

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paroxetin Hexal 10 mg filmdragerade tabletter
Paroxetin Hexal 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Paroxetin Hexal 10 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg paroxetin (som hydroklorid)

Paroxetin Hexal 20 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg paroxetin (som hydroklorid)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Paroxetin Hexal 10 mg filmdragerade tabletter:
En vit eller nästan vit, rund tablett, märkt med PX 10.

Paroxetin Hexal 20 mg filmdragerade tabletter:
En vit, rund, tablett delbar i två delar med brytskåra, märkt med PX 20. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Depression

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

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

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

Tvångssyndrom

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

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

Paniksyndrom

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

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

Social fobi

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

Generaliserade ångesttillstånd

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

Posttraumatiskt stressyndrom

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

Allmän information

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin

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

Speciella patientgrupper

- **Äldre**

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

- **Barn och ungdomar (7–17 år)**

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

- **Barn under 7 år**

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

- **Nedsatt njur- eller leverfunktion**

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

Behandling med paroxetin kan påbörjas:

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Pediatrik population

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

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

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

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

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

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

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

Serotonergt syndrom/malignt neuroleptiskt syndrom

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

Sexuell dysfunktion

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

Mani

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

Nedsatt njur-/leverfunktion

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

Diabetes

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

Epilepsi

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

Krampanfall

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

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

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

Glaukom

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

Hjärtsjukdomar

Sedvanliga försiktighetsåtgärder ska iakttas hos 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. vid samtidig användning av andra läkemedel eller cirros. Hyponatremi upphör i allmänhet efter utsättande av paroxetin.

Blödning

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

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

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

Interaktion med tamoxifen

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

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin

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

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

Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier, känsla av elektriska stötar och tinnitus), sömnstörningar (inklusive intensiva drömmar), agitation eller oro, illamående, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irritabilitet samt synstörningar har rapporterats. Vanligtvis är dessa symtom milda till moderata men kan hos vissa patienter vara svåra till sin intensitet. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara förlängda (2–3 månader eller mer). Det är därför tillrådligt att paroxetin trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt 4.2).

Paroxetin Hexal innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Serotonerga läkemedel

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

Pimozid

I en singeldosstudie med pimozid i låg dos (2 mg) har man påvisat att halten av pimozid i snitt kan öka 2,5-faldigt vid samtidig administrering av paroxetin (60 mg). Detta kan förklaras av att paroxetin har en hämmande inverkan på CYP2D6. På grund av smalt terapeutiskt index för pimozid och dess förmåga att förlänga QT-intervall, är samtidig användning av pimozid och paroxetin 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 ska ges samtidigt med läkemedel som inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer (t.ex. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin eller fosamprenavir/ritonavir). All dosjustering af paroxetin (efter inledd eller avslutad behandling med enzyminducerare) ska baseras på klinisk effekt (tolerabilitet och klinisk effekt).

Neuromuskulära blockerare

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

Fosamprenavir/ritonavir

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

Procyklidin

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

Antikonvulsiva

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

Paroxetins potential att hämma CYP2D6

Såsom fallet är för andra antidepressiva läkemedel, inklusive SSRI-läkemedel, hämmar paroxetin det P450-cytokromala leverenzymet CYP2D6. Hämning av CYP2D6 kan leda till ökade halter i plasma av

samtidigt administrerade läkemedel som omsätts av detta enzym. Bland dessa läkemedel finns vissa tricykliska antidepressiva medel (t.ex. klomipramin, nortriptylin och desipramin), fentiazinneuroleptika (t.ex. perfenazin och tioridazin, se avsnitt 4.3), risperidon, atomoxetin, vissa antiarytmika av typ 1c (t.ex. propafenon och flekainid) samt metoprolol. Paroxetin rekommenderas inte tillsammans med metoprolol för patienter med hjärtsvikt på grund av det smala terapeutiska indexet som metoprolol uppvisar i denna indikation.

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

Alkohol

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

Orala antikoagulantia

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

NSAID-preparat, acetylsalicylsyra och andra medel med trombocythämmande effekt

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

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

Pravastatin

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda barn efter att modern använt paroxetin sent under graviditet: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter,

kräkningar, hypoglykemi, muskelhypertoni, muskelhypotoni, hyperreflexi, tremor, darrningar, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero antingen på serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I en majoritet av fallen debuterar dessa komplikationer omedelbart eller strax (< 24 timmar) efter partus.

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paroxetin har ingen eller mycket liten påverkan på förmågan att köra bil eller hantera maskiner. Klinisk erfarenhet har visat att behandling med paroxetin inte är associerat med försämring av kognitiv eller psykomotorisk funktion. Liksom med alla psykofarmaka läkemedel bör patienten emellertid göras uppmärksam angående sin förmåga att köra bil och hantera maskiner. Trots att paroxetin inte ytterligare ökar den motoriska och färdighetsmässiga påverkan av alkohol, rekommenderas inte samtidig användning av paroxetin och alkohol.

4.8 Biverkningar

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

Blodet och lymfsystemet

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

Mycket sällsynta: trombocytopeni.

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

Mycket sällsynta: inadekvat ADH-insöndring (SIADH).

Metabolism och nutrition

Vanliga: förhöjda kolesterolnivåer, minskad aptit.

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

Sällsynta: hyponatremi.

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

Psykiska störningar

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

Mindre vanliga: konfusion, hallucinationer.

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

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

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

Fall av aggression observerades efter godkännandet för försäljning.

Dessa symtom kan också bero på den bakomliggande sjukdomen

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel, tremor, huvudvärk, försämrad koncentration

Mindre vanliga: extrapyramidala störningar

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

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

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

Ögon

Vanliga: dimsyn.

Mindre vanliga: mydriasi (se avsnitt 4.4)

Mycket sällsynta: akut glaukom.

Öron och balansorgan

Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat

Mindre vanliga: sinustakykardi.

Sällsynta: bradykardi.

Blodkär

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.

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

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: svettningar.

Mindre vanliga: hudutslag, klåda

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

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: urinretention, urininkontinens.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: sexuell funktionsstörning.

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

Mycket sällsynta: priapism.

Ingen känd frekvens: postpartumblödning*.

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: ledsmärta, muskelsmärta

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

Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället

Vanliga: asteni, viktökning

Mycket sällsynta: perifert ödem.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin

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

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

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

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

Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar

Följande biverkningar har observerats:

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

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

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

Se avsnitt 5.1 för mer information om pediatrika kliniska prövningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Tillgänglig information om överdosering påvisar en bred säkerhetsmarginal för paroxetin.

Erfarenhet av överdosering har visat att, förutom de symtom som nämns i avsnitt 4.8, har feber och ofrivilliga muskelkontraktioner förekommit.

Patienter har i allmänhet tillfrisknat utan allvarliga kvarstående besvär även efter intag av engångsdoser på upp till 2000 mg. Koma och EKG-förändringar har rapporterats i enstaka fall, i mycket sällsynta fall med fatal utgång, men i allmänhet efter intag av paroxetin tillsammans med andra psykofarmaka läkemedel, med eller utan alkohol.

Behandling

Någon specifik antidot är inte känd.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare.

ATC kod: N06AB05.

Verkningsmekanism

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

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

I överensstämmelse med denna selektiva verkan har *in vitro*-studier indikerat att paroxetin, till skillnad mot tricykliska antidepressiva, har låg affinitet till alfa 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.

Farmakodynamiska effekter

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

Analys av suicidalitet hos vuxna

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

Dos-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 fick placebo.

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

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

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

Biverkningar i pediatrika kliniska prövningar

I kliniska korttidsprövningar (upp till 10–12 veckor) på barn och ungdomar, observerades följande biverkningar hos paroxetinbehandlade patienter med en frekvens på minst 2 % av patienterna och minst dubbelt så ofta som med placebo: Ökad frekvens av suicidrelaterat beteende (inklusive

suicidförsök och suicidtankar), självskadebeteende och fientlighet. Suicidtankar och suicidförsök observerades huvudsakligen i studier av ungdomar med egentlig depression. Ökad fientlighet uppträdde särskilt hos barn med tvångssyndrom, och särskilt hos barn under 12 år. Ytterligare händelser som förekom oftare i paroxetingruppen än i placebogruppen var: minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar).

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Paroxetin absorberas väl efter oral tillförsel och genomgår förstapassagemetabolism. Beroende på förstapassagemetabolismen blir mängden av systemiskt tillgängligt paroxetin mindre än den som absorberas i mag-tarmkanalen. Partiell mättnad av förstapassageeffekten och reduktion av plasmaclearance förekommer vid högre singeldoser eller vid multipla doser. Detta medför oproportionerliga ökningar av plasmakoncentrationer av paroxetin, vilket innebär att farmakokinetiska parametrar ej är konstanta och att kinetiken blir icke-linjär. Icke-linjäriteten är i allmänhet liten och begränsad till de individer som erhåller låga plasmanivåer vid låga doser. Systemiska steady state-nivåer uppnås 7–14 dygn efter 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 feces, sannolikt via gallan, där paroxetin i oförändrad form representerar mindre än 1 % av dosen. Således utsöndras paroxetin nästan uteslutande genom metabolism.

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

Eliminationshalveringstiden är variabel men i allmänhet omkring ett dygn.

Särskilda patientgrupper

Äldre och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Kopovidon K28

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos 5cps

TalkTitandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister (PVC/Al):

10 mg: 3 år

20 mg: 5 år

HDPE-burk:

10 mg, 20 mg: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister (Al/PVC):

10 mg: Förvaras vid högst 30 °C.

20 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

HDPE-burk:

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna är förpackade i PVC/ALU-blister som finns i en i kartong eller i en HDPE-burk med skruvlock.

Förpackningsstorlekar:

10 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100 och 250 tabletter.

20 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 60, 100, 200 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 23553

20 mg: 17065

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10 mg:

Datum för det första godkännandet: 2006-11-17

Datum för den senaste förnyelsen: 2010-06-27

20 mg:

Datum för det första godkännandet: 2001-11-02

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-01-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-22