

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paroxetin Aristo 30 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg paroxetin (som paroxetinhydrokloridhemihydrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt: Laktos 14,25 mg/filmdragerad tablett (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

30 mg: Blå, filmdragerade, kapselformade, bikonvexa tabletter med 'F' inpräglad på ena sidan och '12' på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av

- egentlig depression
- tvångssyndrom (OCD)
- paniksyndrom med och utan agorafobi
- social fobi
- generaliserade ångesttillstånd
- posttraumatiskt stressyndrom

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

För doser som inte är möjliga med denna styrka finns andra produkter tillgängliga som innehåller paroxetin.

Egentlig depression

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

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

10 mg, alltefter behandlingssvar.

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

Tvångssyndrom (OCD)

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

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

Paniksyndrom

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

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

Social fobi

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

Generaliserade ångesttillstånd

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

Posttraumatiskt stressyndrom

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

Generell information

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin

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

Särskilda patientgrupper

- **Äldre**

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

Pediatrisk population

- **Barn och ungdomar (7-17 år)**

Paroxetin bör inte användas för behandling av barn och ungdomar eftersom kontrollerade kliniska prövningar har visat att paroxetin är associerat med en ökad risk för självmordsbeteende och fientligt beteende. Det finns inte heller i dessa prövningar något som pekar på tillräcklig effekt (se avsnitt 4.4 och 4.8).

- **Barn under 7 år**

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

- **Patienter med nedsatt njur-/leverfunktion**

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

Administreringssätt

Det rekommenderas att paroxetin tas en gång om dagen i samband med morgonmålet. Den filmdragerade 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 är kontraindicerat i kombination med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Under exceptionella omständigheter kan linezolid (ett antibiotikum som är en reversibel icke-selektiv MAO-hämmare) ges i kombination med paroxetin, förutsatt att det finns möjlighet till noggrann observation 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; ett preoperativt färgämne som är en reversibel icke-selektiv MAO-hämmare)).

Det måste gå minst en vecka från utsättning av paroxetin till behandlingsstart med en MAO-hämmare.

- Paroxetin ska inte användas i kombination med tioridazin, eftersom paroxetin, i likhet med andra läkemedel som hämmar leverenzymet CYP450 2D6, kan medverka till förhöjda plasmanivåer av tioridazin (se avsnitt 4.5). Administrering av enbart tioridazin kan leda till förlängda QTc-intervall med associerad allvarlig ventrikulär arytmi, som t.ex. torsades de pointes och plötslig död.
- Paroxetin ska inte användas i kombination med pimozid (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med paroxetin måste inledas försiktigt två veckor efter avslutad behandling med en irreversibel MAO-hämmare eller 24 timmar efter avslutad behandling med en reversibel MAO-hämmare. Dosen paroxetin skall ökas gradvis, tills en optimal respons uppnås (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Pediatrisk population

Paroxetin skall inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år.

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

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

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerad med en ökad risk för suicidtankar, självskaador och suicid (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant tills dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

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

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidrelaterade händelser eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas, har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen.

En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar, påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år (se även avsnitt 5.1).

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och efter dosförändringar.

Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra ovanliga beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

Det finns samband mellan användning av paroxetin och utveckling av akatisi, som karaktäriseras av en inre känsla av rastlöshet och psykomotorisk agitation, t.ex. oförmåga att sitta eller stå stilla vanligtvis associerat till subjektiv stress. Detta inträffar oftast under första behandlingsveckorna. Hos patienter med dessa symtom kan det vara skadligt att öka dosen.

Serotonergt syndrom/malignt neuroleptiskt syndrom

I sällsynta fall kan ett serotonergt syndrom eller symtom som liknar malignt neuroleptiskt syndrom uppstå i samband med behandling med paroxetin, särskilt vid kombinationer med andra serotonerga läkemedel och/eller neuroleptika. Då dessa tillstånd kan vara potentiellt livshotande ska behandling med paroxetin avbrytas om sådana symtom uppträder (karaktäriserade av kombinerade symtom såsom hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabbt fluktuerande vitaltecken, mentala förändringar såsom konfusion, irritabilitet, extrem agitation som övergår i delirium och koma) och stödjande symptomatisk behandling bör initieras. Paroxetin ska inte användas i kombination med serotonin-prekursorer (såsom L-tryptofan, oxitriptan) på grund av risken för serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3 och 4.5). Samtidig administrering av buprenorfin med serotonerga läkemedel, t.ex. Paroxetin Aristo, kan resultera i serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med buprenorfin är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och dosökning. Symtom på serotonergt syndrom kan inkludera förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom. Om serotonergt syndrom misstänks, ska en dosreduktion eller utsättande av behandlingen

överbägas beroende på hur allvarliga symtomen är.

Sexuell dysfunktion

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

Mani

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

Nedsatt njur-/leverfunktion

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

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med SSRI-preparat påverka blodsockerkontrollen. Dosering av insulin och/eller orala blodsockersänkare kan behöva justeras. Det finns dessutom studier som antyder att en ökning av glukosnivån i blodet kan uppträda när paroxetin och pravastatin administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Epilepsi

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

Krampanfall

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

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

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

Glaukom

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

Hjärtsjukdomar

Vanliga försiktighetsåtgärder skall vidtas för patienter med hjärtsjukdomar.

Hyponatremi

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

Hemorragi

Fall av hudblödningar såsom ekkymos och purpura har rapporterats i samband med SSRI. Andra blödningsproblem t.ex. gastrointestinal och gynekologisk blödning har rapporterats (se avsnitt 4.8). Äldre patienter kan löpa ökad risk för icke-menstruationsrelaterade blödningar.

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

Försiktighet rekommenderas hos patienter som använder SSRI-preparat samtidigt med orala antikoagulantia, läkemedel med känd påverkan på trombocytfunktion eller andra läkemedel som kan

medföra ökad blödningsrisk (t. ex. atypiska antipsykotika såsom klozapin, fentiaziner, flertalet tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, NSAID, COX-2-hämmare) liksom hos patienter med anamnes på blödningsjukdomar eller tillstånd som kan medföra ökad blödningsrisk.

Interaktioner med tamoxifen

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

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin

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

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

Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier, känsla av elektriska stötar och tinnitus), sömnstörningar (inklusive intensiva drömmar), agitation eller oro, illamående, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irritabilitet samt synstörningar har rapporterats. Vanligtvis är dessa symtom milda till måttliga, men kan hos vissa patienter vara svåra till sin intensitet. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos.

I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara förlängda (2-3 månader eller mer). När behandlingen avslutas är det därför tillrådligt att paroxetin minskas gradvis under en period av flera veckor eller månader, beroende på patientens behov (se "Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin", avsnitt 4.2).

Paroxetin Aristo filmdragerade tabletter innehåller laktos

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

Paroxetin Aristo filmdragerade tabletter innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Serotonerga läkemedel

Liksom med andra SSRI-preparat kan samtidig användning av serotonerga läkemedel leda till att 5-HT-associerade effekter uppträder (serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd: se avsnitt 4.4).

Försiktighet rekommenderas och noggrann klinisk uppföljning krävs när serotonerga läkemedel (såsom L-tryptofan, triptaner, tramadol, buprenorfin, linezolid, metyltioninklorid (metylenblått), SSRI, litium, petidin och preparat innehållande johannesört (*Hypericum Perforatum*) kombineras med paroxetin. Försiktighet bör också iaktas med fentanyl vid generell anestesi eller vid behandling av kronisk värk. Samtidig användning av paroxetin och MAO-hämmare är kontraindicerad på grund av risken för serotonerga symtom (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 av paroxetin att inhibera CYP2D6. På grund av ett smalt terapeutiskt index hos pimozid och då det är känt att pimozid kan förlänga QT-intervall, är samtidig användning av pimozid och paroxetin kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pravastatin

En interaktion mellan paroxetin och pravastatin har observerats i studier, vilket antyder att administrering av paroxetin tillsammans med pravastatin kan leda till en ökning av glukosnivån i blodet. För patienter som har diabetes mellitus och som får både paroxetin och pravastatin, kan doseringen av orala hypoglykemiska substanser och/eller insulin behöva justeras (se avsnitt 4.4).

Läkemedelsmetaboliserande enzymer

Metabolismen och farmakokinetiken hos paroxetin kan påverkas genom induktion eller hämning 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 enzyminducerare) ska baseras på klinisk effekt (tolerabilitet och effekt).

Neuromuskulära blockerare

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

Fosamprenavir/ritonavir:

Samtidig administrering av fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 gånger dagligen och paroxetin 20 mg dagligen hos friska försökspersoner under 10 dagar minskade plasmanivåerna av paroxetin signifikant, med ungefär 55 %. Plasmakoncentrationerna av fosamprenavir/ritonavir under samtidig administrering av paroxetin motsvarade referensnivåer 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 plasmanivåerna för procyklidin signifikant. Om antikolinerga effekter uppträder ska procyklidindosen sänkas.

Antikonvulsiva

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

CYP2D6-hämmande potential hos paroxetin

Liksom andra antidepressiva, inklusive andra SSRI-preparat, inhiberar paroxetin cytokrom P450-enzymet CYP2D6 i levern. Hämning av CYP2D6 kan leda till ökade plasmakoncentrationer 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 hjärtinsufficiens, 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 SSRI-preparat. Eftersom en minskad effekt av tamoxifen inte kan uteslutas, ska samtidig behandling med potenta CYP2D6-hämmare (inklusive paroxetin) om möjligt undvikas (se avsnitt 4.4).

Alkohol

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

Orala antikoagulantia

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

NSAID-preparat, acetylsalicylsyra och andra medel med trombocythämmande effekt

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

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

snart (< 24 timmar) efter partus.

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

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

Amning

Paroxetin utsöndras i små mängder i bröstmjölken. I publicerade studier var serumkoncentrationer hos ammande barn inte påvisbara (<2 ng/ml) eller mycket låga (<4 ng/ml) och 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 kvaliteten på sperma (se avsnitt 5.3). In vitro data med humanmaterial har visat att det kan finnas en påverkan på spermakvaliteten. Dock har fall från humanstudier med några SSRI preparat (paroxetin inkluderat) visat att en påverkan på spermakvaliteten är reversibel.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klinisk erfarenhet visar att det inte finns något samband mellan behandling med paroxetin och försämrad kognitiv eller psykomotorisk funktion. Liksom med alla psykofarmaka bör patienten emellertid göras uppmärksam angående sin förmåga att köra bil och hantera maskiner.

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

4.8 Biverkningar

Vissa av de biverkningar som räknas upp nedan kan avta i intensitet och frekvens under fortsatt behandling och leder i allmänhet inte till avbrytande av behandling. Biverkningarna är klassificerade utifrån organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

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)

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Onormal blödning, framför allt i hud och slemhinnor (inklusive ekkymos och gynekologisk blödning), leukopeni
	Mycket sällsynta	Trombocytopeni

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Svåra och eventuellt dödliga allergiska reaktioner (inklusive anafylaktoida reaktioner och, angiödem)
Endokrina systemet	Mycket sällsynta	Syndrom av inadekvat ADH-insöndring (SIADH)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Förhöjda kolesterolvärden, minskad aptit
	Mindre vanliga	Förändrad glykemisk kontroll har rapporterats hos patienter med diabetes (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Hyponatremi ³
Psykiska störningar	Vanliga	Somnolens, sömnlöshet, agitation, onormala drömmar (inklusive mardrömmar)
	Mindre vanliga	Förvirring, hallucinationer
	Sällsynta	Maniska reaktioner, ångest, depersonalisation, panikattacker, akatisi (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Suicidtankar och suicidalt beteende ¹ , aggression ² , bruxism
Dessa symtom kan också bero på den bakomliggande sjukdomen.		
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, tremor, huvudvärk, försämrad koncentrationsförmåga, försämrad koncentrationsförmåga
	Mindre vanliga	Extrapyramidala störningar
	Sällsynta	Kramper, restless legs (RLS)
	Mycket sällsynta	Serotonergt syndrom (symtom som agitation, förvirring, diafores, hallucinationer, hyperreflexi, myoklonus, skakningar, takykardi och tremor)
Det finns rapporter om extrapyramidal störning med orofacial dystoni bland annat hos patienter med underliggande rörelsesjukdomar eller under användning av 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
Blodkärll	Mindre vanliga	Övergående förhöjt eller sänkt blodtryck, postural hypotension ⁴
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Gäspningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Förstoppning, diarré, kräkningar, muntorrhet
	Mycket sällsynta	Gastrointestinal blödning
	Ingen känd frekvens	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	Sällsynta	Förhöjning av leverenzymmer
	Mycket sällsynta	Leverpåverkan (såsom hepatit, ibland förenad med ikterus och/eller leversvikt). Förhöjda leverenzymvärden har rapporterats
Avbrytande av paroxetinbehandling bör övervägas vid kvarstående förhöjning av leverfunktionsvärden.		
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Svettning

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
	Mindre vanliga	Hudutslag, klåda
	Mycket sällsynta	Allvarliga hudbiverkningar (inkluderande erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys), urtikaria, fotosensitivetsreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Artralgi, myalgi
Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen är okänd.		
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Urinretention, urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket vanliga	Sexuell dysfunktion
	Sällsynta	Hyperprolaktinemi/galaktorré, menstruationsstörningar (inklusive menorrhagi, metrorragi, amenorré, försenad menstruation och oregelbunden menstruation)
	Mycket sällsynta	Priapism
	Ingen känd frekvens	Postpartumblödning ⁵
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni, viktuppgång
	Mycket sällsynta	Perifert ödem

¹ Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med paroxetin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

² Fall av aggressivitet observerades efter marknadsföringen.

³ Hyponatremi har rapporterats företrädesvis hos äldre patienter och beror ibland på inadekvat ADH-insöndring (SIADH).

⁴ Övergående blodtryckssänkning eller blodtrycksökning har rapporterats efter behandling med paroxetin, vanligtvis hos patienter med känd hypertoni eller ångest.

⁵ Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin

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

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

Avbrytande av paroxetin (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier, känsla av elektriska stötar och tinnitus), sömnstörningar (inklusive intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar har rapporterats.

I allmänhet är dessa symtom milda till måttliga och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de

dock vara svåra och/eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandling med paroxetin ska avslutas (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar

Följande biverkningar observerades:

Ökning av suicidrelaterat beteende (inklusive suicidförsök och suicidtankar), självskadande beteende och fientlighet. Suicidtankar och suicidförsök observerades huvudsakligen i studier hos ungdomar med egentlig depression. Ökad fientlighet uppträdde särskilt hos barn med tvångssyndrom, särskilt hos barn under 12 år.

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

Biverkningar som har setts vid utsättande/nedtrappning av paroxetin är: emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar, självskadande beteende, suicidtankar och suicidförsök), 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:

Läkemedelsve

rket Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom och tecken

Det finns en påtagligt bred säkerhetsmarginal från tillgänglig information om överdosering av paroxetin. Erfarenheten för överdosering av paroxetin visar att, förutom biverkningarna som anges under avsnitt 4.8, finns rapporter om feber och ofrivilliga muskelsammandragningar. Patienter har i allmänhet tillfrisknat utan allvarligare sviter även vid enstaka doser på upp till 2000 mg. Koma och EKG-förändringar har rapporterats i enstaka fall och i mycket sällsynta fall med dödlig utgång, men då i allmänt när paroxetin tagits i samband med andra psykofarmaka, med eller utan alkohol.

Behandling

Det finns inget känt motgift.

Behandlingen bör ske enligt allmänna principer vid överdosering av antidepressiva medel.

Administrering av 20-30 gram aktivt kol kan övervägas om möjligt inom ett par timmar efter intag av överdos, för att minska absorptionen av paroxetin. Understödjande vård med frekvent kontroll av vitalfunktioner och noggrann övervakning är indicerad. Omhändertagandet av patienten skall ske utifrån kliniskt behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Paroxetin har låg affinitet till muskarinerga acetylkolinreceptorer och djurstudier har indikerat endast svaga antikolinerga egenskaper.

I överensstämmelse med denna selektiva verkan har *in vitro*-studier indikerat att paroxetin, till skillnad mot tricykliska antidepressiva, har låg affinitet till alfa 1, alfa 2 och beta-adrenerga receptorer, dopamin (D2), 5-HT₁-lika, 5-HT₂- och histamin (H₁) -receptorer. Denna avsaknad av interaktion med postsynaptiska receptorer *in vitro* bekräftas av *in vivo*-studier som demonstrerar avsaknad av CNS- dämpande och hypotensiva egenskaper.

Farmakodynamisk effekt

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

I likhet med andra selektiva 5-HT-upptagshämmare ger paroxetin upphov till symtom på excessiv 5-HT- receptorstimulering vid administration till försöksdjur som förbehandlats med monoaminoxidas (MAO)- hämmare eller tryptofan.

Studier av beteende och EEG indikerar att paroxetin har en svagt aktiverande effekt vid doser som vanligen överstiger de som krävs för inhibition av 5-HT-upptag. De aktiverande egenskaperna är inte av "amfetaminliknande" natur. Djurstudier indikerar att paroxetin tolereras väl med avseende på kardiovaskulära effekter. Paroxetin ger inga kliniskt signifikanta förändringar av blodtryck, hjärtfrekvens eller EKG hos friska personer.

Studier indikerar att paroxetin, till skillnad mot antidepressiva som hämmar upptag av noradrenalin, har en avsevärt mindre tendens att inhibera den blodtryckssänkande effekten av guanetidin. Vid behandling av depressionstillstånd uppvisar paroxetin effekt som är jämförbar med standardantidepressiva.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Analys av självmordsrisk hos vuxna

En paroxetinspecifik analys av placebokontrollerade studier på vuxna med psykisk sjukdom påvisade en högre frekvens av självmordsbeteende hos unga paroxetinbehandlade vuxna (18 – 24 år) jämfört med placebo (2,19 % mot 0,92 %). I den äldre åldersgruppen observerades ingen sådan ökning. Hos vuxna med egentlig depression (alla åldrar) var frekvensen av självmordsbeteende förhöjd för paroxetinbehandlade patienter jämfört med placebo (0,32 % mot 0,05 %); alla fallen var självmordsförsök. Merparten av dessa självmordsförsök i paroxetingruppen (8 av 11) utfördes dock av unga vuxna (se även avsnitt 4.4).

Dos-responsförhållande

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

Effekt vid långtidsanvändning

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

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

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

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

Pediatrik population

Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar

I korttids- (upp till 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 placebogruppen: ökning av suicidrelaterat beteende (inklusive suicidförsök och suicidtankar), självskadande beteende och fientlighet. Suicidtankar och suicidförsök observerades huvudsakligen i studier hos ungdomar med egentlig depression. Ökad fientlighet uppträdde särskilt hos barn med tvångssyndrom, särskilt hos barn under 12 år. Ytterligare händelser som förekom oftare i paroxetin- än i placebogruppen var: minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar).

I studier där en nedtrappningsregim användes, rapporterades följande symtom under nedtrappningsfas 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, självskada, suicidtankar och suicidförsök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt 4.4).

I fem parallellgruppstudier med en behandlingstid på 8 veckor upp till 8 månader, har blödningsrelaterade biverkningar, framför allt i hud och slemhinnor, observerats hos paroxetin-behandlade patienter med en frekvens av 1,74 % jämfört med 0,74 % hos placebobebehandlade patienter.

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 förekommer vid högre singeldoser eller vid multipla doser. Detta medför oproportionerliga ökningar av plasmakoncentrationer av paroxetin, vilket innebär att farmakokinetiska parametrar ej är konstanta och att kinetiken blir icke-linjär. Icke-linjäriteten är dock i allmänhet liten och begränsad till de individer som erhåller låga plasmanivåer vid låga doser.

Systemiska steady state-nivåer uppnås 7 till 14 dygn efter behandlingens inledande, (med standard tablettberedning liksom med controlled release-tablett) och farmakokinetiska parametrar förefaller inte förändras vid behandling under längre tid.

Distribution

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

Proteinbindningsgraden är omkring 95 % vid terapeutiska koncentrationer.

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

Metabolism

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

Metabolisering påverkar inte den selektiva verkan som paroxetin utövar på neuronalt 5-HT-

upptag. Eliminering

Generellt utsöndras i urinen mindre än 2 % av tillförd dos av paroxetin i oförändrat form och omkring 64

% som metaboliter. Omkring 36 % av dosen utsöndras med faeces, sannolikt via gallan, där paroxetin i oförändrad form representerar mindre än 1 % av dosen. Således utsöndras paroxetin nästan uteslutande genom metabolism.

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

Eliminationshalveringstiden är variabel men i allmänhet omkring ett dygn.

Särskilda patientgrupper

Äldre samt patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Reproduktionstoxikologiska studier hos råttor har visat att paroxetin påverkar fertilitet hos hanar och honor genom att minska fertilitetsindex och dräktighetsfrekvens. Hos råttor observerades ökad fostermortalitet och fördröjd mineralisering av benvävnad. Den senare effekten var troligen relaterad till maternell toxicitet och anses inte utgöra direkt effekt på foster eller nyfödd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kalciumvätefosfatdihydrat

Kalciumvätefosfat

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

(potatisstärkelse) Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Titandioxid (E171)

Hypromellos

(E464) Makrogol

400 Indigokarmin

(E132) Polysorbat

80 (E433)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Paroxetin Aristo filmdragerade tabletter finns i blisterförpackningar av

PVC/PE/PVDC/aluminium. Förpackningsstorlek:

100 filmdragerade 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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57901

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-26