kombination med metoprolol när metoprolol används vid hjärtsvikt, på grund av snävt terapeutiskt index för metoprolol vid denna indikation.

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

Alkohol

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

Orala antikoagulanter

Det kan förekomma farmakodynamisk interaktion mellan paroxetin och orala antikoagulanter. Samtidig användning av paroxetin och orala antikoagulanter kan leda till en ökad antikoagulativ effekt och blödningsrisk. Därför ska paroxetin användas med försiktighet hos patienter som behandlas med orala antikoagulanter (se avsnitt 4.4).

Antiinflammatoriska läkemedel, acetylsalicylsyra och andra medel som påverkar trombocyternas funktion

Det kan förekomma farmakodynamisk interaktion mellan paroxetin och antiinflammatoriska läkemedel/acetylsalicylsyra. Samtidig användning av paroxetin och antiinflammatoriska läkemedel/acetylsalicylsyra kan leda till en ökad blödningsrisk (se avsnitt 4.4).

Försiktighet rekommenderas hos patienter som använder SSRI-preparat samtidigt med orala antikoagulanter, läkemedel med känd trombocypåverkan eller ökad blödningsrisk (t ex atypiska antipsykotika såsom klozapin, fentiaziner, flertalet tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, antiinflammatoriska läkemedel, COX-2-hämmare) liksom hos patienter som tidigare har haft blödningsjukdom eller tillstånd som kan medföra ökad blödningsrisk.

Pravastatin

En interaktion mellan paroxetin och pravastatin har setts i studier, som antyder att samadministrering av paroxetin och pravastatin kan leda till förhöjda blodglukosnivåer. Patienter med diabetes mellitus som får både paroxetin och pravastatin samtidigt kan behöva dosjustering av orala hypoglykemiska läkemedel och/eller insulin (se avsnitt 4.4).

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Några epidemiologiska studier antyder ökad risk för medfödda missbildningar, särskilt kardiovaskulära (t ex kammar- och förmaksseptumdefekter), i samband med användning av paroxetin under graviditetens första trimester. Den bakomliggande mekanismen är okänd. Enligt tillgängliga data är risken för att en mamma som använt paroxetin ska få ett barn med hjärtmissbildning mindre än 2/100, medan risken är 1/100 i normalpopulationen.

Paroxetin ska användas under graviditet enbart då användningen är absolut nödvändig. Den behandlande läkaren bör överväga andra alternativa behandlingar hos kvinnor som är gravida eller planerar graviditet. Abrupt avslutning av behandlingen ska undvikas under graviditet (se avsnitt 4.2).

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för selektiva serotoninåterupptagshämmare/serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare under den sista månaden före förlossningen (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Nyfödda ska observeras om modern använt paroxetin ända till slutskedet av graviditeten, särskilt under graviditetens tredje trimester.

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda barn efter att modern har använt paroxetin under graviditetens slutskede: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertonus, hypotonus, hyperreflexi, tremor, darrningar, irritabilitet, letargi, somnolens, ihållande gråt, och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero antingen på serotonerga effekter eller abstinenssymtom. I de flesta fallen debuterade dessa komplikationer omedelbart eller kort (< 24 timmar) efter förlossningen.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI under graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödda (PPHN). Den observerade risken var ungefär fem fall på 1 000 graviditeter. I befolkningen i genomsnitt är frekvensen 1–2 PPHN-fall på 1 000 graviditeter.

Djurstudier visade reproduktionstoxicitet, men studierna påvisade inte direkta skadeeffekter beträffande graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller barnets utveckling genast efter födseln (se avsnitt 5.3).

Amning

Paroxetin utsöndras i små mängder i bröstmjölk. I publicerade studier var serumkoncentrationerna hos ammande barn ej påvisbara (< 2 ng/ml) eller mycket låga (< 4 ng/ml). Några tecken på läkemedelspåverkan sågs inte hos dessa barn. Eftersom inga effekter förväntas kan amning övervägas.

Fertilitet

Data från djurstudier har visat att paroxetin kan påverka spermakvaliteten (se avsnitt 5.3). *In vitro*-data med humant material har visat att det kan finnas en påverkan på spermakvaliteten. Dock har fall från humanstudier med några SSRI-läkemedel visat att en påverkan på spermakvaliteten är reversibel. Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människor.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klinisk erfarenhet har visat att behandling med paroxetin inte försämrar kognitiva eller psykomotoriska funktioner. Liksom vid behandling med alla psykofarmaka bör patienten emellertid uppmanas att iaktta försiktighet vid bilkörning och hantering av maskiner.

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

4.8. Biverkningar

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

Blodet och lymfsystemet

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

mycket sällsynta: trombocytopeni

Immunsystemet

mycket sällsynta: allvarliga och potentiellt fatala allergiska reaktioner (inklusive anafylaktoida reaktioner och angioödem)

Endokrina systemet

mycket sällsynta: abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH-syndrom)

Metabolism och nutrition

vanliga: förhöjda kolesterolvärden, minskad aptit

mindre vanliga: förändrad glykemisk kontroll har rapporterats hos diabetespatienter (se avsnitt 4.4).

sällsynta: hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats företrädesvis hos äldre patienter och beror ibland på abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH).

Psykiska störningar

vanliga: somnolens, sömnlöshet, agitation, onormala drömmar (inklusive mardrömmar)

mindre vanliga: konfusion, hallucinationer

sällsynta: maniska reaktioner, ångest, depersonalisation, panikattacker, akatisi (se avsnitt 4.4).

ingen känd frekvens: självmordstankar, självdestruktivt beteende, aggression, bruxism.

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

Fall av aggression observerades efter godkännandet för försäljning.

Dessa symtom kan också bero på den bakomliggande sjukdomen.

Centrala och perifera nervsystemet

vanliga: yrsel, tremor, huvudvärk, försämrad koncentrationsförmåga

mindre vanliga: extrapyramidala störningar

sällsynta: krampanfall, rastlösa ben-syndrom (RLS)

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

Extrapyramidala störningar, inklusive orofacial dystoni har rapporterats, bland annat hos patienter med underliggande sjukdomar som orsakar rörelsestörningar eller patienter som använder neuroleptika.

Ögon

vanliga: dimsyn

mindre vanliga: mydriasis (se avsnitt 4.4)

mycket sällsynta: akut glaukom

Öron och balansorgan

ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat

mindre vanliga: sinustakykardi

sällsynta: bradykardi

Blodkärl

mindre vanliga: övergående blodtrycksförhöjning eller blodtryckssänkning, postural hypotension

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

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

vanliga: gäspningar

Mag-tarmkanalen

mycket vanliga: illamående

vanliga: förstoppning, diarré, kräkningar, muntorrhet

mycket sällsynta: gastrointestinal blödning

ingen känd frekvens: mikroskopisk kolit

Lever och gallvägar

sällsynta: förhöjning av leverenzymerna

mycket sällsynta: leversjukdomar (såsom hepatit, som ibland kan vara förenad med ikterus och/eller leversvikt)

Förhöjda leverenzymerna har rapporterats. Rapporter om leverpåverkan (såsom hepatit, ibland förenad med ikterus och/eller leversvikt) har efter lanseringen på marknaden också mottagits mycket sällan. Avslutning av paroxetin bör övervägas vid långvarig förhöjning av leverfunktionsvärdena.

Hud och subkutan vävnad

vanliga: svettningar

mindre vanliga: hudutslag, klåda

mycket sällsynta: allvarliga hudreaktioner (inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys), urtikaria, fotosensitivetsreaktioner

Njurar och urinvägar

mindre vanliga: urinretention, urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröst

mycket vanliga: sexuell funktionsstörning

sällsynta: hyperprolaktinemi, galaktorré, menstruationsstörningar (inklusive menorrhagi, metrorragi, amenorrhé, försenad eller oregelbunden menstruation).

mycket sällsynta: priapism

ingen känd frekvens: postpartumblödning*

*Denna biverkning har rapporterats i samband med läkemedel som hör till den terapeutiska klassen selektiva serotoninåterupptagshämmare/serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (se avsnitt 4.4. och 4.6).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

sällsynta: led- och muskelsmärta

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter som är 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI eller tricykliska antidepressiva läkemedel. Mekanismen för den ökade risken för benfrakturer är inte känd.

Allmänna symtom

vanliga: asteni, viktökning

mycket sällsynta: perifert ödem

Symtom vid avslutning av behandling med paroxetin

vanliga: yrsel, känselstörningar, sömnstörningar, ångest, huvudvärk

mindre vanliga: agitation, illamående, tremor, konfusion, svettningar, emotionell instabilitet, synstörningar, palpitation, diarré, irritabilitet.

Avslutning av paroxetin (särskilt när det sker abrupt) kan orsaka abstinenssymtom. Symtom som har rapporterats är: yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier, känsla av elektriska stötar och tinnitus), sömnstörningar (inklusive intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar.

I allmänhet är dessa symtom lindriga till måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas att behandlingen med paroxetin avslutas gradvis när behandlingen inte längre behövs (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar

Följande biverkningar observerades:

ökning av självmordsrelaterat beteende (inklusive självmordstankar och -försök), självskadebeteende och ökad fientlighet. Självmordstankar och -försök observerades huvudsakligen i studier hos unga med svår depressiv episod. Ökad fientlighet förekom särskilt hos barn med tvångssyndrom, särskilt hos barn under 12 år.

Andra biverkningar var minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (gråt och humörsvängningar), blödningsrelaterade biverkningar framför allt i hud och slemhinnor.

Biverkningar som har setts vid nedtrappning av paroxetindosen eller avslutning av paroxetinbehandlingen är: emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar, självskadebeteende, självmordstankar och -försök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt 4.4).

Se även avsnitt 5.1 för mer information om kliniska studier hos barn och ungdomar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9. Överdoser

Symtom och tecken

Tillgänglig information om överdosering påvisar en bred säkerhetsmarginal för paroxetin.

Enligt erfarenhet av överdosering är symtomen utöver de som nämns i avsnitt 4.8: feber och ofrivilliga muskelkontraktioner. Patienterna har i allmänhet tillfrisknat utan allvarliga bestående besvär även efter intag av engångsdoser av paroxetin på upp till 2 000 mg, då endast detta läkemedel har intagits. Medvetlöshet och EKG-förändringar har rapporterats i enstaka fall, i mycket sällsynta fall med fatal utgång. I dessa fall har paroxetin i allmänhet tagits tillsammans med andra psykofarmaka eller dessutom tillsammans med alkohol.

Behandling

Någon specifik antidot är inte känd.

Behandlingsanvisningarna vid överdosering är de samma som vid överdosering av andra antidepressiva läkemedel.

20–30 g medicinskt kol kan ges inom några timmar efter intaget av överdosen för att minska absorptionen av paroxetin. Symtomatisk behandling med frekvent kontroll av vitalfunktionerna och noggrann övervakning är indicerad. Patienten vårdas på det sätt som det kliniska tillståndet kräver.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Paroxetin är en effektiv och selektiv upptagshämmare av 5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin). Dess antidepressiva verkan och effekt vid behandling av tvångssyndrom, social fobi, generaliserat ångestsyndrom, posttraumatiskt stressyndrom och panikångest anses grunda sig på dess specifika förmåga att hämma 5-HT-upptag i cerebrala neuron.

Paroxetin är inte kemiskt besläktat med tricykliska, tetracykliska eller övriga tillgängliga antidepressiva läkemedel.

Paroxetin har låg affinitet till kolinerga muskarinreceptorer och i djurstudier har endast svaga antikolinerga egenskaper konstaterats.

In vitro-studier har visat att paroxetin tack vare sin selektiva effekt (till skillnad från tricykliska antidepressiva läkemedel) har låg affinitet till alfa₁, alfa₂ och beta-adrenerga receptorer, dopaminreceptorer (D2), 5-HT₁-lika, 5-HT₂ samt histamin (H1) receptorer. Denna avsaknad av interaktion med postsynaptiska receptorer som observerats i *in vitro*-studier bekräftas av *in vivo*-studier som demonstrerar avsaknad av CNS-dämpande och hypotensiva egenskaper hos paroxetin.

Farmakodynamisk effekt

Paroxetin nedsätter inte psykomotoriska funktioner och förstärker inte dämpande effekter av etanol.

I likhet med andra selektiva 5-HT-upptagshämmare ger paroxetin upphov till symtom på överdriven 5-HT-receptorstimulering vid administrering till försöksdjur som förbehandlats med MAO-hämmare eller tryptofan.

Studier av beteende och EEG-undersökningar visar att paroxetin har en svagt aktiverande effekt vid doser som vanligen överstiger de som krävs för att hämma 5-HT-upptag. De aktiverande egenskaperna är inte av amfetaminliknande natur.

Djurstudier visar att hjärtat och blodomloppet tolererar paroxetin väl.

Paroxetin ger inga kliniskt signifikanta förändringar av blodtryck, hjärtfrekvens eller EKG hos friska personer.

Studier visar att paroxetin, till skillnad från antidepressiva läkemedel som hämmar upptag av noradrenalin, har en avsevärt mindre tendens att inhibera den blodtryckssänkande effekten av guanetidin.

Vid behandling av depressionstillstånd är effekten hos paroxetin jämförbar med sedvanliga antidepressiva läkemedel.

Det finns också visst evidens för att paroxetin kan ha terapeutisk nytta hos patienter som inte svarat på sedvanlig behandling.

Dosintag på morgonen av paroxetin försämrar inte sömnkvaliteten eller -durationen. Tvärtom kan patienterna sova bättre behandlingen med paroxetin börjar ge effekt.

Analys beträffande självmordsbeteende hos vuxna

En paroxetinspecifik analys av placebokontrollerade prövningar på vuxna med psykiatriska störningar visade en högre frekvens av självmordsbeteende hos unga vuxna (18–24 år) som behandlats med

paroxetin jämfört med de patienter som fick placebo (2,19 % vs 0,92 %). I de äldre åldersgrupperna sågs ingen sådan ökning. Hos vuxna med svår depressiv episod (alla åldrar) fanns en ökad frekvens av självmordsbeteende hos patienter som behandlats med paroxetin jämfört med de patienter som fick placebo (0,32 % vs 0,05 %), och alla händelser var självmordsförsök. I paroxetingruppen fanns emellertid majoriteten av dessa försök (8 av 11) hos unga vuxna (se avsnitt 4.4).

Dos-responsförhållande

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

Effekt vid långtidsbehandling

Långtidseffekten av paroxetin vid behandling av depression har visats i en 52 veckor lång studie med underhållsbehandling, där målet var att förhindra återfall av depression: 12 % av de patienter som behandlades med paroxetin (20–40 mg/dygn) fick återfall av depression, medan motsvarande siffra var 28 % i den grupp som fick placebo.

Långtidseffekten av paroxetin vid obsessiv-kompulsiv sjukdom har utvärderats i tre 24 veckor långa studier med underhållsbehandling, där målet var att förhindra återfall av depression. I en av studierna påvisades en signifikant skillnad beträffande andelen patienter med återfall mellan paroxetin (38 %) jämfört med placebo (59 %).

Långtidseffekt av paroxetin vid paniksyndrom har visats i en 24 veckor lång studie, där syftet var att förhindra återfall: 5 % av de patienter som behandlades med paroxetin (10–40 mg/dygn) fick återfall, jämfört med 30 % av dem som fick placebo. Detta fick stöd i en 36 veckor lång studie med underhållsbehandling.

Långtidseffekten av paroxetin vid behandling av social fobi, generaliserat ångestsyndrom och posttraumatiskt stressyndrom har inte påvisats tillräckligt bra.

Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar

I kortvariga (högst 10–12 veckor) kliniska studier hos barn och ungdomar rapporterades följande misstänkta biverkningar hos minst 2 % av patienterna som behandlades med paroxetin och med minst dubbelt så hög frekvens som i placebogrupperna: ökning av självmordsbeteende (inklusive självmordsförsök och -tankar), självskadebeteende och fiendlighet. Självmordstankar och -försök observerades huvudsakligen i studier bland unga med svår depressiv episod. Ökad fiendlighet förekom särskilt hos barn med tvångssyndrom, särskilt hos barn under 12 år. Ytterligare biverkningar som förekom oftare i paroxetingruppen än i placebogrupperna var: minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar).

I studier där gradvis nedtrappning av läkemedelsbehandlingen användes, rapporterades följande symtom under nedtrappningsfasen eller vid avslutande av paroxetin hos minst 2 % av patienterna och med minst dubbelt så hög frekvens jämfört med placebo: emotionell labilitet (inklusive gråt, humörsvängningar, självskadebeteende, självmordstankar och -försök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt 4.4).

I fem parallellgruppstudier med en behandlingstid från åtta veckor upp till åtta månader, har blödningsrelaterade biverkningar, framför allt i hud och slemhinnor, observerats. Hos patienter som fått paroxetin var frekvensen 1,74 % och hos patienter som fått placebo 0,74 %.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Paroxetin absorberas väl efter oral tillförsel och genomgår första-passagemetabolism. Beroende på första-passagemetabolismen blir mängden av systemiskt tillgängligt paroxetin mindre än den som absorberas i mag-tarmkanalen. Partiell mättnad av första-passageeffekten och reduktion av plasmaclearance uppkommer när organismen exponeras för högre doser eller multipla doser. Detta

medför oproportionerliga ökningarna i plasmakoncentrationerna av paroxetin, vilket innebär att farmakokinetiska parametrar ej är konstanta och att kinetiken blir icke-linjär. Avvikelserna från linjäriteten är i allmänhet liten och begränsad till de patienter hos vilka låga doser medför låga plasmanivåer.

Systemiska steady state-nivåer uppnås 7–14 dygn efter behandlingens inledande, med sedvanliga tabletter eller tabletter med kontrollerad frisättning, och de farmakokinetiska parametrarna verkar inte förändras vid långvarig behandling.

Distribution

Paroxetin har en omfattande vävnadsdistribution och farmakokinetiska beräkningar indikerar att endast 1 % av kroppsinnehållet återfinns i plasma.

Proteinbindningsgraden för paroxetin i plasma är omkring 95 % vid terapeutiska koncentrationer.

Korrelation har inte påvisats mellan plasmakoncentrationen av paroxetin och kliniska symtom (biverkningar och klinisk effekt).

Biotransformation

Huvudmetaboliterna av paroxetin utgörs av polära och konjugerade oxidations- och metyleringsprodukter, som utsöndras snabbt. Utifrån deras relativa avsaknad av farmakologisk aktivitet är det osannolikt att dessa bidrar till de terapeutiska effekterna av paroxetin.

Metaboliseringen äventyrar inte den selektiva hämmande effekten hos paroxetin på återupptag av serotonin.

Eliminering

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

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

Eliminationshalveringstiden varierar, men är i allmänhet omkring ett dygn.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter och patienter med störning i njur- eller leverfunktionen

Förhöjda plasmakoncentrationer har observerats hos äldre och hos patienter med svår funktionsnedsättning i njurarna eller levern, men koncentrationerna ligger dock inom samma gränser som hos friska vuxna.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier har genomförts hos rhesusapor och albinoråttor och hos båda är metabolismen likartad med den som beskrivits hos människa.

Som kan förväntas med lipofila aminer, inklusive tricykliska antidepressiva, noterades fosfolipidos hos råttor. Fosfolipidos noterades inte hos primater i studier upp till ett år vid doser som var sex gånger högre än rekommenderat kliniskt dosområde.

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

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

Toxicitetsstudier gällande reproduktion på råttor har visat att paroxetin påverkar manlig och kvinnlig fertilitet genom att minska fertilitetsindexet och dräktighetsfrekvensen. Man såg även ökad fosterdödlighet och försenad benbildning hos råttor. De senare effekterna är troligtvis relaterade till

maternal toxicitet och anses inte var en direkt effekt på fostret/avkomman.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfatdihydrat (E341)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Polysorbat 80 (E433)

Titandioxid (E171)

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

3 år.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen (ljuskänsligt).

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Barnsäker tryckförpackning bestående av ogenomskinlig polyvinylklorid (PVC) och aluminiumfolie laminerat med papper på baksidan. Burk av polypropen med lock av polyeten kan också användas. Förpackningsstorlekar: 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1 individuellt förpackade, 56, 60, 98, 100, 250 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10814

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

godkännande för försäljning beviljat: 11.11.1992
senaste förnyelse av försäljningstillståndet 27.9.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.10.2021