

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Paxetin 20 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg paroxetín (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,24 mg af sojalesitíni.

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.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

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

Skammtar

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

Þráhyggju- og árátturöskun (OCD)

Ráðlagður skammtur er 40 mg á dag. Sjúklingar eiga 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 á 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).

Felmtursröskun

Ráðlagður skammtur er 40 mg á dag. Hefja á 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 á 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).

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 á að endurskoða reglulega (sjá kafla 5.1).

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 á að endurskoða reglulega (sjá kafla 5.1).

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 á að endurskoða reglulega (sjá kafla 5.1).

Fráhvarfseinkenni sem komið hafa fram þegar paroxetín notkun er hætt

Forðast á að hætta meðferð skyndilega (sjá kafla 4.4 og 4.8). 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

Börn og unglingar (7-17 ára)

Paroxetín á ekki að nota til meðferðar hjá börnum og unglिंगum vegna þess að fram hefur komið í klínískum samanburðarrannsóknum að paroxetín tengist aukinni sjálfsvígshættu og óvild. Að auki hefur ekki verið fullkomlega sýnt fram á verkun í þessum rannsóknum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn yngri en 7 ára

Notkun paroxetíns hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 7 ára. Paroxetín skal ekki nota fyrir en sýnt hefur verið fram á verkun og öryggi notkunar hjá þessum aldurshópi.

Aldraðir

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

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 á að takmarka skammta við lægri enda skammtabils.

Lyfjagjöf

Mælt er með því að paroxetín sé tekið inn einu sinni á dag að morgni með mat. Töfluna skal gleypa fremur en tyggja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, jarðhnetum, soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

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. 24 klst. eftir að meðferð með afturkræfum MAO-hemli hefur verið hætt (t.d. móklóbemíði, linezólídi, metýlþíóníníum klóríð (metýlen blár; greiningarefni til notkunar fyrir aðgerðir, sem er afturkræfur ósértækur MAO-hemill).

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.

Paroxetín má ekki nota ásamt tíórídazíni eða pímozíði (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sýna á 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 á skammta af paroxetíni smám saman þar til bestri svörun er náð (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Börn og unglíngar

Ekki á að nota paroxetín handa börnum og unglíngum undir 18 ára aldri. Sjálfsvígstengt atferli (sjálfsvígstílaunir og sjálfsvígshugleiðingar) og óvild (aðallega árásarhneigð, mótþrói og reiði) var algengara í klínískri rannsókn hjá börnum og unglíngum 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 sjálfsvígshegðunar hjá sjúklingnum. Að auki vantar upplýsingar um langtímaöryggi hjá börnum og unglíngum 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. Vegna þess að bati kemur oft ekki fram á fyrstu vikum meðferðar eða í lengri tíma, á 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 sjálfsvígstílaunir og á 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 sjálfsvígshegðun hjá sjúklingum undir 25 ára aldri sem fengu þunglyndislyf, borið saman við þá sem fengu lyfleysu (sjá einnig kafla 5.1).

Viðhafa á 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) á 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. Vegna þess að þessi heilkenni geta leitt til sjúkdóma sem hugsanlega geta verið lífshættulegir, á að hætta paroxetínmeðferð ef slík einkenni (sem lýsa sér með fjölda einkenna, s.s. ofurhita, stíðleika, vöðvarkrakampa (myoclonus), óstöðugleika í ósjálfráða taugakerfinu (autonomic instability), hugsanlega samfara hröðum sveiflum á lífsmörkum, breytingum á andlegu ástandi þ.á m. rugli, þirringi og mjög mikilli geðæsingu sem leiðist út í æði (delerium) og dá) koma fram og hefja á einkennabundna stuðningsmeðferð. Ekki á að nota paroxetín ásamt serótónín-forstigsefnum (s.s. L-tryptófani og oxítriptani) vegna hættu á serótónvirkni heilkenni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Oflæti (mania)

Eins og á við öll þunglyndislyf á 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).

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. Auk þess hafa rannsóknir bent til þess að þéttni glúkósa í blóði geti hækkað þegar paroxetín og pravastatín eru gefin samhliða (sjá kafla 4.5).

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 á 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 getur paroxetín valdið ljósopsstæringu (mydriasis) og á að sýna aðgát við notkun handa sjúklingum með þrönghornsgláku eða sjúkrasögu um gláku.

Hjartasjúkdómar

Gera á hefðbundnar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum með hjartasjúkdóma.

Lenging QT-bils

Greint hefur verið frá lengingu QT-bils eftir markaðssetningu lyfsins.

Nota á paroxetín með varúð hjá sjúklingum með sögu (fjölskyldusögu) um lengingu QT-bils, sem nota lyf við hjartsláttartruflunum samhliða eða önnur lyf sem hugsanlega geta lengt QT-bil eða eru með áður greindan hjartasjúkdóm sem skiptir máli, eins og hjartabilun, blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta,

gáttasleglarof, taktruflun frá sleglum, hæglátt og blóðkalíum- eða blóðmagnesiúmlækkun (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Blóðnatríumlækkun

Einstöku sinnum hefur verið tilkynnt um blóðnatríumlækkun, aðallega hjá öldruðum sjúklingum. Einnig á 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 og frá legi. Serótónín endurupptökuhemlar (SSRI)/serótónín-noradrenalin endurupptökuhemlar (SNRI) geta aukið hættu á blæðingum eftir fæðingu (sjá kafla 4.6 og 4.8). Aldraðir sjúklingar geta verið í aukinni hættu gagnvart blæðingum, öðrum en tíðablæðingum.

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, fentíazínunum, 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 (sjá kafla 4.8).

Kynlífstruflun

Sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI) geta valdið einkennum kynlífstruflunar (sjá kafla 4.8). Borist hafa tilkynningar um langvarandi kynlífstruflun þar sem einkennin eru enn til staðar þrátt fyrir að notkun SSRI-lyfja sé hætt.

Milliverkun við tamoxífen

Paroxetín, sem er öflugur hemill á CYP2D6, getur leitt til minni þéttni endoxífens, eins mikilvægasta virka umbrotsefnis tamoxífens. Því skal alltaf þegar hægt er forðast notkun paroxetíns meðan á tamoxífenmeðferð stendur (sjá kafla 4.5).

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). 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), svfntruflanir (þ.á m. ákafa drauma), æsing eða kvíða, ógleði, skjálfta, rugl, aukna svitamyndun, höfuðverk, niðurgang, sláttarónot, tilfinningalegt ójafnvægi, þirring og sjóntruflanir. Þessi einkenni eru venjulega væg til miðlungsalvarleg en geta þó verið alvarleg hjá sumum sjúklingum. Þau koma venjulega fram á fyrstu dögnum 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 kafla 4.2).

Hjálparefni

Sojalesítín

Sojalesítín (E322) getur innihaldið sojaprótein, og getur þar af leiðandi valdið ofnæmisviðbrögðum hjá þeim sem eru viðkvæmir fyrir jarðhnetum eða soja.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

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). Sýna á varúð og fylgjast ber nánar með sjúklingum þegar serótónvirk lyf (svo sem L-trýptófan, triptön, tramadol, linezólíd, metýlþíoníníum klóríð (metýlen blár), sérhæfðir serótónínendurupptökuhemlar, litíum, petidín, búprenorfín og náttúrulyf 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).

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).

Lyf sem lengja QT-bil

Hætta á lengingu QT-bils og/eða takttruflun frá sleglum (t.d. margbreytilegum sleglahraðtakti (torsades de pointes)) getur verið aukin við samhliða notkun lyfja sem lengja QT-bil (t.d. tiltekin geðrofslyf) (sjá kafla 4.4). Ekki má nota lyfið samhliða tíórídazíni og paroxetíni því eins og með önnur lyf sem hamla lifrarendur CYP450 2D6 getur paroxetín aukið þéttni tíórídazíns í plasma sem getur lengt QT-bil (sjá kafla 4.3).

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 á 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, fenóbarbitáli 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).

Tauga- og vöðvablokkar

Sérhæfðir serótónínendurupptökuhemlar geta lækkað þéttni kólínesterasa í plasma, sem leiðir til lengri tauga- og vöðvablokkandi verkunar mívakúríums og súxamétóns.

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 lækkun um u.þ.b. 55% á þéttni paroxetíns í plasma. Þéttni fosamprenavírs/rítónavírs í plasma, við samhliðagjöf 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 á 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 og kaflann „Lyf sem lengja QT-bil“ í kafla 4.5 hér að framan), risperidón, atómoxetín, ákveðin lyf við hjartsláttartruflunum í flokki Ic (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.

Í gögnum hefur verið greint frá lyfjahvarfarafræðilegri milliverkun á milli CYP2D6-hemla og tamoxífens, sem sýnir 65-75% lægri plasmagildi fyrir eitt af mikilvægari virku formum tamoxífens, þ.e. endoxífen. Í nokkrum rannsóknum hefur verið greint frá minni virkni tamoxífens samhliða notkun sumra þunglyndislyfja af flokki sérhæfðra serótónínendurupptökumhemla. Vegna þess að ekki er hægt að útiloka skerta virkni tamoxífens skal alltaf þegar hægt er forðast notkun þess samhliða öflugum CYP2D6-hemlum (þ. á m. paroxetíni) (sjá kafla 4.4).

Áfengi

Eins og á við um önnur geðlyf á 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 á að sýna varúð hjá sjúklingum sem eru á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku (sjá kafla 4.4).

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

Komið geta fram milliverkanir á lyfjahvörf paroxetíns og bólguþandi verkjalyfja/aspiríns. Samtímis notkun paroxetíns og bólguþandi verkjalyfja/aspiríns getur valdið aukinni blæðingarhættu (sjá kafla 4.4). 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, fentíazínum, flestum þríhringlaga þunglyndislyfjum, aspiríni, bólguþandi verkjalyfjum, COX-2-hemlum) og auk þess hjá sjúklingum með sjúkrasögu um blæðingarsjúkdóma eða með sjúkdóma sem auka blæðingarhættu.

Pravastatín

Milliverkun á milli paroxetíns og pravastatíns hefur komið fram í rannsóknum sem bendir til þess að gjöf paroxetíns og pravastatíns samtímis geti valdið aukinni þéttni glúkósa í blóði. Aðlaga gæti þurft skammta sykursýkislyfja til inntöku og/eða insúlíns, hjá sjúklingum með sykursýki sem fá bæði paroxetín og pravastatín (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Sumar faraldsfræðilegar rannsóknir gefa til kynna aukna hættu á fæðingargöllum, sérstaklega göllum í hjarta- og æðakerfi (t.d. í skilrúmi 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 á aðeins að nota á meðgöngu þegar það er talið bráðnauðsynlegt. Læknirinn sem ávísar lyfinu þarf að veita og meta aðra meðferðarmöguleika hjá þunguðum konum eða konum sem stefna að því að verða þunguðar. Forðast skal að hætta meðferð skyndilega á meðgöngu (sjá kafla 4.2).

Gögn fengin úr áhorfsrannsókn benda til aukinnar hættu (minna en tvöfalt meiri hættu) á blæðingum eftir fæðingu við notkun SSRI-/SNRI-lyfja í síðasta mánuði fyrir fæðingu (sjá kafla 4.4 og 4.8).

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

Eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá nýburanum 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, svefndrungi og 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 nýburanum (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 nýburanum fyrir hverjar 1000 meðgöngur.

Dýratilraunir sýndu fram á eiturvekanir 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).

Brjóstgjöf

Lítið magn paroxetíns skilst út í brjóstamjólk. 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. Vegna þess að ekki er reiknað með neinum áhrifum á barnið, má íhuga brjóstgjöf.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt að paroxetín getur haft áhrif á gæði sáðfrumna (sjá kafla 5.3). Upplýsingar úr *in vitro* rannsóknum hjá mönnum geta bent til einhverra áhrifa á gæði sáðfrumna, en hins vegar, í tilfellogreinum hjá mönnum (human case reports) með ákveðnum SSRI lyfjum (þ.á m. paroxetíni) hefur verið skýrt frá því að áhrifin á gæði sáðfrumna eru afturkræf. Hingað til hefur ekki verið sýnt fram á áhrif á frjósemi hjá mönnum.

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), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: óeðlilegar blæðingar, sérstaklega í húð og slímhimnum (þ.á.m. flekkblæðingar og blæðingar frá legi), hvítfrumnafæð.

Koma örsjaldan fyrir: blóðflagnafæð.

Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir: alvarleg og hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðafnæmislík viðbrögð og ofsabjúgur).

Innkirtlar

Koma örsjaldan fyrir: heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemmaþvaka (SIADH).

Efnaskipti og næring

Algengar: hækkuð gildi kólesteróls, minnkuð matarlyst.
Sjaldgæfar: greint hefur verið frá breytingum á blóðsykursstjórnun hjá sykursýkissjúklingum (sjá kafla 4.4).

Mjög sjaldgæfar: blóðnatríumlækkun.

Blóðnatríumlækkun kom aðallega fram hjá öldruðum sjúklingum og er stundum til komin vegna heilkennis óeðlilegrar seytingar þvagstemmaþvaka (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, sjálfsvígshögðun, árásarhneigð, tannagnístran.

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

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa sést tilvik um árásarhneigð.

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

Taugakerfi

Algengar: svimi, skjálfti, höfuðverkur, skert einbeiting.

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), vöðvakykkjakrampi (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).

Koma örsjaldan fyrir: bráð gláka.

Eyru og völundarhús

Tíðni ekki þekkt: eyrnasuð.

Hjarta

Sjaldgæfar: skútahraðtaktur.

Mjög sjaldgæfar: hægsláttur.

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.

Tíðni ekki þekkt: smásæ ristilbólga

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: hækkun lifrarensíma.

Koma örsjaldan fyrir: lifrartruflanir (s.s. lifrabólga, stundum í tengslum við gulu og/eða lifrabilun). Tilkynnt hefur verið um hækkun á lifrarensímum. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið tilkynnt um lifrartruflanir (s.s. lifrabólgu, stundum í tengslum við gulu og/eða lifrabilun). Íhuga á að hætta paroxetínmeðferð 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. regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardrep í húðþekju), ofsakláði, ljósnæmisviðbrögð.

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: þvagteppa, þvagleki.

Æxlunarfæri og brjóst

Mjög algengar: truflanir á kynlífi.

Mjög sjaldgæfar: aukning prólaktíns í blóði/mjólkurflæði, tíðatruflanir (þ.á.m. asatíðir, millitíðablæðingar, tíðateppa, seinkun tíðablæðinga og óreglulegar tíðablæðingar).

Koma örsjaldan fyrir: standpína.

Tíðni ekki þekkt: blæðingar eftir fæðingu*

*Þessi aukaverkun hefur verið tilkynnt eftir notkun SSRI-/SNRI-lyfja (sjá kafla 4.4 og 4.6).

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: þróttleysi, 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, píringur.

Þegar paroxetínmeðferð er hætt (sérstaklega ef það er gert snögglega) veldur það oft fráhvarfseinkennum. Tilkynnt hefur verið um svima, skyntruflanir (þ.á.m. óeðlilegt húðskyn, tilfinningu um rafstraum og eyrnasuð), svefntruflanir (þ.á.m. ákafa drauma), æsing eða kvíða, ógleði, skjálfta, rugl, aukin svitamyndun, höfuðverk, niðurgang, sláttarónot, tilfinningalegt ójafnvægi, píring 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 og 4.4).

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 unglíngum með alvarlegt þunglyndi (major depressive disorder). Fjandsemi jókst sérstaklega hjá börnum með þráhyggju- og árátturöskun 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).

Sjá frekari upplýsingar um klínískar rannsóknir hjá börnum í kafla 5.1

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni og teikn

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

Reynsla af ofskömmtnun paroxetíns bendir til þess að auk þeirra einkenna sem lýst er í kafla 4.8, 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 ofskömmtnun 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 náðið 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 taugafurum heilans talin vera undirstaða verkunar þess og virkni á þráhyggju- og áráturöskun, félagslegan ótta/félagsfælni, almenna kvíðaröskun, áfallastreituröskun og felmtursröskun.

Paroxetín er efnafræðilega óskylt 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 adrenviðtaka, 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 mónóamínóxíðasahemlar (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.

Skömmun 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.

Greining á sjálfsvígum meðal fullorðinna

Paroxetín-sértæk greining á lyfleysuviðmiðuðum rannsóknum meðal fullorðinna með geðræna sjúkdóma sýndi hærri tíðni sjálfsvígshegðunar hjá ungum fullorðnum (á aldrinum 18-24 ára) sem fengu meðferð með paroxetíni borið saman við lyfleysu (2,19% á móti 0,92%). Engin slík aukning sást hjá eldri aldurshópnum. Hjá fullorðnum með alvarlegt þunglyndi (allir aldurshópar) sást aukning í tíðni sjálfsvígshegðunar hjá sjúklingum í meðferð með paroxetíni borið saman við lyfleysu (0,32% á móti 0,05%); öll atvikin voru sjálfsvígstilraunir. Hins vegar var meirihluti þessara tilrauna fyrir paroxetín (8 af 11) hjá yngri fullorðnum (sjá einnig kafla 4.4).

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 sjálfsvígs hugleiðingar), sjálfsskaðahegðun og aukin fjandsemi. Sjálfsvígs hugleiðingar 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 kviðverkir (sjá kafla 4.4). Í fimm samhliða hóprannsóknnum 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 plasmáúthreinsun minnkað meðan uppsöfnun eykst með stærri stökum skömmtum eða fleiri skömmtum. Þetta leiðir til þess að hækkun á plasmáþéttni 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 plasmáþéttni við litla skammta. Stöðug altæk blóðþéttni 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 þéttni eru u.þ.b. 95% paroxetíns próteinbundin.

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

Umbrot

Meginumbrotsefni paroxetíns eru skautaðar og samtengdar afurðir oxunar og metýleringar sem hreinsast tafarlaust út. M.t.t. hlutfallslega lítillar lyfjafræðilegrar 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 fösom, 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 plasmáþéttni paroxetíns hjá öldruðum og hjá sjúklingum með alvarlega nýrnastarfsbilun eða skerta lifrarstarfsemi en bil plasmáþéttinnar 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 rannsóknnum 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 erfðæfni: Ekki sást eiturverkanir á erfðæfni 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 með því að lækka frjósemishlutfall og þungunartíðni. Hjá rottum sást aukinn ungadauði 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

Magnesíum sterat
Natríumsterkjuglýkólat
Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi
Pólýmetakrýlat
Pólývínýlalkóhól
Talkúm
Sojalesítín (E322)
Xanthan gúmmí (E415)
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 filmuhúðaðar töflur; 5 x 20 og 10 x 20 filmuhúðaðar töflur.
Plastglas: 20, 60, 100, 200 og 250 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/03/035/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2003.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. ágúst 2009.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27. mars 2024.