

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Seroxat 20 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

20 mg:

Hvítar, filmuhúðaðar, sporöskjulaga, tvíkúptar töflur með ígreiptu „20“ eða „SEROXAT 20“ á annarri hliðinni og deilistriki á hinni.

20 mg töflurnar eru með deilistriki og má skipta í jafna skammta, ef með þarf.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við

- Alvarlegum þunglyndisköstum.
- Þráhyggju- og áráturöskun.
- 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. Framför verður yfirleitt hjá sjúklingum eftir eina viku en kemur þó e.t.v. ekki fram fyrir en frá annarri viku meðferðar.

Eins og á við um öll þunglyndislyf skal endurskoða skammta og aðlaga þá ef þörf er á, 3 til 4 vikum eftir að meðferð er hafin og eftir það þegar við á samkvæmt klínísku mati. Hjá sumum sjúklingum, með ófullnægjandi svörun við 20 mg, má auka skammtinn smám saman um 10 mg í einu samkvæmt svörun sjúklings, í hámarksskammt 50 mg á dag.

Sjúklingar með þunglyndi eiga að fá meðferð í nægilega langan tíma, a.m.k. 6 mánuði, til þess að tryggja að þeir séu einkennalausir.

Þráhyggju- og áráturöskun

Ráðlagður skammtur er 40 mg á dag. Hefja skal meðferð með 20 mg/dag og auka skammtinn smám saman um 10 mg í einu þar til ráðlögðum skammti er náð. Ef svörun við ráðlögðum skammti er

ófullnægjandi eftir nokkrar vikur, næst árangur hjá sumum sjúklingum þegar skammtur er aukinn smám saman í hámarksskammt, 60 mg/dag.

Sjúklingar með þráhyggju- og áráturöskun eiga að fá meðferð í nægilega langan tíma til þess að tryggja að þeir séu einkennalausir. Það getur tekið nokkra mánuði eða jafnvel enn lengri tíma (sjá kafla 5.1).

Felmtursröskun

Ráðlagður skammtur er 40 mg á dag. Hefja skal meðferð með 10 mg/dag og auka skammtinn smám saman, um 10 mg í einu, samkvæmt svörun sjúklings, þar til ráðlögðum skammti er náð. Mælt er með litlum upphafsskammti til þess að halda hugsanlegri versnun felmturseinkenna í lágmarki, en versnun verður yfirleitt í upphafi meðferðar þessa sjúkdóms. Ef svörun við ráðlögðum skammti er ófullnægjandi eftir nokkrar vikur næst árangur hjá sumum sjúklingum þegar skammtur er aukinn smám saman í hámarksskammt, 60 mg/dag.

Sjúklingar með felmtursröskun eiga að fá meðferð í nægilega langan tíma til þess að tryggja að þeir séu einkennalausir. Það getur tekið nokkra mánuði eða jafnvel enn lengri tíma (sjá kafla 5.1).

Félagslegur ótti/félagsfælni

Ráðlagður skammtur er 20 mg á dag. Ef svörun við ráðlögðum skammti er ófullnægjandi eftir nokkrar vikur, næst árangur hjá sumum sjúklingum þegar skammtur er aukinn smám saman, um 10 mg í einu, í hámarksskammt 50 mg/dag. Langvarandi notkun skal meta með reglulegu millibili (sjá kafla 5.1).

Almenn kvíðaröskun

Ráðlagður skammtur er 20 mg á dag. Ef svörun við ráðlögðum skammti er ófullnægjandi eftir nokkrar vikur, næst árangur hjá sumum sjúklingum þegar skammtur er aukinn smám saman, um 10 mg í einu, í hámarksskammt 50 mg/dag. Langvarandi notkun skal meta með reglulegu millibili (sjá kafla 5.1).

Áfallastreituröskun

Ráðlagður skammtur er 20 mg á dag. Ef svörun við ráðlögðum skammti er ófullnægjandi eftir nokkrar vikur, næst árangur hjá sumum sjúklingum þegar skammtur er aukinn smám saman, um 10 mg í einu, í hámarksskammt 50 mg/dag. Langvarandi notkun skal meta með reglulegu millibili (sjá kafla 5.1).

Fráhvarfseinkenni þegar meðferð með paroxetíni er hætt

Forðast ber að hætta meðferð skyndilega (sjá kafla 4.4 og 4.8). Í klínískum rannsóknum var dregið úr meðferð með því að minnka daglegan skammt um 10 mg með viku millibili. Ef óbærileg einkenni koma fram þegar skammtur er minnkaður eða þegar meðferð er hætt, má íhuga að auka skammtinn aftur í ávísaðan skammt. Eftir það, gæti lækningin aftur dregið úr skammtinum en þá á lengra tímabili.

Börn og unglingar (7-17 ára)

Paroxetín á ekki að nota til meðferðar hjá börnum og unglungum 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 kafla 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

Aukin þéttni paroxetíns í plasma kemur fram hjá öldruðum, en þéttisviðið skarast við það sem sést hjá yngri einstaklingum. Hefja skal meðferð með byrjunarskammti fyrir fullorðna. Hjá sumum sjúklingum gæti komið að gagni að auka skammtinn, en ekki umfram hámarksskammt sem er 40 mg á dag.

Skert nýrna-/lifrarstarfsemi

Þéttni paroxetíns í plasma verður hærrí hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín.) og þeim sem hafa skerta lifrarstarfsemi.

Því skal takmarka skammta við minnstu ráðlagða skammta.

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 eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Paroxetín má ekki nota samhliða mónóamínóoxidasahemlum (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).

Meðferð með paroxetíni má hefja:

- tveimur vikum eftir að gjöf óafturkræfra MAO-hemla hefur verið hætt, eða
- a.m.k. 24 klst. eftir að gjöf afturkræfra MAO-hemla hefur verið hætt (t.d. móklóbemíðs, línezólíds, metýltiónínklóríðs (metýlenblátt, greiningarefni til notkunar fyrir aðgerðir, sem er afturkræfur, ósértækur MAO-hemill).

Að minnsta kosti ein vika skal líða milli þess að paroxetínmeðferð er hætt og meðferð með MAO-hemlum er hafin.

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferð með paroxetíni á að hefja varlega tveimur vikum eftir að meðferð með óafturkræfum MAO-hemli er hætt eða 24 klst. eftir að meðferð með afturkræfum MAO-hemli er hætt. Paroxetínskammtinn á að auka smám saman þar til hámarkssvörun er náð (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Börn

Paroxetín á ekki að nota til meðferðar hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Hegðun tengd sjálfsvígshættu (sjálfsvígstilraun og sjálfsvígshugsanir) sem og óvild (aðallega árásargirni, mótpróahegðun og reiði) kom oftast fyrir í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með þunglyndislyfjum en þeim sem fengu lyfleysu.

Ef ákvörðun um meðferð, sem byggð er á klínísku mati, er tekin samt sem áður, á að fylgjast vel með hvort fram koma einkenni um sjálfsvígshættu hjá sjúklingnum. Upplýsingar um öryggi notkunar hjá börnum og unglingum þegar til langs tíma er litið m.t.t. vaxtar, þroska, vitsmunalegrar þróunar og hegðunar, liggja auk þess ekki fyrir.

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða versnun sjúkdómseinkenna

Þunglyndi fylgir aukin hætta á sjálfsvígshugmyndum, sjálfsskaða og sjálfsvígi (sjálfsvígstengdum atvikum). Þessi hætta er fyrir hendi þar til umtalsverður bati á sér stað. Vegna þess að framför verður e.t.v. ekki á fyrstu vikum meðferðar eða lengur, þarf að hafa náð eftirlit með sjúklingum þar til slík framför verður. Það er almenn klínísk reynsla að sjálfsvígshætta er aukin á fyrstu stigum batans.

Öðrum geðsjúkdómum, sem paroxetíni er ávísað við, getur einnig fylgt aukin hætta á sjálfsvígstengdum atvikum. Að auki geta slíkir sjúkdómar verið til staðar samhliða alvarlegu þunglyndi. Því skal gæta sömu varúðar og þegar um alvarlegt þunglyndi er að ræða þegar sjúklingum er veitt meðferð við öðrum geðsjúkdómum.

Þekkt er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengd atvik, sem og þeir sem hafa umtalsverðar sjálfsvígshugsanir þegar meðferð er hafin, eru í enn meiri hættu á að fá sjálfsvígshugmyndir eða gera tilraunir til sjálfsvígs og á að fylgjast mjög náð með þeim 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 kafla 5.1).

Fylgjast á náð með sjúklingum og sérstaklega þeim sem eru í mikilli hættu, meðan á meðferð stendur, einkum í upphafi meðferðar og þegar skömmtum er breytt. Vekja á athygli sjúklinga (og aðstandenda) á því að mikilvægt er að vera á verði gagnvart hvers konar versnun einkenna, sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsunum og óvenjulegri breytingu á hegðun og leita læknis samstundis ef þessi einkenni gera vart við sig.

Hvíldaróþol (akathisia/psychomotor restlessness)

Notkun paroxetíns hefur verið tengd hvíldaróþoli, sem einkennist af innri óróleikatilfinningu og ertingu m.t.t. skynhreyfivirkni (psychomotor agitation) svo sem því að geta ekki setið eða staðið kyrr, yfirleitt í tengslum við hugarkvöl. Mestar líkur eru á að þetta eigi sér stað á fyrstu vikum meðferðar. Hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni, getur verið skaðlegt að auka skammtinn.

Serótónínheilkenni/illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome)

Í sjaldgæfum tilvikum getur serótónínheilkenni eða einkenni sem líkjast illkynja sefunarheilkenni komið fram í tengslum við paroxetínmeðferð, sérstaklega þegar það er gefið samhliða öðrum serótónvirkum lyfjum og/eða sefandi lyfjum. Vegna þess að þessi heilkenni geta hugsanlega leitt til lífshættulegs ástands skal hætta meðferð með paroxetíni ef slíkt ástand kemur fram (einkennist af fjölda einkenna, þ.á m. eru ofurhiti (hyperthermia), stífni, vöðvakippir (myoclonus), óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu með mögulegum hröðum sveiflum á lífsmörkum, breytingar á andlegu ástandi þ.á m. ringl, pirringur, verulegt uppnám sem gengur áfram yfir í rugl og dá) og hefja stuðningsmeðferð við einkennum. Paroxetín á ekki að nota samhliða forstígfefnum serótóníns (svo sem L-trýptófani og oxitriptani) vegna hættu á serótónínheilkenni. (Sjá kafla 4.3 og 4.5).

Geðhæð

Eins og á við um öll þunglyndislyf skal nota paroxetín með varúð hjá sjúklingum sem hafa haft geðhæð. Paroxetínmeðferð skal hætt hjá öllum sjúklingum sem eru að fara inn í geðhæðarfasa.

Skert starfsemi nýrna/lifrar

Gæta þarf varúðar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá þeim sem hafa skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Sykursýki

Hjá sjúklingum með sykursýki getur meðferð með sérhæfðum serótónínendurupptökuhemlum (SSRI) haft áhrif á blóðsykursstjórnun. Skammta insúlíns og/eða sykursýkislyfja til inntöku getur þurft að aðlaga. Auk þess hafa rannsóknir bent til þess að gildi glúkósa í blóði geti hækkað þegar paroxetín og pravastatín eru gefin samhliða (sjá kafla 4.5).

Flogaveiki

Eins og á við um önnur þunglyndislyf, skal nota paroxetín með varúð hjá sjúklingum með flogaveiki.

Krampar

Heildartíðni krampa er innan við 0,1% hjá sjúklingum á paroxetínmeðferð. Ef sjúklingur fær krampa skal hætta meðferð með lyfinu.

Raflostsmeðferð (ECT)

Lítil klínísk reynsla er af gjöf paroxetíns samhliða raflostsmeðferð.

Gláka

Eins og á við um aðra sérhæfða serótónínendurupptökuhemla getur paroxetín valdið útvíkkun sjáaldra og skal því nota það með varúð hjá sjúklingum sem eru með þrönghornsgláku eða hafa verið með gláku.

Hjartasjúkdómar

Viðhafa skal 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, hægslátt og blóðkalíum- eða blóðmagnesiumlækkun (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Natríumlækkun

Natríumlækkun hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið skráð, aðallega hjá öldruðum.

Einnig skal gæta varúðar hjá þeim sjúklingum sem eiga natríumlækkun á hættu t.d. vegna samhliða lyfjameðferðar eða skorpulifrar. Natríumlækkun gengur yfirleitt til baka þegar paroxetínmeðferð er hætt.

Blæðingar

Óeðlilegar blæðingar í húð, svo sem flekkblæðingar (ecchymoses) og purpuri hafa verið skráðar í tengslum við sérhæfða serótónínendurupptökuhemla. Aðrar blæðingar, t.d. blæðingar í meltingarvegi og frá legi, hafa verið skráðar. Aldraðir sjúklingar geta verið í aukinni hættu gagnvart blæðingum, öðrum en tíðablæðingum.

Sérhæfðir serótónínendurupptökuhemlar (SSRI)/sértækir noradrenalinendurupptökuhemlar (SNRI) geta aukið hættu á blæðingum eftir fæðingu (postpartum haemorrhage) (sjá kafla 4.6 og 4.8).

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka sérhæfða serótónínendurupptökuhemla samhliða blóðþynningarlyfjum til inntöku, lyfjum sem þekkt er að hafa áhrif á starfsemi blóðflagna eða öðrum lyfjum sem geta aukið hættu á blæðingum (t.d. óhefðbundnum geðrofslyfjum svo sem clózapíni, fenótíazínnum, flestum þríhringlaga þunglyndislyfjum, acetýlsalicýlsýru, bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID lyf) og COX-2 hemlum) og einnig hjá sjúklingum sem hafa verið með blæðingarsjúkdóma eða sjúkdóma sem geta aukið blæðingartilhneigingu (sjá kafla 4.8).

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 koma fram þegar paroxetínmeðferð er hætt

Fráhvarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef meðferð er hætt skyndilega (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum komu meintilvik fram hjá 30% sjúklinga á paroxetínmeðferð þegar meðferð var hætt, en hjá 20% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Það að fráhvarfseinkenni komi fram er ekki það sama og að lyfið sé vanabindandi eða að sjúklingar verði háðir því.

Hættan á fráhvarfseinkennum getur ráðist af mörgum þáttum, þ.á m. tímalengd meðferðar, skammtastærð og á því hve hratt skammtar eru minnkaðir.

Sundl (dizziness), skyntruflanir (m.a. húðskynstruflanir, rafstuðstilfinning og eyrnasuð), svefntruflanir (m.a. átakamiklir draumar), uppnám eða kvíði, ógleði, skjálfti, rugl, aukin svitamyndun, höfuðverkur, niðurgangur, hjartsláttarónot, tilfinningalegur óstöðugleiki, píringur og sjóntruflanir hafa verið skráðar. Yfirleitt eru þessi einkenni væg eða miðlungsmikil, en geta þó hjá sumum sjúklingum verið verulega mikil. Þau koma yfirleitt fram á fyrstu dögnum eftir að meðferð er hætt, en örsjaldan hafa slík einkenni komið fram hjá sjúklingum sem hafa óvart misst úr skammt.

Yfirleitt ganga þessi einkenni yfir af sjálfu sér og hverfa venjulega innan teggja vikna, en hjá sumum sjúklingum geta þau varað lengur (tvo til þrjá mánuði eða lengur). Því er mælt með að paroxetín

skammtar séu minnkaðir smám saman þegar meðferð er hætt, á nokkrum vikum eða mánuðum, eftir því hverjar þarfir sjúklingsins eru (sjá kafla 4.2).

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.

Natríum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Serótónvirk lyf

Eins og á við um aðra sérhæfða serótónínendurupptökuhemla getur samhliðanotkun annarra serótónvirkra lyfja leitt til 5-HT tengdra áhrifa (serótónínheilkenni: sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar og þörf er á enn nánara klínísku eftirliti þegar serótónvirk lyf (svo sem L-trýptófan, triptön, tramadol, linezólíd, metýltiónínklóríð (metýlenblátt)), sérhæfðir serótónínendurupptökuhemlar, litíum, petidín, búprenorfin og 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 hækkuð gildi 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 taktruflun frá sleglum (t.d. margbreytilegum sleglahraðtakti (torsades de pointes)) getur verið aukin við samhliða notkun lyfja sem lengja QTc-bil (t.d. tiltekin geðrofslyf) (sjá kafla 4.4). Ekki má nota lyfið samhliða tíórídazíni eða prímozíði því eins og með önnur lyf sem hamla lifrarsíminu 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

Umbrot og lyfjahvörf paroxetíns geta orðið fyrir áhrifum af örvun eða hömlun ensíma sem taka þátt í umbrotum þess.

Þegar gefa á paroxetín samhliða þekktum ensímhemli, skal íhuga notkun minnstu ráðlagðra skammta. Ekki er talin þörf á aðlögun upphafsskammts þegar lyfið skal gefið samhliða þekktu ensímörvandi lyfi (t.d. karbamazepíni, rifampicíni, fenóbarbitali og fenýtóíni) eða fosamprenavíri/rítónavíri.

Við aðlögun skammta (hvort sem það er í kjölfar þess að byrjað er að nota ensímörvandi lyfi eða að því er hætt) á að hafa hliðsjón af klínískum áhrifum (þoli og verkun).

Tauga- og vöðvablokkar

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

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 gildum paroxetíns í plasma. Gildi 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 inntaka paroxetíns hækkar gildi prócýklidíns í plasma verulega. Ef andkólínvirk áhrif koma fram, á að minnka prócýklidínskammtinn.

Krampastillandi lyf: karbamazepín, fenýtóín, natríumvalpróat

Samhliðagjöf virðist ekki hafa nein áhrif á lyfjahvörf/lyfhrif hjá flogaveikum sjúklingum.

CYP2D6 hömlunargeta paroxetíns

Eins og á við um önnur þunglyndislyf, þ.á m. aðra sérhæfða serótónínendurupptökuhemla, er paroxetín hemill á lifrarensímið P450 CYP2D6. Hömlun á CYP2D6 getur leitt til aukinnar plasmáþéttni lyfja sem eru gefin samhliða og umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms.

Þetta eru m.a. tiltekin þríhringlaga þunglyndislyf (t.d. klómípramín, nortrýptilín og desípramín), sefandi fenótiazín lyf (t.d. perfenazín og tíórídazín, sjá kafla 4.3 og kaflann „Lyf sem lengja QT-bil“ í kafla 4.5 hér að framan), rísperídón, atómoxetín, tiltekin lyf við hjartsláttaróreglu af flokki 1c (t.d. própafenón og flekaíníð) og metóprólól.

Það er ekki mælt með notkun paroxetíns samhliða metóprólóli þegar það er gefið vegna hjartabilunar, vegna þess hve verkun metóprólóls er á þröngu lækningalegu bili við þessar aðstæður.

Í gögnum hefur verið greint frá lyfjahvarfafræðilegri 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 serótónínendurupptökuhemla. 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 skal ráðleggja sjúklingum að forðast áfengi þegar þeir eru á meðferð með paroxetíni.

Blóðþynningarlyf til inntöku

Milliverkun m.t.t. lyfhrifa getur átt sér stað milli paroxetíns og blóðþynningarlyfja til inntöku.

Samhliðanotkun paroxetíns og blóðþynningarlyfja til inntöku getur leitt til aukinnar blóðþynningarríknis og hættu á blæðingum. Því á að nota paroxetín með varúð hjá sjúklingum sem eru á meðferð með blóðþynningarlyfjum til inntöku. (Sjá kafla 4.4).

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID lyf) og acetýlsalicýlsýra og önnur lyf með virkni á blóðflögur

Milliverkun m.t.t. lyfhrifa getur átt sér stað milli paroxetíns og bólgueyðandi gigtarlyfja/acetýlsalicýlsýru. Samhliðanotkun paroxetíns og bólgueyðandi gigtarlyfja/acetýlsalicýlsýru getur leitt til aukinnar blæðingahættu (Sjá kafla 4.4).

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem taka sérhæfða serótónínendurupptökuhemla samhliða blóðþynningarlyfjum til inntöku, lyfjum sem þekkt er að hafa áhrif á starfsemi blóðflagna eða öðrum lyfjum sem geta aukið hættu á blæðingum (t.d. óhefðbundnum geðrofslyfjum svo sem clózapíni, fenótiazínnum, flestum þríhringlaga þunglyndislyfjum, acetýlsalicýlsýru, bólgueyðandi gigtarlyfjum og COX-2 hemlum) og einnig hjá sjúklingum sem hafa verið með blæðingarsjúkdóma eða sjúkdóma sem geta aukið blæðingartilhneigingu.

Pravastatín

Milliverkun á milli paroxetíns og pravastatíns hefur komið fram í rannsóknum sem bendir til þess að gjöf paroxetíns og pravastatíns samhliða geti valdið hækkuðum gildum 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 brjóstagjöf

Meðganga

Sumar faraldsfræðilegar rannsóknir gefa til kynna aukna hættu á fæðingargöllum, sérstaklega hjartagöllum (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 veða og meta aðra meðferðarmöguleika hjá barnshafandi konum eða konum sem ráðgera að verða barnshafandi. 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 á síðasta mánuði fyrir fæðingu (sjá kafla 4.4, 4.8).

Fylgjast skal með nýburum ef paroxetín hefur verið notað á síðari hluta meðgöngu, sérstaklega síðasta þriðjungi meðgöngu.

Eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá nýbura eftir notkun paroxetíns á síðari hluta meðgöngu: andnaud, blámi, öndunarstopp, krampar, óstöðugur líkamshiti, erfiðleikar við að nærast, uppköst, lágur blóðsykur, ofstæling, vöðvaslappleiki, ofurviðbrögð (hyperreflexia), skjálfti, taugaspenna, pirringur, svefnhöfði, stöðugur grátur, syfja og erfiðleikar með svefn. Þessi einkenni geta verið vegna serótónvirkra áhrifa eða fráhrarfseinkenna. Í flestum tilvikum koma einkennin fram strax eða fljótlega (< 24 klst.) eftir fæðingu.

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.

Rannsóknir á dýrum sýndu skaðleg áhrif á frjósemi, en bentu ekki til beinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Paroxetín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Birtar hafa verið niðurstöður rannsókna sem sýndu að sermispéttni hjá ungbörnum sem eru á brjósti var ógreinanleg (<2 nanóg/ml) eða mjög lág (<4 nanóg/ml) og engin einkenni um lyfhrif komu fram hjá þessum ungbörnum. Vegna þess að ekki er reiknað með neinum áhrifum á barnið, má íhuga brjóstagjöf.

Frjósemi

Niðurstöður hjá dýrum hafa sýnt að að paroxetín gæti haft áhrif á gæði sáðfrumna (sjá kafla 5.3). Niðurstöður *in vitro*, fyrir sýni frá mönnum, benda hugsanlega til einhverra áhrifa á gæði sáðfrumna, hins vegar hafa tilvikaskýrslur, þar sem serótónínendurupptökuhemlar (m.a. paroxetín) voru notaðir hjá mönnum, sýnt að áhrif á á gæði sáðfrumna virðast ganga til baka. Áhrif á frjósemi manna hafa ekki sést til þessa.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Klínísk reynsla hefur sýnt að meðferð með paroxetíni veldur ekki vitsmunaskerðingu eða skerðingu á skynhreyfivirkni (psychomotor function). Engu að síður, eins og á við um geðlyf, skal vara sjúklinga við hugsanlega skertri hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þó að paroxetín auki ekki á þá skerðingu á andlegri og líkamlegri hæfni sem áfengi veldur, er samhlíða notkun paroxetíns og áfengis ekki ráðlögð.

4.8 Aukaverkanir

Sumar þeirra aukaverkana sem taldar eru upp hér á eftir verða vægari og sjaldgæfari við áframhaldandi meðferð og leiða yfirleitt ekki til þess að meðferð sé hætt. Aukaverkunum sem taldar eru upp hér á eftir er raðað eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Óeðlilegar blæðingar, fyrst og fremst í húð og slímhúðum (þ.á m. flekkblæðingar og blæðingar frá legi), hvítfrumnafæð.

Koma örsjaldan fyrir: Blóðflagnafæð.

Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir: Alvarleg og hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (þ.á m. bráðaofnæmislík viðbrögð og ofnæmisjúgur (angioedema)).

Innkirtlar

Koma örsjaldan fyrir: Heilkenni of mikillar seytingar þvagstemmaþvaka (syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (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: Natríumlækkun í blóði.

Natríumlækkun í blóði hefur aðallega verið skráð hjá öldruðum sjúklingum og stundum vegna heilkennis of mikillar seytingar þvagstemmaþvaka.

Geðræn vandamál

Algengar: Syfja, svefnleysi, óróleiki, óeðlilegir draumar (þ.á m. martraðir).

Sjaldgæfar: Rugl, ofskynjanir.

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

Tíðni ekki þekkt: Sjálfsvígshugmyndir, sjálfsvígshögðun og árásarhneigð, tannagnístran.

Tilvik um sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígshögðun hafa verið tilkynnt meðan á meðferð með paroxetíni stendur eða stuttu eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa sést tilvik um árásarhneigð.

Þessi einkenni geta einnig verið vegna undirliggjandi sjúkdóms.

Taugakerfi

Algengar: Sundl (dizziness), skjálfti, höfuðverkur, skert einbeiting.

Sjaldgæfar: Extrapýramídal einkenni.

Mjög sjaldgæfar: Krampar, fótaóeirð (RLS).

Koma örsjaldan fyrir: Serótónínheilkenni (einkenni geta m.a. verið uppnám, rugl, aukin svitamyndun, ofskynjanir, ofurviðbrögð (hyperreflexia), vöðvakippir, kuldahrollur, hraður hjartsláttur og skjálfti).

Extrapýramídal einkenni hafa verið skráð þ.á m. truflanir á vöðvaspennu í munni og andliti hjá sjúklingum sem stundum hafa haft undirliggjandi sjúkdóma eða voru á meðferð með sefandi lyfjum.

Augu

Algengar: Þokusýn.

Sjaldgæfar: Útvíkkun sjáaldra (sjá kafla 4.4).

Koma örsjaldan fyrir: Bráðaglaka.

Eyru og völundarhús

Tíðni ekki þekkt: Eyrnasuð (tinnitus).

Hjartasjúkdómar

Sjaldgæfar: Hraðtaktur.

Mjög sjaldgæfar: Hægur hjartsláttur.

Æðar

Sjaldgæfar: Tímabundnar hækkanir og lækkanir á blóðþrýstingi, réttstöðulágþrýstingur.

Tímabundnar hækkanir og lækkanir á blóðþrýstingi hafa verið skráðar eftir meðferð með paroxetíni, yfirleitt hjá sjúklingum sem fyrir höfðu háan blóðþrýsting eða kvíða.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: Geispar.

Meltingarfæri

Mjög algengar: Ógleði.

Algengar: Hægðatregða, niðurgangur, uppköst, munþurrkur.

Koma örsjaldan fyrir: Blæðing í meltingarvegi.

Tíðni ekki þekkt: Smásæ ristilbólga.

Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: Hækkun lifrarendsímna.

Koma örsjaldan fyrir: Lifrarsjúkdómar (s.s. lifrabólga, sem stundum fylgir gula og/eða lifrabilun).

Hækkun lifrarendsímna hefur verið skráð. Með aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá lifrarsjúkdómum (s.s. lifrabólgu, sem stundum fylgir gula og/eða lifrabilun). Íhuga á að hætta paroxetínmeðferð ef um langvinna hækkun á niðurstöðum lifrarprófa er að ræða.

Húð og undirhúð

Algengar: Aukin svitamyndun.

Sjaldgæfar: Húðútbrot, kláði.

Koma örsjaldan fyrir: Alvarleg viðbrögð í húð (þ. á m. regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson-heilkenni og drep í húðþekju), ofsakláði, ljósnæmisviðbrögð.

Stoðkerfi og bandvefur

Mjög sjaldgæfar: Liðverkir, vöðvaverkir.

Faraldsfræðilegar rannsóknir, aðallega gerðar hjá sjúklingum 50 ára og eldri, sýna aukna hættu á beinbrotum hjá sjúklingum sem fá sérhæfða serótónínenduruppþökuhema og þríhringlaga þunglyndislyf. Verkunarhátturinn sem leiðir til þessarar hættu er ekki þekktur.

Nýru og þvaggfæri

Sjaldgæfar: Þvagteppa, ósjálfráð þvagliát.

Æxlunarfæri og brjóst

Mjög algengar: Truflun á kynlífi.

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

Koma örsjaldan fyrir: Standþína.

Tíðni ekki þekkt: Blæðingar eftir fæðingu.

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

Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið

Algengar: Þröttleysi, þyngdaraukning.

Koma örsjaldan fyrir: Bjúgur á útlimum.

Fráhvarfseinkenni þegar meðferð með paroxetíni er hætt

Algeng: Sundl (dizziness), skyntuflanir, svefntruflanir, kvíði, höfuðverkur.

Sjaldgæf: Uppnám, ógleði, skjálfti, rugl, aukin svitamyndun, tilfinningalegur óstöðugleiki, sjóntruflanir, hjartsláttarónot, niðurgangur, píringur.

Þegar paroxetínmeðferð er hætt (sérstaklega ef henni er hætt skyndilega) er algengt að fram komi fráhrarfseinkenni. Sundl (dizziness), skyntuflanir (m.a. húðskynstruflanir, rafstuðstilfinning og eyrnasuð), svefntruflanir (m.a. átakamiklir draumar), uppnám eða kvíði, ógleði, skjálfti, rugl, aukin svitamyndun, höfuðverkur, niðurgangur, hjartsláttarónot, tilfinningalegur óstöðugleiki, píringur og sjóntruflanir hafa verið skráðar.

Yfirleitt eru þessi einkenni væg eða miðlungsmikil og ganga til baka, en geta þó hjá sumum sjúklingum verið verulega mikil og/eða langvarandi. Því er mælt með að paroxetín skammtar séu minnkaðir smám saman þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4).

Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum hjá börnum

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram:

Aukin sjálfsvígstengd hegðun (m.a. sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir), sjálfsskaðar og aukin óvild. Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir komu aðallega fram í klínískum rannsóknum hjá unglingum með alvarlegt þunglyndi (Major Depressive Disorder). Óvild 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, sjúkleg hreyfingarþörf, æsingur og tilfinningalegur óstöðugleiki (þ.á m. grátur og skapsveiflur), aukaverkanir tengdar blæðingum, aðallega í húð og slímhúðum.

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 Ofskömmun

Einkenni og teikn

Upplýsingar um ofskömmun paroxetíns sýna að öryggismörk lyfsins eru víð.

Reynsla af ofskömmun paroxetíns sýnir að auk þeirra einkenna sem getið er í kafla 4.8, hefur einnig verið greint frá hita og ósjálfráðum vöðvasamdrætti. Sjúklingar hafa almennt náð sér án alvarlegra afleiðinga, jafnvel þegar skammtar allt að 2000 mg hafa verið teknir inn. Öðru hvoru hefur verið greint frá dái eða breytingum á hjartalínuriti sem örsjaldan hafa leitt til dauða, en það hefur yfirleitt verið þegar paroxetín er tekið samhliða öðrum geðlyfjum, með eða án áfengis.

Meðferð

Sértækt mótefni er ekki þekkt.

Meðferðin er almenn meðferð sem veitt er við ofskömmun allra þunglyndislyfja.

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 náð eftirlit með sjúklingnum.

Meðferð sjúklings skal vera í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þunglyndislyf - sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar,
ATC-flokkur: N06A B05.

Verkunarháttur

Paroxetín er öflugur og sértækur hemill á 5-hýdroxýtrýptamín (5-HT, serótónín) upptöku og verkun þess gegn þunglyndi og virkni gegn þráhyggju- og árátturöskun, félagslegum ótta/félagsfælni, almennri kvíðaröskun, áfallastreituröskun og felmtursköstum er talin tengjast sértækri hömlun á 5-HT upptöku í taugafurum í heila.

Paroxetín er efnafræðilega óskýlt þríhringlaga og fjórhringlaga þunglyndislyfjum sem og öðrum þunglyndislyfjum. Paroxetín hefur litla sækni í kólnirvirka múskarínviðtaka og dýrarannsóknir benda aðeins til veikra andkólnirvirkra eiginleika.

Í samræmi við þessa sértæku virkni, hafa *in vitro* rannsóknir sýnt að, andstætt því sem á við um þríhringlaga þunglyndislyf, hefur paroxetín litla sækni í alfa₁, alfa₂ og beta-adrenvirka viðtaka, dópamín (D₂), 5-HT₁ líka, 5-HT₂ og histamín (H₁) viðtaka. Þessar niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum, að ekki séu tengsl við viðtaka aftan taugamóta, eru styrktar af *in vivo* rannsóknum sem sýna hvorki bælandi verkun á miðtaugakerfið né blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Verkanir

Paroxetín dregur ekki úr skynhreyfivirkni og eykur ekki geðdeyfandi áhrif áfengis.

Eins og á við um aðra sértæka 5-HT-endurupptökuhemla veldur paroxetín einkennum um of mikla örvun 5-HT-viðtaka þegar það er gefið dýrum sem fengið hafa mónóamínóoxidasa (MAO)-hemla eða trýptófan.

Rannsóknir á hegðun og á heilalínuritum benda til þess að paroxetín hafi veika örvandi verkun í skömmtum sem almennt eru stærri en þeir sem þarf til að hamla 5-HT-upptöku. Örvunareiginleikarnir eru ekki „amfetamínlíkir“ í eðli sínu. Rannsóknir á dýrum sýna að paroxetín þolist vel m.t.t. hjarta- og æðakerfis. Paroxetín veldur engum klínískt mikilvægum breytingum á blóðþrýstingi, hjartsláttartíðni eða hjartalínuriti þegar það er gefið heilbrigðum einstaklingum. Í opinni rannsókn án viðmiða á C-QT hjá 38 heilbrigðum einstaklingum kom ekki fram lenging á QT bili við ráðlagða skammta af paroxetíni (20 mg, 40 mg eða 60 mg). Samanburðarskammtar yfir ráðlögðum skömmtum voru ekki rannsakaðir.

Rannsóknir benda til þess að andstætt þunglyndislyfjum sem hindra upptöku noradrenalíns, hafi paroxetín mun minni tilhneigingu til þess að hindra blóðþrýstingslækkandi áhrif guanetídíns.

Í meðferð gegn þunglyndi hefur paroxetín sambærilega verkun og hefðbundin þunglyndislyf.

Einnig benda niðurstöður til þess að paroxetín komi að gagni við meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað hefðbundinni meðferð.

Þegar paroxetín er tekið inn að morgni hefur það engin óheppileg áhrif á svefn, hvorki gæði hans né tímalengd. Ennfremur er líklegt að sjúklingar fái betri svefn þegar þeir 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 aldurshópunum. 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).

Svörun með tilliti til skammtastærðar

Í rannsóknum þar sem gefnir voru staðlaðir skammtar (fixed dose) er skammtasvörunarferillinn flatur, sem bendir ekki til aukinnar verkunar séu skammtar stærri en ráðlagðir skammtar. Hins vegar eru klínískar upplýsingar fyrir hendi sem benda til þess að það komi sumum sjúklingum að gagni að auka skammtinn smám saman.

Langtímaverkun

Sýnt hefur verið fram á langtímaverkun paroxetíns gegn þunglyndi í 52 vikna viðhaldsmeðferð sem hönnuð var til að koma í veg fyrir endurkomu einkenna: 12% sjúklinga sem fengu paroxetín (20-40 mg á dag) fengu bakslag, í samanburði við 28% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Langtímaverkun paroxetíns við meðferð þráhyggju- og áráturöskun hefur verið rannsökuð í þremur 24 vikna rannsóknum á viðhaldsmeðferð sem hönnuð var til að koma í veg fyrir endurkomu einkenna. Í einni af þessum þremur rannsóknum var marktækur munur á hlutfalli þeirra sem fengu bakslag milli paroxetíns (38%) og lyfleysu (59%).

Sýnt hefur verið fram á langtímaverkun paroxetíns við meðferð gegn felmtursröskun í 24 vikna viðhaldsmeðferð sem hönnuð var til að koma í veg fyrir endurkomu einkenna: 5% sjúklinga sem fengu paroxetín (10-40 mg á dag) fengu bakslag, á móti 30% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þessar niðurstöður voru studdar af 36 vikna viðhaldsrannsókn.

Langtímaverkun paroxetíns við meðferð gegn félagslegum ótta/félagsfælni, almennri kvíðaröskun og áfallastreituröskun hefur ekki verið staðfest á fullnægjandi hátt.

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum hjá börnum

Í klínískum skammtímarannsóknum (allt að 10-12 vikna) hjá börnum og unglingum komu eftirfarandi aukaverkanir fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með paroxetíni í tíðni sem var a.m.k. 2% sjúklinga og minnst tvisvar sinnum hærrí en hjá lyfleysu: aukin sjálfsvígstengd hegðun (þ.m.t. sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir), sjálfsskaðar og aukin óvild.

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir komu aðallega fram í klínískum rannsóknum hjá unglingum með alvarlegt þunglyndi. Óvild jókst sérstaklega hjá börnum með þráhyggju- og áráturöskun og sérstaklega hjá börnum yngri en 12 ára. Aðrar aukaverkanir sem komu oftast fram í hópnum sem fékk paroxetín en hópnum sem fékk lyfleysu voru: minnkuð matarlyst, skjálfti, aukin svitamyndun, sjúkleg hreyfingarþörf, æsingur og tilfinningalegur óstöðugleiki (þ.á m. grátur og skapsveiflur).

Í rannsóknum þar sem notuð var meðferðaráætlun þar sem skammtar voru minnkaðir smám saman, voru einkenni sem greint var frá, þegar skammtar voru lækkaðir eða þegar notkun paroxetíns var hætt, í tíðni sem var a.m.k. 2% sjúklinga og minnst tvisvar sinnum hærrí en hjá lyfleysu: tilfinningalegur óstöðugleiki (þ.á m. grátur, skapsveiflur, sjálfsskaðar, sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir), taugaóstyrkur, sundl, ógleði og kviðverkir (sjá kafla 4.4).

Í fimm rannsóknum með samhliða hópum þar sem lengd meðferðar var átta vikur til átta mánuðir, komu fram aukaverkanir tengdar blæðingum aðallega í húð og slímhúðum, hjá sjúklingum sem fengu paroxetín, í tíðni sem var 1,74% miðað við 0,74% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Paroxetín frásogast greiðlega eftir inntöku og umbrotnar við fyrstu umferð um lifur. Vegna umbrota við fyrstu umferð um lifur, er það magn paroxetíns sem fer út í blóðið minna en það sem frásogast frá meltingarvegi. Mettun áhrifa umbrota við fyrstu umferð um lifur, að hluta til, og minnkuð úthreinsun úr plasma eiga sér stað þegar álagið á líkamann eykst með stærri einstökum skömmtum eða við

endurtekna skammta. Þetta leiðir til þess að hækkun á þéttni paroxetíns í plasma er ekki hlutfallsleg og því eru mæligildi lyfjahvarfa ekki stöðug, sem gerir það að verkum að lyfjahvörf eru ekki línuleg. Frávikin frá línulegum lyfjahvörfum eru þó yfirleitt lítil og takmarkast við þá einstaklinga sem ná lágum plasmagildum við litla skammta.

Stöðug gildi nást 7 til 14 dögum eftir að meðferð er hafin með venjulegum töflum eða forðatöflum og lyfjahvörf virðast ekki breytast við langtímameðferð.

Dreifing

Paroxetín dreifist að stærstum hluta út í vefi og lyfjahvarfafræðilegir útreikningar sýna að aðeins 1% paroxetíns í líkamanum verður eftir í plasma.

Um það bil 95% þess paroxetíns sem er til staðar er próteinbundið við lækningalega þéttni.

Ekki hefur verið sýnt fram á fylgni milli plasmabéttni paroxetíns og klínískrar verkunar (aukaverkanir og verkun).

Umbrot

Meginumbrotsefni paroxetíns eru skautuð, samtengd myndefni oxunar og metýleringar og hreinsast greiðlega út. Vegna þess að lyfjafræðileg virkni þeirra er nánast engin er mjög ólíklegt að þau taki þátt í lækningalegri verkun paroxetíns.

Umbrot draga ekki úr sértækri verkun paroxetíns á 5-HT-upptöku taugafrumna.

Brotthvarf

Útskilnaður óbreytts paroxetíns í þvagi er almennt minni en 2% af skammtinum, en útskilnaður umbrotsefna er u.þ.b. 64% af skammtinum. Um það bil 36% af skammtinum skilst út í hægðum, líklega með galli og þar af er óbreytt paroxetín minna en 1% af skammtinum. Því stafar brotthvarf paroxetíns nánast alveg af umbroti.

Útskilnaður umbrotsefna verður í tveimur fösum, í byrjun vegna umbrota við fyrstu umferð um lifur og eftir það stýra almenn umbrot brotthvarfi paroxetíns.

Brotthvarfshelmingunartími er mismunandi en er yfirleitt u.þ.b. einn sólarhringur.

Sérstakir sjúklingshópar

Aldraðir og skert nýrna/lifrarstarfsemi

Aukin þéttni paroxetíns í plasma kemur fram hjá öldruðum, þeim sem hafa verulega skerta nýrnastarfsemi og þeim sem hafa skerta lifrarstarfsemi, en plasmabéttinn er á bili sem skarast við það sem á sér stað hjá heilbrigðum fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eiturvekunum hafa verið gerðar á rhesus öpum og albínórottum, en hjá báðum dýrategundunum er umbrotaferlið svipað því sem lýst er hjá mönnum. Eins og búast má við þegar um fitusækin amín er að ræða, þ.á m. þríhringlaga þunglyndislyf, urðu truflanir á efnaskiptum fosfólípíða hjá rottum. Truflanir á efnaskiptum fosfólípíða komu ekki fram í rannsóknum á primötum sem stóðu í allt að eitt ár, þar sem gefnir voru skammtar sem voru sex sinnum stærri en ráðlagðir klínískir skammtar.

Krabbameinsvaldandi áhrif: Í tveggja ára rannsóknum á músum og rottum hafði paroxetín engin æxlisvaldandi áhrif.

Eiturverkanir á erfðaeftni: Eiturverkanir á erfðaeftni komu ekki fram í röð *in vitro* og *in vivo* prófana.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum hafa sýnt að paroxetín hefur áhrif á frjósemi karl- og kvendýra, með því að minnka frjósemisgildi (fertility index) og draga úr tíðni þungana. Hjá rottum hækkaði dánartíðni unga og seinkun á beinmyndun átti sér stað. Síðarnefndu áhrifin urðu líklega í tengslum við eiturverkanir á móður og eru ekki talin vera bein áhrif á fóstur/nýbura.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

20 mg:

Töflukjarni:

Tvíbasískt kalsíumfosfátvíhýdrat (E341)

Natríumsterkjúglýkólat (gerð A)

Magnésíumsterat (E470b).

Filmuhúð:

Hýprómellósi (E464),

Makrógól 400

Pólýsorbit 80 (E433)

Títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 mg:

Þynnupakkning með barnaöryggi sem samanstendur af möttu PVC og lagskiptri bakhlíð með álpynnu og pappír.

Plastílát (glös) úr pólýprópýleni, með pólýetýlenloki, geta einnig verið notuð.

Pakkningastærðir: 50 x 1 tafla eða 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 og 500 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Delta Park 37

2665 Vallensbæk Strand

Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

900044 (IS)

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. apríl 1993.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. ágúst 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. desember 2025.