

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Paxetin 20 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg paroxetín sem paroxetín hýdróklóríð.

Paxetin inniheldur mannítól, E421. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Töflurnar eru hvítar, tvíkúptar, kringlóttar með deiliskoru og eru 10 mm í þvermál. Merktar með „P“ á öðrum fleti og „20“ á hinum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við:

- Alvarlegum þunglyndisköstum
- Þráhyggju- og árátturöskun
- Felmtursröskun með eða án víðáttufælni
- Félagslegum ótta/félagsfælni
- Almennri kvíðaröskun
- Áfallastreituröskun

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagt er að gefa paroxetín einu sinni á dag að morgni með mat. Töfluna á að gleypa en ekki tyggja.

ALVARLEG ÞUNGLYNDISKÖST

Ráðlagður skammtur er 20 mg á dag. Yfirleitt fer ástand sjúklingsins að batna eftir eina viku en þó getur verið að bati komi fram frá og með annarri viku meðferðar.

Eins og á við um öll þunglyndislyf ætti að endurskoða skammta innan 3 til 4 vikna frá upphafi meðferðar og breyta þeim ef nauðsynlegt þykir og eftir það eins og talið er klínískt hæfilegt.

Hjá sumum sjúklingum sem sýna ekki nægilega svörun við 20 mg, má auka skammtinn smám saman allt að hámarki 50 mg á dag í 10 mg þrepum, í samræmi við svörun sjúklingsins.

Meðhöndla ætti þunglyndissjúklinga í a.m.k. 6 mánuði til að fullvíst sé að einkennin séu horfin.

ÞRÁHYGGJU- OG ÁRÁTTURÖSKUN

Ráðlagður skammtur er 40 mg á dag. Sjúklingar ættu að hefja meðferð með 20 mg á dag og auka má skammtinn smám saman í 10 mg þrepum að ráðlögðum skammti. Ef svörun er ekki nægileg eftir nokkurra vikna meðferð við ráðlagða skammta getur það gagnast sumum sjúklingum að auka skammtinn smám saman upp að hámarki 60 mg á dag.

Meðhöndla ætti sjúklinga með þráhyggju- og árátturöskun nægilega lengi til að fullvíst sé að einkennin séu horfin. Það getur tekið nokkra mánuði eða jafnvel lengri tíma (sjá kafla 5.1 Lyfhrif).

FELMTURSRÖSKUN

Ráðlagður skammtur er 40 mg á dag. Hefja ætti meðferð á 10 mg á dag og auka skammtinn smám saman í 10 mg þrepum í samræmi við svörun sjúklingsins að ráðlögðum skammti. Mælt er með litlum upphafsskammti til að minnka líkur á að einkenni felmtursröskunar versni, sem getur gerst snemma í meðferðinni við þessari röskun. Ef svörun er ekki nægileg eftir nokkurra vikna meðferð við ráðlagða skammta getur það gagnast sumum sjúklingum að auka skammtinn smám saman upp að hámarki 60 mg á dag.

Meðhöndla ætti sjúklinga með felmtursröskun nægilega lengi til að fullvíst sé að einkennin séu horfin. Það getur tekið nokkra mánuði eða jafnvel lengri tíma (sjá kafla 5.1 Lyfhrif).

FÉLAGSLEGUR ÓTTI/FÉLAGSFÆLNI

Ráðlagður skammtur er 20 mg á dag. Ef svörun er ekki nægileg eftir nokkurra vikna meðferð við ráðlagða skammta getur það gagnast sumum sjúklingum að auka skammtinn smám saman í 10 mg þrepum upp að hámarki 50 mg á dag. Langtímanotkun ætti að endurskoða reglulega (sjá kafla 5.1 Lyfhrif).

ALMENN KVÍÐARÖSKUN

Ráðlagður skammtur er 20 mg á dag. Ef svörun er ekki nægileg eftir nokkurra vikna meðferð við ráðlagða skammta getur það gagnast sumum sjúklingum að auka skammtinn smám saman í 10 mg þrepum upp að hámarki 50 mg á dag. Langtímanotkun ætti að endurskoða reglulega (sjá kafla 5.1 Lyfhrif).

ÁFALLASTREITURÖSKUN

Ráðlagður skammtur er 20 mg á dag. Ef svörun er ekki nægileg eftir nokkurra vikna meðferð við ráðlagða skammta getur það gagnast sumum sjúklingum að auka skammtinn smám saman í 10 mg þrepum upp að hámarki 50 mg á dag. Langtímanotkun ætti að endurskoða reglulega (sjá kafla 5.1 Lyfhrif).

ALMENNAR UPPLÝSINGAR

FRÁHVARFSEINKENNI SEM KOMIÐ Hafa FRAM Þegar PAROXETÍN NOTKUN ER HÆTT

Forðast ætti að hætta meðferð skyndilega (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun og kafla 4.8 Aukaverkanir). Sú aðferð sem notuð var til að minnka skammta í klínískum rannsóknum fól í sér að minnka dagsskammta um 10 mg á viku fresti. Ef fram koma óbærileg fráhvarfseinkenni eftir að skammtur hefur verið minnkaður eða meðferð hætt, má íhuga að taka aftur upp fyrri skömmtun. Læknirinn getur haldið áfram að minnka skammtinn eftir það en af meiri varkárni.

Sérstakir sjúklingahópar:

- **Aldraðir**

Hjá öldruðum sjúklingum kemur fram aukin þéttni paroxetíns í plasma en þéttibilið skarast við það sem sést hjá yngri sjúklingum. Hefja ætti skömmtun með upphafsskammti fyrir fullorðna. Það getur gagnast sumum sjúklingum að auka skammtinn en hámarksskammtur ætti ekki að fara yfir 40 mg á dag.

- **Börn og unglíngar yngri en 18 ára**

Börn og unglíngar yngri en 18 ára eiga ekki að nota paroxetín (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun).

- **Skert nýrna-/lifrarstarfsemi**

Hjá sjúklingum með alvarlega nýrnastarfsbilun (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín.) og hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi kemur fram aukin þéttni paroxetíns í plasma. Því ætti að takmarka skammta við lægri enda skammtabils.

4.3 Frábendingar

Þekkt ofnæmi fyrir paroxetíni eða einhverju innihaldsefnanna.

Ekki má nota paroxetín samhliða mónóamínóoxíðasahemlum (MAO-hemlum).

Í undantekningartilvikum má gefa linezólíd (sýklalyf sem er afturkræfur, ósértækur MAO-hemill) ásamt paroxetíni, að því tilskyldu að aðstæður séu til að fylgjast nákvæmlega með einkennum serótónínheilkennis og blóðþrýstingi (sjá kafla 4.5).

Hefja má meðferð með paroxetíni:

- tveimur vikum eftir að meðferð með óafturkræfum MAO-hemli er hætt, eða
- a.m.k. sólarhring eftir að meðferð með afturkræfum MAO-hemli með stuttan helmingunartíma (t.d. móklóbemíði, linezólídi, metýlþíóníníum klóríð (metýlen blár; afturkræfur ósértækur MAO-hemill) er hætt.

Líða skyldi a.m.k. ein vika frá því að meðferð með paroxetíni er hætt þar til meðferð er hafin með MAO-hemli af hvaða gerð sem er.

Ekki ætti að nota paroxetín ásamt tíórídazíni því paroxetín getur, eins og önnur lyf sem hamla lifrarensíminu CYP450 2D6, aukið þéttni tíórídazíns í plasma (sjá kafla 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir). Gjöf tíórídazíns eins og sér getur valdið lengingu á QTc-bili og í tengslum við það alvarlegum sláttarglöpum í sleglum, s.s. „torsades de pointes“, og skyndidauða.

Paroxetín ætti ekki að nota samhliða pímozíði (sjá kafla 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sýna ætti varúð þegar meðferð er hafin með paroxetíni tveimur vikum eftir að meðferð með óafturkræfum MAO-hemli er hætt eða sólarhring eftir að meðferð með afturkræfum MAO-hemli er hætt. Auka ætti skammta af paroxetíni smám saman þar til bestri svörun er náð (sjá kafla 4.3 Frábendingar og kafla 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir).

Börn og unglingar yngri en 18 ára

Ekki ætti að nota paroxetín handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengt atferli (sjálfsvígstílaunir og sjálfsvígshugleiðingar) og óvild (aðallega árásarhneigð, mótþrói og reiði) var algengara í klínískri rannsókn hjá börnum og unglingum sem voru meðhöndlaðir með þunglyndislyfjum miðað við þau sem fengu lyfleysu. Ef engu að síður er tekin ákvörðun um að gefa lyfið, byggð á klínískri þörf, skal fylgjast vel með einkennum sjálfsvígshæðunar hjá sjúklingnum. Að auki vantar upplýsingar um langtímaöryggi hjá börnum og unglingum varðandi vöxt, þroska og vitsmunlegra þróun og hegðun.

Sjálfsvíg/sjálfsvígs hugmyndir eða klínísk versnun:

Þunglyndi fylgir aukin hætta á sjálfsvígshugleiðingum, sjálfsskaða og sjálfsvígum.

Þessi hætta er til staðar þar til marktækur bati verður. Þar sem bati kemur oft ekki fram á fyrstu vikum meðferðar eða í lengri tíma, ætti að fylgjast náið með sjúklingum þar til slíkur bati verður.

Í samræmi við almenna klíníska reynslu þá getur sjálfsvígshætta aukist á fyrstu stigum bata.

Aðrir geðsjúkdómar sem paroxetíni er ávísað við geta einnig falið í sér aukna hættu á sjálfsvígstengdu atferli. Að auki geta þessir sjúkdómar verið til staðar samhliða alvarlegu þunglyndi. Því skyldi sýna sömu varúð og hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi við meðhöndlun sjúklinga með aðra geðsjúkdóma. Sjúklingar með sjúkrasögu um sjálfsvígstengt atferli og sjálfsvígshugleiðingar, eða þeir sem sýna verulegar vangaveltur um sjálfsvíg áður en meðferð er hafin, eiga frekar á hættu sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir og ætti að fylgjast mjög náið með þeim á meðan á meðferð stendur.

Safngreining á lyfleysuviðmiðuðum klínískum rannsóknum á þunglyndislyfjum, meðal fullorðinna sjúklinga með geðræna sjúkdóma, sýndi aukna hættu á sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum undir 25 ára aldri sem fengu þunglyndislyf, borið saman við þá sem fengu lyfleysu (sjá einnig kafla 5.1).

Viðhafa ætti náið eftirlit með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með lyfinu, einkum þeim sem eru í aukinni hættu, sérstaklega í upphafi meðferðar og eftir skammtabreytingar. Sjúklinginn (og þá sem annast hann) ætti að láta vita að fylgjast þarf með hvort einkenni um sjálfsvígshugmyndir/hegðun eða óvenjulegar breytingar á hegðun koma fram og að leita þá tafarlaust leiðbeininga hjá lækni.

Hvíldaróþol (akathisia/psychomotor restlessness)

Notkun paroxetíns hefur verið sett í samband við hvíldaróþol sem lýsir sér með innri óróleikatilfinningu og hughreyfióróa, svo sem ófærni til að sitja eða standa kyrr og veldur yfirleitt vanlíðan.

Líklegast er að þetta komi fyrir á fyrstu vikum meðferðarinnar. Það getur verið skaðlegt að stækka skammtinn hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni.

Serótónínheilkenni/illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome)

Mjög sjaldan geta þróast serótónínheilkenni eða sjúkdómar sem svipa til illkynja sefunarheilkennis (neuroleptic malignant syndrome) í tengslum við paroxetínmeðferð, sér í lagi þegar það hefur verið notað ásamt öðrum serótónvirkum lyfjum og/eða sefandi (neuroleptic) lyfjum. Þar sem þessi heilkenni geta leitt til sjúkdóma sem hugsanlega geta verið lífshættulegir, ætti að hætta paroxetínmeðferð ef slík einkenni (sem lýsa sér með fjölda einkenna, s.s. ofurhita, stirðleika, vöðvarykkjakrampa (myoclonus), óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu (autonomic instability), hugsanlega samfara hröðum sveiflum á lífsmörkum, breytingum á andlegu ástandi þ.á m. rugli, pirringi og mjög mikilli geðæsingum sem leiðist út í æði (delirium) og dá) koma fram og hefja ætti einkennabundna stuðningsmeðferð.

Ekki ætti að nota paroxetín ásamt serótónín-forstígfefnum (s.s. L-tryptófani og oxítriptani) vegna hættu á serótónvirkum heilkenni.

(Sjá kafla 4.3 Frábendingar og 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir).

Oflæti (mania)

Eins og á við öll þunglyndislyf ætti að sýna varúð við notkun paroxetíns handa sjúklingum með sjúkrasögu um oflæti. Hætta ber meðferð með paroxetíni um leið og sjúklingur byrjar að sveiflast yfir í oflætisfasann.

Skert lifrar-/nýrnastarfsemi

Sýna ber aðgát hjá sjúklingum með mikið skerta nýrnastarfsemi eða skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf).

Sykursýki

Meðferð með SSRI-lyfjum getur haft áhrif á blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki. Nauðsynlegt getur reynst að breyta skömmtum af insúlíni og/eða sykursýkislyfjum til inntöku.

Flogaveiki

Eins og á við um önnur þunglyndislyf er mælt með því að sýna varúð við notkun paroxetíns hjá flogaveikisjúklingum.

Krampar

Heildartíðni krampatilfella er innan við 0,1% hjá sjúklingum á paroxetínmeðferð. Hætta ætti meðferð hjá öllum sjúklingum sem fá krampa.

Raflostsmeðferð (ECT)

Það er takmörkuð klínísk reynsla af gjöf paroxetíns samtímis raflostsmeðferð.

Gláka

Eins og á við um önnur SSRI-lyf hefur paroxetín í sjaldgæfum tilfellum valdið ljósopsstæringu (mydriasis) og ætti að sýna aðgát við notkun handa sjúklingum með þrönghornsgláku eða sjúkrasögu um gláku.

Hjartasjúkdómar

Gera ætti hefðbundnar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með hjartasjúkdóma.

Blóðnatríumlækkun

Einstöku sinnum hefur verið tilkynnt um blóðnatríumlækkun, aðallega hjá öldruðum sjúklingum. Einnig ætti að sýna aðgát hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu að fá blóðnatríumlækkun, t.d. vegna samtímis lyfjameðferðar og af völdum skorpulifrar. Blóðnatríumlækkunin gengur venjulega til baka þegar paroxetínmeðferð er hætt.

Blæðing

Tilkynnt hefur verið um afbrigðilegar blæðingar í húð, s.s. flekkblæðingu og purpura, í tengslum við notkun SSRI-lyfja. Tilkynnt hefur verið um annars konar blæðingar, t.d. frá meltingarvegi. Hættan getur verið meiri hjá öldruðum sjúklingum.

Ráðlagt er að sýna varúð hjá sjúklingum sem taka SSRI-lyf samtímis meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku, lyfjum sem vitað er að hafa áhrif á starfsemi blóðflagna eða lyfjum sem geta aukið hættu á blæðingum (t.d. sefandi lyfjum eins og klózapíni, fentíazínnum, flestum þríhringlaga þunglyndislyfjum, aspiríni, bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID), COX-2-hemlum) og auk þess hjá sjúklingum með sjúkrasögu um blæðingarsjúkdóma eða með sjúkdóma sem auka blæðingarhættu.

Milliverkun við tamoxífen

Sumar rannsóknir hafa sýnt fram á að virkni tamoxífens, mælt með áhættunni á bakslagi brjóstakrabbameins/dánartíðni, getur minnkað þegar því er ávísað ásamt paroxetíni vegna óafturkræfrar hömlunar paroxetíns á CYP2D6 (sjá kafla 4.5). Fordast ætti, þegar hægt er, að gefa paroxetín meðan á meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð gegn brjóstakrabbameini með tamoxífen stendur.

Fráhvarfseinkenni sem hafa sést þegar paroxetínmeðferð er hætt

Fráhvarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef henni er hætt skyndilega (sjá kafla 4.8 Aukaverkanir). Í klínískum rannsóknum sáust aukaverkanir hjá 30% sjúklinga sem fengu paroxetín þegar meðferð var hætt samanborið við 20% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Fráhvarfseinkennin þýða ekki að lyfið sé vanabindandi eða valdi fíkn.

Hættan á fráhvarfseinkennum getur verið háð nokkrum þáttum, þ.á m. lengd meðferðar, skömmtum og hversu hratt skammtar eru minnkaðir.

Tilkynnt hefur verið um svima, skyntruflanir (þ.m.t. óeðlilegt húðskyn og tilfinningu um rafstraum og eyrnasuð), svefntruflanir (þ.á m. ákafa drauma), æsing eða kvíða, ógleði, skjálfta, rugl, aukna svitamyndun, höfuðverk, niðurgang, sláttarónot, tilfinningalegt ójafnvægi, pírting og sjóntruflanir. Þessi einkenni eru venjulega væg til miðlungsalvarleg en geta þó verið alvarleg hjá sumum sjúklingum. Þau koma venjulega fram á fyrstu dögum eftir að meðferð er hætt en örsjaldan hefur verið tilkynnt um slík einkenni hjá sjúklingum sem óvart hafa gleymt skammti. Þessi einkenni þarfnast venjulega ekki meðferðar og lagast yfirleitt innan 2 vikna, þó hjá sumum einstaklingum vari þau lengur (2-3 mánuði eða meira). Því er mælt með því að paroxetínskammtar séu minnkaðir smám saman yfir nokkurra vikna eða mánaða skeið þegar hætta á meðferð, í samræmi við þarfir sjúklingsins (sjá “Fráhvarfseinkenni sem komið hafa fram þegar paroxetínnotkun er hætt”, kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf).

Paxetin inniheldur mannítól (E421). Getur haft væg hægðarlosandi áhrif.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Serótónvirk lyf

Eins og á við önnur SSRI-lyf getur gjöf ásamt serótónvirkum lyfjum valdið áhrifum tengdum 5-HT (serótónínheilkenni: sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun). Sýna ætti varúð og fylgjast ber nánar með sjúklingum þegar serótónvirk lyf (svo sem L-trýptófan, triptön, tramadol, linezólíd, metýlþíoníníum klóríð (metýlen blár), sérhæfðir serótónínenduruppptökuhемlar, litíum, petidín og náttúruleg lyf sem innihalda Jóhannesarjurt/Jónsmessurunni – *Hypericum perforatum*) eru notuð ásamt paroxetíni. Einnig skal gæta varúðar þegar fentanýl er notað við almenna svæfingu eða deyfingu eða við meðferð á langvinnum verkjum. Ekki má nota paroxetín samhliða MAO-hemlum vegna hættu á serótónínheilkenni (sjá kafla 4.3 Frábendingar).

Pímózíð

Sýnt hefur verið fram á hækkaða þéttni pímózíðs, að meðaltali 2,5 falda, í rannsókn á stökum, lágum skömmtum pímózíðs (2 mg), við gjöf samhliða 60 mg af paroxetíni. Þetta má skýra með þekktum hindrandi áhrifum paroxetíns á CYP2D6. Vegna þess hve þröngt lækningabil pímózíðs er og þekktra áhrifa þess til lengingar á QT-bili má ekki nota pímózíð samhliða paroxetíni (sjá kafla 4.3 Frábendingar).

Ensím sem taka þátt í umbrotum lyfja

Virkjun eða hömlun á ensímum sem valda umbrotum lyfja getur haft áhrif á umbrot og lyfjahvörf paroxetíns.

Þegar gefa á paroxetín með þekktum hemli á ensímum sem valda umbrotum lyfja ætti að íhuga að nota paroxetínsskammta við lægri enda skammtabils.

Ekki er talin þörf á að breyta upphafsskammti þegar gefa á lyfið ásamt þekktum hvötum á ensímum sem valda umbrotum lyfja (s.s. carbamazepíni, rifampicíni, fenóbarbitali og fenýtóíni) eða fosamprenavíri/rítónavíri. Hver skammtabreyting paroxetíns (hvort sem það er í kjölfar þess að byrjað er að nota ensímörvandi lyf eða að því er hætt) skal ráðast af klínískri verkun (þolanleika og virkni).

Fosamprenavír/rítónavír: Við gjöf fosamprenavírs/rítónavírs 700/100 mg, tvisvar á dag, samhliða paroxetíni 20 mg á dag, hjá heilbrigðum einstaklingum í 10 daga, varð marktæk lækun um u.þ.b. 55% á þéttni paroxetíns í plasma. Þéttni fosamprenavírs/rítónavírs í plasma, við samhliða gjöf paroxetíns, var sambærileg viðmiðunargildum í öðrum rannsóknum, sem gefur til kynna að paroxetín hafi engin marktæk áhrif haft á umbrot fosamprenavírs/rítónavírs. Engar niðurstöður liggja fyrir varðandi áhrif þess að gefa paroxetín samhliða fosamprenavíri/rítónavíri lengur en í 10 daga.

Prócýklidín: Dagleg gjöf paroxetíns eykur verulega þéttni prócýklidíns í plasma. Ef fram koma andkólínvirk áhrif ætti að minnka prócýklidínsskammtinn.

Flogaveikilyf: Carbamazepín, fenýtóín, natríumvalpróat. Samtímis gjöf virðist ekki sýna nein áhrif á lyfhrif eða lyfjahvörf hjá flogaveikisjúklingum.

Hugsanleg hömlun paroxetíns á CYP2D6

Eins og á við önnur þunglyndislyf, þ.m.t. önnur SSRI-lyf, hamlar paroxetín cýtókróm P450 lifrarensíminu CYP2D6. Hömlun á CYP2D6 getur valdið aukinni plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms. Þessi lyf eru m.a. ákveðin þríhringlaga þunglyndislyf (t.d. klómipramín, nortriptylín og desipramín), sefandi fentíazínlyf (t.d. perfenazín og tíórídazín, sjá kafla 4.3 Frábendingar), risperidón, ákveðin lyf við hjartsláttartruflunum í flokki 1C (t.d. própafenón og flekaíníð) og metóprólól. Ekki er ráðlagt að nota paroxetín ásamt metóprólóli þegar það er notað við hjartabilun, vegna þess hversu þröngan lækningalegan stuðul metóprólól hefur við þessari ábendingu.

Endoxifen er mikilvægt virkt umbrotsefni tamoxífens sem myndast fyrir tilstilli CYP2D6 og hefur veruleg áhrif á virkni tamoxífens. Óafturkræf hömlun paroxetíns á CYP2D6 leiðir til lækkunar á plasmabéttni endoxífens (sjá kafla 4.4).

Áfengi

Eins og á við um önnur geðlyf ætti að ráðleggja sjúklingum að forðast notkun áfengis á meðan þeir taka paroxetín.

Segavarnarlyf til inntöku

Komið geta fram milliverkanir á lyfjahvörf paroxetíns og segavarnarlyfja til inntöku. Samtímis notkun paroxetíns og segavarnarlyfja til inntöku getur leitt til aukinna segavarnandi áhrifa og blæðingarhættu. Því ætti að sýna varúð hjá sjúklingum sem eru á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun).

Bólgueyðandi verkjalyf (NSAID), aspirín og önnur lyf sem hafa áhrif á blóðflögur

Komið geta fram milliverkanir á lyfjahvörf paroxetíns og bólgueyðandi verkjalyfja/aspiríns. Samtímis notkun paroxetíns og bólgueyðandi verkjalyfja/aspiríns getur valdið aukinni blæðingarhættu (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun). Ráðlagt er að sýna varúð hjá sjúklingum sem taka SSRI-lyf samtímis segavarnarlyfjum til inntöku, lyfjum sem vitað er að hafa áhrif á starfsemi blóðflagna eða sem auka blæðingarhættu (t.d. sefandi lyfjum eins og klózapíni, fentíazínium, flestum þríhringlaga þunglyndislyfjum, aspiríni, bólgueyðandi verkjalyfjum, COX-2-hemlum) og auk þess hjá sjúklingum með sjúkrasögu um blæðingarsjúkdóma eða með sjúkdóma sem auka blæðingarhættu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi

Sumar klínískar rannsóknir hafa sýnt fram á að sérhæfðir serótónínendurupptökuhemlar (þ.m.t. paroxetín) geti haft áhrif á gæði sæðis. Þessi áhrif virðast ganga til baka þegar meðferð er hætt. Í þessum rannsóknum voru áhrif á frjósemi ekki skoðuð, en breytingar á gæðum sæðis geta haft áhrif á frjósemi hjá sumum körlum.

Meðganga

Sumar faraldsfræðilegar rannsóknir gefa til kynna lítið aukna hættu á meðfæddum göllum, sérstaklega göllum í hjarta- og æðakerfi (t.d. í skilrími á milli hjartahólfa og hjartagátta) í tengslum við notkun paroxetíns á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Ekki er vitað hvernig þessar breytingar verða. Niðurstöðurnar benda til þess að líkurnar á fæðingu barns með hjartagalla eftir útsetningu fyrir paroxetíni í móðurkviði séu innan við 2/100 en áætluð tíðni slíkra galla er um það bil 1/100 við fæðingar almennt.

Paroxetín ætti aðeins að nota á meðgöngu þegar það er talið bráðnauðsynlegt.

Læknirinn sem ávísar lyfinu þarf að veða og meta aðra meðferðarmöguleika hjá þunguðum konum eða konum sem stefna að því að verða þungaðar. Forðast skal að hætta meðferð skyndilega á meðgöngu (sjá „Fráhrarfseinkenni þegar meðferð með paroxetíni er hætt“, kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf).

Fylgjast ætti með nýburum ef móðirin hefur notað paroxetín fram á síðari stig meðgöngu, sérstaklega fram á síðasta þriðjung.

Eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá nýburum þegar móðirin hefur notað paroxetín á síðari stigum meðgöngu: öndunarörðugleikar, blámi, öndunarstöðvun, krampar, óstöðugur líkamshiti, næringarörðugleikar, uppköst, blóðsykursfall, ofstæling (hypertonia), slekja (hypotonia), ofviðbrögð (hyperreflexia), skjálfti, taugaspenningur, óvæð, svefnhöfði, þrálátur grátur, svefnörðugleikar.

Þessi einkenni geta verið annað hvort vegna serótónvirkra áhrifa eða fráhrarfseinkenna.

Í flestum tilfellum koma þessi einkenni fram þegar í stað eða mjög stuttu eftir fæðingu (<24 klst.).

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa bent til þess að notkun sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla á meðgöngu, sérstaklega seint á meðgöngu, geti leitt til aukinnar hættu á viðvarandi lungnaháþrýstingi hjá nýburum (PPHN). Áhættan sem kom í ljós var u.þ.b. 5 tilvik á hverjar 1000 meðgöngur. Almennt koma fram u.þ.b. 1 til 2 tilvik af viðvarandi lungnaháþrýstingi hjá nýburum fyrir hverjar 1000 meðgöngur.

Dýratilraunir sýndu fram á eiturverkanir á æxlun en bentu ekki til beinna neikvæðra áhrifa m.t.t. meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingar eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3 Forklínískar upplýsingar)

Brjóstagjöf

Lítið magn paroxetíns skilst út í brjóstamjólki. Í rannsóknum sem birtar hafa verið var magn í sermi ungbarns á brjósti ógreinanlegt (<2 ng/ml) eða mjög lítið (<4 ng/ml) og engin merki sáust um lyfjaáhrif hjá þessum ungbörnum. Þar sem ekki er reiknað með neinum áhrifum á barnið, má íhuga brjóstagjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Klínískar rannsóknir hafa sýnt fram á að paroxetínmeðferð veldur ekki skerðingu á hughreyfi- eða skilvitlegri virkni. Þrátt fyrir það skal vara sjúklinga við hugsanlegum áhrifum á hæfni til að aka bifreið eða stjórna hættulegum vélum eins og á við um önnur geðlyf.

Þó paroxetín valdi ekki aukinni skerðingu á vitsmuna- og hreyfihæfni af völdum áfengis, er samtímis notkun paroxetíns og áfengis ekki ráðleg.

4.8 Aukaverkanir

Tíðni og alvarleiki sumra aukaverkananna, sem taldar eru upp hér á eftir, getur minnkað við áframhaldandi meðferð og eru þess yfirleitt ekki valdandi að hætta þurfi meðferðinni.

Aukaverkanirnar eru flokkaðar hér að neðan eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar (>1/10), algengar (>1/100, <1/10), sjaldgæfar (>1/1.000, <1/100), mjög sjaldgæfar (>1/10.000, <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), þar með talin einstök tilvik.

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: óeðlilegar blæðingar, sérstaklega í húð og slímhimnum (aðallega flekkblæðing).
Koma örsjaldan fyrir: blóðflagnafæð.

Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir: ofnæmi (þ.m.t. ofsakláði og ofsabjúgur).

Innkirtlar

Örsjaldan koma fyrir: heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemma (SIADH).

Efnaskipti og næring

Algengar: hækkuð gildi kólesteróls, minnkuð matarlyst.

Mjög sjaldgæfar: blóðnatríumlækkun.

Blóðnatríumlækkun kom aðallega fram hjá öldruðum sjúklingum og er stundum til komin vegna heilkennis óeðlilegrar seytingar þvagstemma (SIADH).

Geðræn vandamál

Algengar: svefndrungi, svefnleysi, æsingur, óeðlilegir draumar (þ.á.m. martraðir).

Sjaldgæfar: rugl, ofskynjanir.

Mjög sjaldgæfar: oflætisviðbrögð, kvíði, sjálfshvarf (depersonalisation), felmtursköst, hvíldaróþol (akathisia) (sjá kafla 4.4).

Tíðni ekki þekkt: sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígshögðun.

Tilkynnt hefur verið um sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígstengda hegðun meðan á paroxetín meðferð stendur eða fljótlega eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Þessi einkenni geta líka verið til komin vegna sjúkdómsins sem liggur að baki.

Taugakerfi

Mjög algengar: Skert einbeiting

Algengar: svimi, skjálfti, höfuðverkur.

Sjaldgæfar: utanstrýtukvillar (extrapyramidal disorders).

Mjög sjaldgæfar: krampar, fótaóeirð (RLS)

Koma örsjaldan fyrir: serótónínheilkenni (einkenni þess geta verið m.a. æsingur, rugl, aukin svitamyndun, ofskynjanir, ofviðbrögð (hyperreflexia), vöðvaykkjakrampi (myoclonus), hrollur, hraðtaktur og skjálfti).

Tilkynnt hefur verið um utanstrýtukvilla, þ.á m. truflanir í vöðvaspennu í munni og andliti hjá sjúklingum sem stundum voru með undirliggjandi hreyfitregðusjúkdóma eða sem voru á sefandi (neuroleptic) lyfjameðferð.

Augu

Algengar: þokusýn.

Sjaldgæfar: ljósopsvíkkun (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglu við notkun).

Koma örsjaldan fyrir: bráð gláka.

Eyru og vöndarhús

Tíðni ekki þekkt: eyrnasuð.

Hjarta

Sjaldgæfar: skútahraðtaktur.

Mjög sjaldgæfar: hægláttur.

Æðar

Sjaldgæfar: tímabundin hækkun eða lækkun blóðþrýstings, réttstöðulágþrýstingur.

Tilkynnt hefur verið um tímabundna hækkun eða lækkun á blóðþrýstingi í kjölfar meðferðar með paroxetíni, aðallega hjá sjúklingum sem fyrir hafa háan blóðþrýsting eða þjást af kvíða.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: geispi.

Meltingarfæri

Mjög algengar: ógleði.

Algengar: hægðatregða, niðurgangur, uppköst, munnþurrkur.

Koma örsjaldan fyrir: blæðingar frá meltingarvegi.

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: hækkun lifrarendíma.

Koma örsjaldan fyrir: lifraruflanir (s.s. lifrabólga, stundum í tengslum við gulu og/eða lifrabílu).

Tilkynnt hefur verið um hækkun á lifrarendísum. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið tilkynnt um lifraruflanir (s.s. lifrabólgu, stundum í tengslum við gulu og/eða lifrabílu). Íhuga ætti að hætta paroxétínmeðferð ef hækkun í lifrarprófum heldur áfram að koma fram.

Húð og undirhúð

Algengar: aukin svitamyndun.

Sjaldgæfar: útbrot, kláði.

Koma örsjaldan fyrir: alvarlegar aukaverkanir á húð (þ.á.m. regnbogarodasótt, Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrep í húðþekju, ljósnæmisviðbrögð).

Nýru og þvaggfæri

Sjaldgæfar: þvaggteppa, þvagleki.

Æxlunarfæri og brjóst

Mjög algengar: truflanir á kynlífi.

Mjög sjaldgæfar: aukning mjólkurprótíns í blóði/mjólkurflæði.

Koma örsjaldan fyrir: standpína.

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: liðverkir, vöðvaþrautir.

Faraldsfræðilegar rannsóknir, sem aðallega fóru fram á sjúklingum 50 ára og eldri, sýna aukna hættu á beinbrotum hjá sjúklingum sem fá SSRI lyf og þríhringlaga geðdeyfðarlyf. Orsakir eru ekki þekktar.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir tengdar íkomuleið

Algengar: þröttleysi, þyngdaraukning.

Koma örsjaldan fyrir: útlímabjúgur (peripheral oedema).

FRÁHVARFSEINKENNI SEM KOMIÐ Hafa fram Þegar PAROXETÍNNOTKUN ER HÆTT

Algengar: svimi, skyntruflanir, svefntruflanir, kvíði, höfuðverkur.

Sjaldgæfar: æsingur, ógleði, skjálfti, rugl, svitnun, tilfinningalegt ójafnvægi, sjóntruflanir, sláttarónot, niðurgangur, pírringur.

Þegar paroxetínmeðferð er hætt (sérstaklega ef það er gert snögglega) veldur það oft fráhrarfseinkennum.

Tilkynnt hefur verið um svima, skyntruflanir (þ.á.m. óeðlilegt húðskyn og tilfinningu um rafstraum og eyrnasuð), svefntruflanir (þ.á.m. ákafa drauma), æsing eða kvíða, ógleði, skjálfta, rugl, aukin svitamyndun, höfuðverk, niðurgangur, sláttarónot, tilfinningalegt ójafnvægi, pírringur og sjóntruflanir. Þessi einkenni eru venjulega væg til miðlungsalvarleg og þarfnast ekki meðferðar en geta þó verið alvarleg hjá sumum sjúklingum og/eða langvarandi. Því er mælt með því að paroxetínskammtar séu minnkaðir smám saman þegar ekki er lengur þörf á frekari meðferð (sjá kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf og kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun).

AUKAVERKANIR Í KLÍNÍSKUM RANNSÓKNUM Á BÖRNUM

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram:

Aukin sjálfsvígstengd hegðun (m.a. sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir), sjálfsskaðandi hegðun og aukin fjandsemi. Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir komu aðallega fram í klínískum rannsóknum hjá unglingum með alvarlegt þunglyndi (Major Depressive Disorder). Fjandsemi jókst sérstaklega hjá börnum með þráhyggju- og áráturöskun og sérstaklega hjá börnum yngri en 12 ára.

Aðrar aukaverkanir sem komu fram voru: minnkuð matarlyst, skjálfti, aukin svitamyndun, ofhreyfni (hyperkinesia), æsingur og tilfinningalegur óstöðugleiki (þ.á.m. grátur og skapsveiflur), aukaverkanir tengdar blæðingum, aðallega í húð og slímhúð.

Aukaverkanir sem komu fram eftir að meðferð var hætt/notkun paroxetíns minnkuð smám saman: tilfinningalegur óstöðugleiki (þ.á.m. grátur, skapsveiflur, sjálfsskaðar, sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir), taugaóstyrkur, sundl, ógleði og kviðverkir (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun).

Sjá frekari upplýsingar um klínískar rannsóknir hjá börnum í kafla 5.1

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Þær upplýsingar sem til eru um ofskömmun paroxetíns hafa sýnt að öryggismörk þess eru víð.

Reynsla af ofskömmun paroxetíns bendir til þess að auk þeirra einkenna sem lýst er í kafla 4.8

Aukaverkanir, hefur verið tilkynnt um sótthita og ósjálfráða vöðvasamdrætti.

Sjúklingar hafa almennt náð sér án alvarlegra afleiðinga, jafnvel þegar skammtar allt að 2.000 mg hafa verið teknir einir og sér. Öðru hverju hefur verið greint frá dái eða breytingum á hjartalínuriti sem örsjaldan hefur valdið dauðsföllum, yfirleitt þegar paroxetín hefur verið tekið samhliða öðrum geðlyfjum, með eða án áfengis.

Meðferð

Ekkert sértækt mótefni er þekkt.

Meðferðin skal vera samkvæmt almennum reglum um meðferð við ofskömmun á þunglyndislyfjum.

Íhuga má gjöf 20 til 30 g af lyfjakolum ef hægt er innan fárra klukkustunda frá inntöku of stórs skammts, til að draga úr frásogi paroxetíns.

Veita skal stuðningsmeðferð, gera tíðar mælingar á lífsmörkum og hafa náði eftirlit með sjúklingnum. Meðferð sjúklings skal vera í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þunglyndislyf - sértækir serótónín endurupptökuhemlar, ATC flokkur: N 06 AB 05

Verkunarháttur

Paroxetín er öflugur og sértækur hemill á upptöku 5-hýdroxýtryptamíns (5-HT, serótónín) og er þessi sértæka hömlun á upptöku 5-HT í taugafrumum heilans talin vera undirstaða verkunar þess og virkni á þráhyggju- og árátturöskun, félagslegan ótta/félagsfælni, almenna kvíðaröskun, áfallastreituröskun og felmtursröskun.

Paroxetín er efnafræðilega óskýlt þríhringlaga, fjórhringlaga og öðrum fánlegum þunglyndislyfjum. Paroxetín hefur litla sækni í múskarínvirka kólínvirka viðtaka og dýrarannsóknir hafa aðeins bent til vægra andkólínvirkra eiginleika.

Í samræmi við þessa sértæku virkni hafa rannsóknir *in vitro* bent til þess að andstætt þríhringlaga þunglyndislyfjum hefur paroxetín litla sækni í alfa1, alfa2 og beta adrenergiðtaka, dópamín (D2), 5-HT1-líka, 5-HT2 og histamín (H1) viðtaka. Þessi skortur á samskiptum við viðtaka aftan taugamóta (post-synaptic receptors) *in vitro* er rökstuddur í rannsóknum *in vivo* sem sýna fram á skort á eiginleikum til bælingar á miðtaugakerfinu og lækkunar blóðþrýstings.

Lyfhrif

Paroxetín skerðir ekki hughreyfivirkni (psychomotor function) og eykur ekki á bælandi áhrif etanóls. Eins og á við um aðra sérstæka hemla á upptöku 5-HT, veldur paroxetín einkennum of mikillar örvunar 5-HT viðtaka þegar það er gefið dýrum sem áður voru gefnir mónóamínóoxíðasahemlar (MAO-hemlar) eða tryptófan.

Atferlisrannsóknir og rannsóknir á heilarafriti benda til þess að paroxetín sé vægt örvandi í skömmtum sem almennt eru stærri en þarf til að hamla upptöku 5-HT. Örvandi eiginleikarnir eru ekki “amfetamín-líkir” að gerð.

Dýrarannsóknir benda til þess að paroxetín þolist vel í hjarta- og æðakerfinu. Paroxetín veldur engum klínískt mikilvægum breytingum á blóðþrýstingi, hjartsláttartíðni eða hjartarafriti eftir að það er gefið heilbrigðum einstaklingum.

Rannsóknir benda til þess að, öfugt við þunglyndislyf sem hamla upptöku noradrenalíns, hefur paroxetín miklu minni tilhneigingu til að hamla áhrifum gúanetidíns til lækkunar blóðþrýstings. Við meðferð þunglyndissjúkdóma er virkni paroxetíns sambærileg við hefðbundin þunglyndislyf. Það eru einnig vísbendingar um að paroxetín hafi læknisfræðilegt gildi hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað hefðbundinni meðferð.

Skömmtun paroxetíns að morgni hefur ekki skaðleg áhrif á gæði eða lengd svefns. Þar að auki er líklegt að svefn batni þegar sjúklingar byrja að svara paroxetínmeðferð.

Skammtasvörun

Í rannsóknum með ákveðnum skömmtum var skammtasvörunarferillinn flatur, sem bendir ekki til þess að hagur sé í því, m.t.t. virkni, að nota stærri skammta en ráðlagðir eru. Þó eru til klínískar upplýsingar sem gefa til kynna að það gæti gagnast sumum sjúklingum að auka skammtinn.

Langtímavirkni

Sýnt hefur verið fram á langtímavirkni paroxetíns við þunglyndi í 52 vikna rannsókn á viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja bakslag: 12% sjúklinga sem fengu paroxetín (20-40 mg á dag) fengu bakslag samanborið við 28% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Langtímavirkni paroxetíns til meðferðar á þráhyggju- og árátturöskun hefur verið skoðuð í þremur 24 vikna rannsóknum á viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja bakslag. Ein af rannsóknunum þremur sýndi marktækan mun á hlutfalli bakslaga hjá paroxetíni (38%) samanborið við lyfleysu (59%).

Sýnt hefur verið fram á langtímavirkni paroxetíns við felmtursröskun í 24 vikna rannsókn á viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja bakslag: 5% sjúklinga sem fengu paroxetín (10-40 mg á dag) fengu bakslag, samanborið við 30% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þessar niðurstöður voru studdar í 36 vikna rannsókn á viðhaldsmeðferð.

Ekki hefur verið sýnt nægilega vel fram á langtímavirkni paroxetíns til meðferðar á félagslegum ótta, almennri kvíðaröskun og áfallastreituröskun.

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum á börnum

Í klínískum skammtímarannsóknum (til allt að 10-12 vikna) hjá börnum og unglingum sáust eftirfarandi aukaverkanir hjá a.m.k. 2% sjúklinga sem fengu paroxetín og komu fyrir a.m.k. tvöfalt oft en hjá þeim sem fengu lyfleysu: aukin sjálfsvígstengd hegðun (þ.m.t. tilraunir til sjálfsvígs og sjálfsvígshugleiðingar), sjálfsskaðahegðun og aukin fjandsemi. Sjálfsvígshugleiðingar og –tilraunir sáust aðallega í klínískum rannsóknum hjá unglingum með alvarlegt þunglyndi. Aukin fjandsemi kom aðallega fyrir hjá börnum með þráhyggju- og árátturöskun og þá sérstaklega hjá yngri börnum undir 12 ára aldri. Aðrar aukaverkanir sem sáust oft hjá hópnum sem tók paroxetín samanborið við lyfleysuhópinn voru: minnkuð matarlyst, skjálfti, svitnun, ofhreyfni (hyperkinesia), æsingur, tilfinningalegt ójafnvægi (þ.m.t. grátur og skapsveiflur).

Í rannsóknum þar sem skammtar voru minnkaðir smám saman voru einkenni sem komu fram hjá a.m.k. 2% sjúklinga og a.m.k. tvöfalt oft en hjá lyfleysuhóp á meðan verið var að minnka skammta eða eftir að meðferð var hætt: tilfinningalegt ójafnvægi (þ.m.t. grátur, skapsveiflur, sjálfsskaði, sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstilraunir), taugaóstyrkur, svimi, ógleði og kvíðverkir (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun).

Í fimm samhlíða hóprannsóknum þar sem meðferð stóð yfir í átta vikur til átta mánuði, komu fram aukaverkanir tengdar blæðingum, sérstaklega í húð og slímhúð, hjá sjúklingum sem fengu paroxetín og tíðnin var 1,74% miðað við 0,74% sem sást hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Paroxetín frásogast vel eftir inntöku og umbrotnar við fyrstu umferð í lifur.

Vegna fyrstu umferðar umbrotanna er það magn paroxetíns sem fer út í blóðrásina minna en það sem frásogast úr meltingarveginum.

Mettun að hluta til getur orðið vegna áhrifanna af fyrstu umferð og plasmaúthreinsun minnkað meðan uppsöfnun eykst með stærri stökum skömmtum eða fleiri skömmtum. Þetta leiðir til þess að hækkun á plasmáþétti paroxetíns er ekki í réttu hlutfalli og af þeim sökum eru lyfjahvarfabreytur ekki stöðugar, sem veldur ólínulegum lyfjahvörfum. Ólínuleikinn er þó almennt lítill og er bundinn við þá einstaklinga sem ná lágri plasmáþétti við litla skammta. Stöðug altæk blóðþétti næst 7-14 dögum eftir að meðferð er hafin með lyfjaformi með hraða eða stýrða losun og lyfjahvörf virðast ekki breytast við langtímameðferð.

Dreifing

Paroxetín hefur mikla dreifingu í vefjum og útreikningar á lyfjahvörfum benda til að aðeins 1% af paroxetíninu í líkamanum sé í plasma.

Við lækningalega þétti eru u.þ.b. 95% paroxetíns próteinbundin.

Ekki hefur verið sýnt fram á samband milli plasmáþétti og klínískrar verkunar lyfsins (aukaverkana og virkni).

Lítið magn flyst yfir í brjóstamjólk kvenna og í fóstur rannsóknastofudýra.

Umbrot

Meginumbrotsefni paroxetíns eru skautaðar og samtengdar afurðir oxunar og metýleringar sem hreinsast tafarlaust út. M.t.t. hlutfallslega lítillar lyfjafraeðilegrar virkni þeirra er mjög ólíklegt að þau eigi þátt í lækningalegri verkun paroxetíns. Umbrot virðast ekki draga úr sértækri virkni paroxetíns á upptöku 5-HT í taugafrumum.

Brotthvarf

Þvagútskilnaður óbreytts paroxetíns er yfirleitt minni en 2% af skammti en þvagútskilnaður umbrotsefna er um 64% af skammti. U.þ.b. 36% af skammtinum skilst út með hægðum, líklega með galli, en þar af er óbreytt paroxetín minna en 1% af skammtinum. Þannig verður brotthvarf paroxetíns nær eingöngu með umbrotum.

Útskilnaður umbrotsefna er í tveimur fösum, til að byrja með vegna umbrota við fyrstu umferð í lifur og síðar með altæku brotthvarfi paroxetíns. Helmingunartími brotthvarfs er breytilegur en er yfirleitt u.þ.b. 1 dagur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir og sjúklingar með skerta nýrna-/lifrarstarfsemi

Komið hefur fram aukin plasmabéttni paroxetíns hjá öldruðum og hjá sjúklingum með alvarlega nýrnastarfsbilun eða skerta lifrarstarfsemi en bil plasmabéttinnar skarast við bilið hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gerðar hafa verið rannsóknir á eituráhrifum á rhesusapa og rottur (albino rats); hjá báðum tegundum er umbrotsferlið svipað því sem lýst er hjá mönnum. Eins og búist var við með fitusæknar amínur, þ.á m. þríhringlaga þunglyndislyf, greindist uppsöfnun fosfólípíða (phospholipidosis) í rottum.

Uppsöfnun fosfólípíða sást ekki í rannsóknum á primötum sem stóðu yfir í allt að eitt ár með skömmtum sem voru 6 sinnum stærri en ráðlagt skammtabil lækningalegra skammta.

Krabbameinsvaldandi áhrif: Í tveggja ára rannsóknum sem gerðar voru á músum og rottum, hafði paroxetín engin æxlismyndandi áhrif.

Eiturverkanir á erfðaeftni: Ekki sást eiturverkanir á erfðaeftni í flokki rannsókna *in vitro* og *in vivo*.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun í rottum hefur sýnt fram á að paroxetín hefur áhrif á frjósemi karl- og kvendýra. Hjá rottum sást aukinn ungasauði og seinkun í beingervingu. Síðari áhrifin tengdust líklega eiturverkunum á móðurina og eru ekki talin vera vegna beinna áhrifa á fóstrið/nýburann.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Magnesiumsterat
Natríumserkjuglýkólat
Mannitól
Örkristallaður sellulósi
Pólýmetakrýlat
Pólývínýlalkóhól
Talkúm
Sojalesítín
Xanthan gúmmí
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar 20, 50, 60 og 100 töflur. 5 x 20 og 10 x 20 töflur.
Plastglas 20, 60, 100, 200 og 250 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf.
Reykjavíkurvegi 78,
220 Hafnarfirði.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/03/035/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 15. september 2003.
Dagsetning endurskoðunar markaðsleyfis 24. ágúst 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. ágúst 2011.