Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Paroxiflex 20 mg filmdragerad tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 22,22 mg paroxetinhydroklorid motsvarande 20 mg paroxetin.

Hjälpämne med känd effekt
Varje filmdragerad tablett innehåller 0,24 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Tabletterna är vita/benvita, bikonvexa, runda med brytskåra runt om och märkta ”P” på ena sidan och ”20” på den andra.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av:
Egentlig depression.
Tvångssyndrom.
Paniksyndrom med eller utan agorafobi.
Social fobi.
Generaliserade ångesttillstånd.
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. Vid utsättning av paroxetin ska dosen gradvis reduceras över en period av en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). 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 gradvis åter minskas, men i mindre steg.

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 till vuxna patienter. Dosökning kan behövas för vissa äldre patienter, men maximal dygnsdos bör inte överskrida 40 mg.

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.

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 ökad risk för suicidalt beteende och fientlighet. Dessutom har effekt inte adekvat visats i dessa prövningar (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.

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, jordnötter, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Paroxetin är kontraindicerat i kombination med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).
I undantagsfall kan linezolid (ett antibiotikum som är en reversibel icke-selektiv MAO-hämmare) ges i kombination med paroxetin under förutsättning att det finns faciliteter för 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, metyltioniniumklorid (metylenblått; en reversibel icke-selektiv MAO-hämmare).

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 4.5).

Pediatrisk population

Paroxiflex bör 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 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 uppträder 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 Paroxiflex 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 meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år. Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, ska 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 en subjektivt obehaglig eller plågsam rastlöshet och behov att röra sig ofta förenat med en oförmåga att sitta eller stå still. Det är mest sannolikt att detta uppträder 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. 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).

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

Nedsatt njur-/leverfunktion
Försiktighet rekommenderas till 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. I tillägg har vissa studier antytt att en ökning av blodglukosnivåerna kan förekomma när paroxetin och pravastatin samadministreras (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.

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

Glaukom
Liksom andra SSRI-preparat kan paroxetin i ovanliga fall orsaka mydriasis och bör användas med försiktighet till 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. av annan samtidig medicinering eller cirros. Hyponatremin 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 blödning har rapporterats. Äldre patienter kan löpa ökad risk. 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 blödningssjukdomar eller tillstånd som kan medföra ökad blödningsrisk.

Interaktion med tamoxifen

Några studier har visat att effekten av tamoxifen, mätt som risken för återfall/dödlighet i bröstcancer, kan minska vid samtidig användning av paroxetin till följd av paroxetins irreversibla hämning av CYP2D6 (se avsnitt 4.5). Paroxetin ska i möjligaste mån undvikas under tamoxifenanvändning vid behandling eller prevention av bröstcancer.

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 de som erhöll placebo. Förekomst av utsättningssymtom är inte samma sak som att läkemedlet är 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 sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller oro, illamående, och/eller kräkningar 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 ned gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se ”Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin”, avsnitt 4.2).

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.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. 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 uppkomst av 5-HT-associerade effekter (serotongert syndrom: se avsnitt 4.4). Försiktighet rekommenderas och noggrann klinisk uppföljning krävs när serotongena läkemedel (så som L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, metyltioniniumklorid (metylenblått), SSRI, litium, petidin och preparat innehållande johannesört - *Hypericum Perforatum*) kombineras med paroxetin. Försiktighet bör också iakttas med fentanyl vid generell anestesi eller vid behandling av kronisk smärta. Samtidig använding av paroxetin och MAO-hämmare är kontraindicerat på grund av risken för serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3).

Pravastatin

En interaktion mellan paroxetin och pravastatin har setts i studier som antyder att samadministrering av paroxetin och pravastatin kan leda till en ökning av blodglukosnivåerna. Patienter med diabetes mellitus

som får både paroxetin och pravastatin kan behöva dosjustering av orala hypoglykemiska läkemedel och/eller insulin (se avsnitt 4.4).

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 kontrainidicerad (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

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 med fosamprenavir/ritonavir. All dosjustering för Paroxiflex (såväl efter insättande som efter utsättande av en enzyminducerare) ska baseras på klinisk effekt (tolerabilitet och effekt).

Fosamprenavir/ritonavir
Samtidig tillförsel av fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 gånger dagligen och paroxetin 20 mg dagligen till friska försökspersoner under 10 dagar minskade plasmanivåerna av paroxetin signifikant med ungefär 55 %. Plasmanivåerna av fosamprenavir/ritonavir vid samtidig tillförsel av paroxetin motsvarade referensnivåer i andra studier, vilket tyder på att paroxetin inte hade någon signifikant effekt på metabolismen av fosamprenavir/ritonavir. Data saknas 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 antikolinergiska effekter uppträder ska dosen av procyklidin reduceras.

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

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 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 Kontraindikationer), risperidon, atomoxetin, vissa Typ 1c-antiarrytmika (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.

Tamoxifen har en viktig aktiv metabolit, endoxifen, som bildas av CYP2D6 och som i hög grad bidrar till effekten av tamoxifen. Paroxetins irreversibla hämning av CYP2D6 leder till sänkta plasmakoncentrationer av endoxifen (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. Paroxetin ska därför användas med försiktighet till 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 blödningssjukdom eller tillstånd som kan medföra ökad blödningsrisk.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Några epidemiologiska studier antyder en liten riskökning för kardiovaskulära missbildningar, t.ex. kammar- (majoritet) 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. Befintliga data tyder inte på ökning av den totala andelen missbildningar.

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

Nyfödda 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, ätsvårigheter, kräkningar, hypoglykemi , hypertoni, hypotoni, 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 inom 24 timmar efter partus.

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

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 de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per tusen graviditeter.

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

Amning

Paroxetin utsöndras i små mängder i bröstmjölk. I publicerade studier var serumkoncentrationer hos ammande barn ej påvisbara (<2 ng/ml) eller mycket låga (<4 ng/ml). Inga tecken på läkemedelspåverkan sågs hos dessa barn. Paroxetin bör ändå inte användas under amning såvida inte de förväntade nyttoeffekterna hos modern överstiger de potentiella riskerna för barnet.

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

Klinisk erfarenhet har visat att behandling med paroxetin inte är associerat med försämring av 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

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 (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥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 (mestadels ekkymos), leukopeni.
Mycket sällsynta: Trombocytopeni.

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Allvarliga och potentiellt fatala allergiska reaktioner (inklusive **anafylaktiska reaktioner** och angiödem).

Endokrina systemet

Mycket sällsynta: Inadekvat ADH-insöndring (SIADH).

Metabolism och nutrition

Vanliga: Minskad aptit, förhöjda kolesterolnivåer.
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 inadekvat ADH-insöndring (SIADH).

Psykiska störningar

Vanliga: Somnolens, sömnlöshet, agitation, onormala drömmar (inklusive mardrömmar).
Mindre vanliga: Konfusion, hallucinationer.
Sällsynta: Maniska reaktioner, ångest, depersonalisation, panikattacker, psykomotorisk rastlöshet/akatisi, se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.
Dessa symtom kan också bero på den bakomliggande sjukdomen.
Ingen känd frekvens*:* Suicidalt beteende, suidictankar[1], aggression[2], bruxism.

[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 aggression observerades efter godkännandet för försäljning.

Centrala och perifera nervsystemet
Mycket vanliga*:* Försämrad koncentrationsförmåga
Vanliga: Yrsel, tremor, huvudvärk
Mindre vanliga: Extrapyramidala störningar
Sällsynta: 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.

Ögon
Vanliga: Dimsyn.
Mindre vanliga: Mydriasis (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).
Mycket sällsynta: Akut glaukom.

Öron
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 leverenzymer.

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: Allvarliga hudbiverkningar (inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys), urtikaria, fotosensitivitetsreaktioner.

Njurar och urinvägar
Mindre vanliga: Urinretention, urininkontinens.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel
Mycket vanliga: Sexuell funktionsstörning.
Sällsynta: Hyperprolaktinemi/galaktorré.
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.
Avbrytande av paroxetin (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom.

Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier, känsla av elektriska stötar och tinnitus), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, 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 Dosering och administreringssätt och avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar
Följande biverkningar observerades:

Ökning av suicidrelaterat beteende (inklusive suicidförsök och suicidtankar), självskadande beteende och ökad 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.

Händelser som förekom efter utsättande/nedtrappning av paroxetin var: emotionell labilitet (inklusive gråt, humörsvängningar, självskada, suicidtankar och suicidförsök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt 4.4).

Se avsnitt 5.1 för mer information om pediatriska 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

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 ”Biverkningar”, har kräkningar, pupilldilatation, feber, blodtrycksförändringar, huvudvärk, ofrivilliga muskelkontraktioner, agitation, ångest och takykardi rapporterats. 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, med eller utan alkohol.

Behandling
Någon specifik antidot är inte känd. Behandling bör ske enligt allmänna principer vid överdosering av antidepressiva. Om lämpligt bör ventrikeltömning induceras med hjälp av kräkning och/eller ventrikelsköljning. Därefter kan 20-30 gram aktivt kol ges var 4:e till 6:e timme under de första 24 timmarna efter att intaget skett. Understödjande vård med frekvent kontroll av vitalfunktioner och noggrann övervakning är indicerad.

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.

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/dagligen) fick återfall, gentemot 28 % av de 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/dagligen) 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.

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 placebobehandlade 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 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).

Överföring till bröstmjölk och till foster hos försöksdjur sker i små mängder.

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 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 råtta 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:
Magnesiumstearat
Natriumstärkelseglykollat(typ A)
Mannitol
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering:
Butylerad metakrylatsampolymer, basisk
Polyvinylalkohol
Talk
Sojalecitin
Xantangummi
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (Al/Al) 20, 50, 60, 98 och 100 tabletter. 5x20 och 10x20 tabletter.
Tablettburk (Polypropylen med LDPE-lock) med torkmedel 100, 200 och 250 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18069

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2002-01-25
Förnyat godkännande: 2007-01-25

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-20