

Paroxetin Orion



Orion Pharma

Filmdragerad tablett 20 mg

(Vita till benvita kapselformade bikonvexa tabletter märkta 56 på ena sidan och C och brytskåra på andra.)

Antidepressivt läkemedel

Aktiv substans:

Paroxetin

ATC-kod:

N06AB05

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-12-27.

Indikationer

Behandling av

- Egentlig depression
- Tvångssyndrom
- Paniksyndrom med eller utan agorafobi
- Social fobi
- Generaliserade ångesttillstånd
- Posttraumatiskt stressyndrom.

Kontraindikationer

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

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

Behandling med paroxetin kan påbörjas:

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

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

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

Dosering

Dosering

Vuxna

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

Administreringssätt

Tabletten ska sväljas hel och bör inte tuggas.

Egentlig depression

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

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

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

Tvångssyndrom

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

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

Paniksyndrom

Rekommenderad dos är 40 mg dagligen. Behandlingen bör inledas med 10 mg dagligen och dosen därefter ökas gradvis i steg om 10 mg utifrån behandlingssvar upp till rekommenderad dos. En låg initialdos rekommenderas för att minimera risken för försämring av paniksymtomen vilket ofta sker i början av behandlingen av paniksyndrom. Om behandlingssvaret efter några veckor är otillräckligt kan vissa patienter ha nytta av en gradvis dosökning upp till maximalt 60 mg dagligen.

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

Social fobi

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

Långtidsanvändning ska utvärderas regelbundet (se avsnitt Farmakodynamik).

Generaliserade ångesttillstånd

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

Långtidsanvändning ska utvärderas regelbundet (se avsnitt Farmakodynamik).

Posttraumatiskt stressyndrom

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

Långtidsanvändning ska utvärderas regelbundet (se avsnitt Farmakodynamik).

Speciella patientgrupper

Äldre

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

Barn och ungdomar (7 - 17 år)

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

Barn under 7 år

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

Patienter med nedsatt njur-/leverfunktion

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

Utsättningssymtom när paroxetinbehandling avslutas

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

Varningar och försiktighet

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)

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

Pediatrisk population

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

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

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

Andra psykiska tillstånd för vilka paroxetin förskrivs kan också vara förknippade med ökad risk för suicidrelaterade händelser. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som 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.

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

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

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

Serotonergt syndrom/malignt neuroleptikasyndrom

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

Mani

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

Nedsatt njur-/leverfunktion

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

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med en serotoninselektiv återupptagshämmare förändra den glykemiska kontrollen. Insulindosen och/eller dosen av oral diabetesmedicin kan behöva justeras.

Dessutom finns studier som tyder på ökade blodsockernivåer vid samtidig administrering av paroxetin och pravastatin (se avsnitt Interaktioner).

Epilepsi

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

Krampanfall

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

ECT

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

Glaukom

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

Hjärtsjukdomar

Vanlig försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom.

Hyponatremi

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

Blödningar

Fall av hudblödningar så som ekkymos och purpura har rapporterats vid SSRI-behandling. Andra blödningstyper, till exempel mag- tarmlödningar och gynekologiska blödningar har också rapporterats. Äldre patienter kan löpa ökad risk för icke-menstruationsrelaterade blödningar. Försiktighet rekommenderas för patienter som tar SSRI i kombination med orala antikoagulantia, läkemedel som påverkar trombocytfunktionen eller andra läkemedel som kan öka blödningsrisken (t ex atypiska antipsykotika såsom clozapin, fenotiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, NSAID, COX-2 hämmare) och även för patienter med anamnes på blödningssjukdom eller andra tillstånd som kan öka risken för blödning (se avsnitt Biverkningar). SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt Graviditet och Biverkningar).

Sexuell dysfunktion

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

Interaktion med tamoxifen

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

Utsättningssymtom när paroxetinbehandling avslutas

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

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

Yrsel, sinnesstörningar (såsom parestesi, elstötskänsla och tinnitus), sömnstörningar (såsom intensiva drömmar), upprördhet eller oro, illamående, tremor, förvirring, svettning, huvudvärk, diarré, hjärtklappning, känslomässig instabilitet, lättretlighet och synstörningar har rapporterats efter utsättning av paroxetin. I vanliga fall är dessa symtom lätta till medelsvåra men i vissa patienter kan de även vara svåra. De uppkommer vanligen inom några få dagar efter utsättning, men i mycket sällsynta fall har det även rapporterats sådana symtom för patienter som oavsiktligt har missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och försvinner oftast inom 2 veckor även om de för vissa individer kan kvarstå (2 – 3 månader eller längre). Det rekommenderas därför att paroxetindosen trappas ned gradvis över en period på flera veckor eller månader vid utsättning beroende på patientens behov (se "Utsättningssymtom när paroxetinbehandling avslutas" i avsnitt Dosering).

Hjälpämnen

Paroxetin Orion innehåller små mängder laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

Interaktioner

Serotonerga läkemedel

Liksom för andra SSRI kan samtidig användning av serotonerga läkemedel ge upphov till 5-HT-associerade biverkningar (serotonergt syndrom: se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). Försiktighet rekommenderas och noggrannare övervakning krävs när serotonerga läkemedel (såsom L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, methylothioniumklorid (metylenblått), SSRI, litium, petidin, buprenorfin och johannesörts- (hypericum perforatum) extrakt) används i kombination med paroxetin. Försiktighet rekommenderas även när fentanyl används i narkos eller vid behandling av kronisk smärta. Samtidig användning av paroxetin och MAO-hämmare är kontraindicerad på grund av risken för serotonergt syndrom (se avsnitt Kontraindikationer).

Pimozid

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

Läkemedelsmetaboliserande enzymer

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

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

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

Procyklidin

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

Antikonvulsiva läkemedel

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

Paroxetins CYP2D6-hämmande potential

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

Tamoxifen har en viktig aktiv metabolit, endoxifen, som produceras av CYP2D6 och väsentligt bidrar till effekten av tamoxifen. Paroxetins irreversibla hämning av CYP2D6 leder till reducerade plasmakoncentrationer av endoxifen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Alkohol

Som för andra psykotropa läkemedel bör patienten rådas att inte dricka alkohol under paroxetinbehandlingen. Fastän paroxetin inte förvärrar de alkoholrelaterade försämringarna av mental och motorisk förmåga rekommenderas ej samtidig användning av paroxetin och alkohol.

Orala antikoagulantia

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

NSAID, acetylsalicylsyra och andra trombocythämmande läkemedel

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

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

Pravastatin

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

Graviditet

Graviditet

Vissa epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för medfödda missbildningar, speciellt hjärt-kärllmissbildningar (t ex kammar- och förmaksseptumdefekter) vid paroxetinanvändning under den första trimestern. Mekanismen för detta är okänd. Data tyder på att risken för hjärtmissbildning efter exponering för paroxetin är mindre än 2/100 jämfört med en förväntad frekvens för sådana defekter på ca 1/100 normalt.

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

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

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

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

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per tusen graviditeter. Hos den som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per 1 000 graviditeter. Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

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

Amning

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

Fertilitet

Data från djurstudier har visat att paroxetin kan påverka kvaliteten på sperma (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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.

Trafik

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

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

Biverkningar

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

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

Blodet och lymfsystemet

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

Mycket sällsynta: trombocytopeni.

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

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

Metabolism och nutrition

Vanliga: förhöjda kolesterolnivåer, minskad aptit.

Mindre vanliga: Förändrad glykemisk kontroll har rapporterats hos diabetespatienter (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Sällsynta: hyponatremi.

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

Psykiska störningar

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

Mindre vanliga: konfusion, hallucinationer.

Sällsynta: maniska reaktioner, ångest, depersonalisering, panikattacker, akatisi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Dessa symtom kan även bero på den underliggande sjukdomen.

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

² Fall av aggression observerades efter godkännandet för försäljning.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel, tremor, huvudvärk.försämrade koncentrationsförmåga.

Mindre vanliga: extrapyramidala störningar.

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

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

Ögon

Vanliga: dimsyn.

Mindre vanliga: mydriasis (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Mycket sällsynta: akut glaukom.

Öron och balansorgan

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

Hjärtat

Mindre vanlig: sinustakykardi.

Sällsynt: bradykardi.

Blodkärl

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

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: gäspningar.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående.

Vanliga: förstoppning, diarré, kräkningar, muntorrhet.

Mycket sällsynta: magtarmblödning.

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

Lever och gallvägar

Sällsynta: förhöjda leverenzymnivåer.

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

Förhöjda leverenzymnivåer har rapporterats. Sedan marknadsföringstillåtelse har även leverproblem (såsom hepatit, i vissa fall med gulsot och/eller leversvikt) rapporterats i mycket sällsynta fall. Utsättning av paroxetin bör övervägas om kvarstående förhöjda resultat ses på leverfunktionstest.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: ökad svettproduktion.

Mindre vanliga: hudutslag, pruritus.

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

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: urinretention, urininkontinens.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: sexuell dysfunktion.

Sällsynta: hyperprolaktinemi/galaktorré, menstruationsstörningar (inklusive 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 Varningar och försiktighet och Graviditet).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: artralgi, myalgi

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, viktuppgång.

Mycket sällsynta: perifert ödem

Utsättningssymtom när paroxetinbehandling avslutas

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

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

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

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

Biverkningar från pediatrika kliniska prövningar

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

Ytterligare biverkningar är: minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar), blödning, framför allt i hud och slemhinnor.

Händelser som ses efter utsättande / nedtrappning av paroxetin är: emotionell labilitet (inklusive gråt, humörsvängningar, självskada, självmordstankar och självmordsförsök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärtor (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Se avsnitt Farmakodynamik 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 via direkt via

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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

Överdoser

Symtom

Enligt tillgänglig säkerhetsinformation om paroxetin har läkemedlet en stor säkerhetsmarginal. Vid fall av paroxetinöverdos har i tillägg till de symtom som nämns under avsnitt Biverkningar även kräkningar, feber och ofrivilliga muskelsammandragningar rapporterats. Patienten har vanligen återhämtat sig utan allvarliga men även vid doser upp till 2000 mg. Koma och EKG-förändringar har i vissa fall rapporterats och i väldigt sällsynta fall lett till dödsfall. I de flesta av dessa fall hade paroxetin tagits tillsammans med andra psykotropa läkemedel och med eller utan alkohol.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot.

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

Farmakodynamik

Antidepressiva läkemedel

selektiva serotoninåterupptagshämmare

ATC-N06A B05

Verkningsmekanism

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

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

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

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

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

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

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

Analys av självmordsrisk hos vuxna

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

Dos-respons

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

Effekt vid långtidsanvändning

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

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

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

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

Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar

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

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

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

Farmakokinetik

Absorption

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

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

Distribution

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

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

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

Biotransformation

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

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

Eliminering

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

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

Halveringstiden för eliminering varierar men är vanligtvis cirka 1 dag.

Speciella patientgrupper

Äldre och njur-/leverfunktionsnedsättning

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

Prekliniska uppgifter

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

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

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

Toxicitetsstudier gällande reproduktion på 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfatdihydrat

Kalciumvätefosfat

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (typ A) (använd stärkelse är potatisstärkelse)

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Titandioxid (E 171)

Hypromellos

Makrogol 400

Polysorbat 80

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 20 mg Vita till benvita kapselformade bikonvexa tabletter märkta 56 på ena sidan och C och brytskåra på andra.

20 tablett(er) blister, 210:54, F

100 tablett(er) blister, 265:49, F

60 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*