

**30. juli 2024**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paroxetin "Nordic Prime", filmovertrukne tabletter (Nordic Prime)**

1. **D.SP.NR.**

 20724

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Paroxetin "Nordic Prime"

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg paroxetin (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter (Nordic Prime)

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Behandling af

* Svær depression (major depression)
* Obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)
* Panikangst med og uden agorafobi
* Socialangst/socialfobi
* Generaliseret angst
* Posttraumatisk stress syndrom (PTSD)
	1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

**SVÆR DEPRESSION**

Anbefalet dosis er 20 mg daglig. Normalt ses bedring hos patienten efter en uges behandling, men der kan også gå to uger. Som med al antidepressiv medicin bør dosis tjekkes og om nødvendigt justeres efter 3-4 ugers behandling og derefter når det er klinisk relevant. For patienter med utilstrækkeligt respons på 20 mg, kan dosis øges med 10 mg gradvist op til maximalt 50 mg, afhængigt af patientrespons.

Patienter med depression skal behandles i mindst 6 måneder for at sikre, at de er symptomfri.

**OBSESSIV-KOMPULSIV TILSTAND (OCD)**

Anbefalet dosis er 40 mg daglig. Startdosis er 20 mg daglig, og dosis kan øges gradvist med 10 mg ad gangen op til anbefalet dosis. Hvis der er utilstrækkeligt respons efter nogle uger kan nogle patienter have nytte af en gradvist øget dosis op til højst 60 mg daglig.

Patienter med OCD skal behandles i en tilstrækkelig lang periode til at sikre, at de er symptomfri. Denne periode kan vare flere måneder eller endnu længere (se pkt. 5.1).

**PANIKANGST**

Anbefalet dosis er 40 mg daglig. Patienten startes på 10 mg/dag og dosis øges gradvist i 10 mg trin op til anbefalet dosis, afhængigt af patientrespons. Lav initial dosis anbefales for at minimere risikoen for forværring af paniksymptomerne, hvilket generelt anerkendt at forekomme tidligt i behandlingen af denne tilstand. Hvis utilstrækkeligt respons ses efter nogle ugers behandling, kan nogle patienter have nytte af en gradvist øget dosis op til højst 60 mg daglig.

Patienter med panikangst skal behandles i en tilstrækkelig lang periode til at sikre, at de er symptomfri. Denne periode kan vare flere måneder eller endnu længere (se pkt. 5.1).

**SOCIALANGST/SOCIALFOBI**

Anbefalet dosis er 20 mg daglig. Hvis der ses utilstrækkeligt respons efter nogle ugers behandling med anbefalet dosis, kan nogle patienter have nytte af en gradvist øget dosis, i 10 mg trin, op til højst 50 mg daglig. Langtidsbrug bør evalueres med jævne mellemrum (se pkt. 5.1).

**GENERALISERET ANGST**

Anbefalet dosis er 20 mg daglig. Hvis der ses utilstrækkeligt respons efter nogle ugers behandling med anbefalet dosis, kan nogle patienter have nytte af en gradvist øget dosis, i 10 mg trin, op til højst 50 mg daglig. Langtidsbrug bør evalueres med jævne mellemrum (se pkt. 5.1).

**POSTTRAUMATISK STRESS SYNDROM (PTSD)**

Anbefalet dosis er 20 mg daglig. Hvis der ses utilstrækkeligt respons efter nogle ugers behandling med anbefalet dosis, kan nogle patienter have nytte af en gradvist øget dosis, i 10 mg trin, op til højst 50 mg daglig. Langtidsbrug bør evalueres med jævne mellemrum (se pkt. 5.1).

**GENEREL INFORMATION**

**SYMPTOMER VED SEPONERING AF PAROXETIN**

Brat seponering bør undgås (se pkt. 4.4 og 4.8). Det nedtrapningsregime, som er blevet anvendt i kliniske studier, indebærer en reduktion af den daglige dosis med 10 mg/dag med ugentlige intervaller. Hvis reduktion af dosis eller seponering medfører uacceptable symptomer, må det overvejes at vende tilbage til den oprindeligt ordinerede dosis. Herefter kan lægen fortsætte med at reducere dosis, men i et langsommere tempo.

**Særlige populationer**

* + **Ældre**

Øgede plasmakoncentrationer af paroxetin forekommer hos ældre brugere, men plasmakoncentrationsniveauet overlapper det observerede niveau for yngre brugere. Behandlingen bør indledes med samme dosis som for voksne. Dosisøgning kan være nødvendig hos visse patienter, men bør ikke overstige 40 mg daglig.

* + **Børn og unge (7-17 år)**

Paroxetin bør ikke bruges til behandling af børn og unge da kontrollerede kliniske studier har vist en sammenhæng mellem paroxetin og øget risiko for selvmordsadfærd og fjendtlighed. Desuden har disse studier ikke i tilstrækkeligt omfang vist effekt (se pkt. 4.4 og 4.8).

* + **Børn under 7 år**

Anvendelse af paroxetin er ikke undersøgt hos børn under 7 år. Paroxetin bør ikke anvendes, så længe der ikke er dokumentation for sikkerhed og virkning for børn i denne aldersgruppe.

* + **Nedsat nyre- eller leverfunktion**

Øgede plasmakoncentrationer af paroxetin ses hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min.), eller hos patienter med nedsat leverfunktion. Doseringen bør derfor begrænses til den lave ende af det foreslåede dosisområde.

Administration

Det anbefales at indtage paroxetin én gang daglig om morgenen sammen med et måltid. Tabletten bør ikke tygges, men synkes hel.

* 1. **Kontraindikationer**
	+ Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
	+ Paroxetin er kontraindiceret i kombination med MAO-hæmmere. Linezolid (et antibiotikum, som er en reversibel non-selektiv MAO-hæmmer) kan i enkeltstående tilfælde gives sammen med paroxetin under forudsætning af tæt observation af symptomer på serotoninsyndrom samt blodtryksmonitorering (se pkt. 4.5).

Behandling med paroxetin kan påbegyndes:

* to uger efter seponering af en irreversibel MAO-hæmmer eller
* mindst 24 timer efter seponering af en reversibel MAO-hæmmer (f.eks. moclobemid, linezolid, methylthioniniumchlorid (methylenblåt; et præoperativt visualiseringsmiddel, som er en reversibel, non-selektiv MAO-hæmmer).
	+ Der bør gå mindst en uge mellem seponering af paroxetin og påbegyndelse af behandling med en MAO-hæmmer.
	+ Paroxetin bør ikke gives til patienter sammen med thioridazin, da paroxetin ligesom andre lægemidler, der hæmmer leverenzymet CYP450 2D6, kan øge plasmaniveauet af thioridazin (se pkt. 4.5). Indgift af thioridazin alene kan medføre en forlængelse af QTc-intervallet med associeret alvorlig ventrikulær arytmi, f.eks. torsades de pointes og pludselig død.
	+ Paroxetin bør ikke anvendes i kombination med pimozid (se pkt. 4.5).
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Paroxetin bør introduceres med forsigtighed to uger efter afbrydelse af behandling med en irreversibel MAO-hæmmer eller 24 timer efter afbrydelse af behandling med en reversibel MAO-hæmmer. Dosis af paroxetin skal øges gradvist, indtil der opnås optimalt respons (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5).

**Pædiatrisk population**

Paroxetin "Nordic Prime" bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år.

Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggression, trodsig adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske undersøgelser blandt børn og unge behandlet med antidepressive midler i forhold til gruppen behandlet med placebo.

Hvis det under hensyntagen til kliniske behov alligevel besluttes at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer. Derudover mangler der langtidsdata om sikkerhed hos børn og unge med hensyn til vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling (se pkt. 4.8).

**Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring**

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Andre psykiatriske lidelser, for hvilke der ordineres Paroxetin "Nordic Prime", kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Yderligere kan disse tilstande være co-morbide med svær depression. Der skal derfor tages de samme forholdsregler ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser som ved patienter med svær depression.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen (se også pkt. 5.1).

Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

**Akathisi/psykomotorisk rastløshed**

Brugen af paroxetin har været knyttet til udvikling af akathisi, som er kendetegnet ved en fornemmelse af rastløshed og psykomotorisk agitation såsom manglende evne til at sidde eller stå stille, normalt i forbindelse med indre uro. Denne tilstand indtræffer med størst sandsynlighed inden for de første par ugers behandling. For patienter, der udvikler disse symptomer, kan dosisøgning være uhensigtsmæssig.

**Serotonin syndrom/malignt neuroleptika syndrom**

I sjældne tilfælde kan der udvikles symptomer på serotoninsyndrom eller symptomer, der ligner symptomer på malignt neuroleptika syndrom, i forbindelse med paroxetin­behandling, navnlig ved indgift sammen med andre serotonerge og/eller neuroleptiske midler. Da disse syndromer kan medføre potentielt livstruende tilstande, bør paroxetin­behandlingen seponeres ved forekomst af disse tilstande (der er kendetegnet ved en række symptomer, f.eks. hypertermi, stivhed, myoklonus, unormal autonom funktion eventuelt med hurtige udsving i vitale tegn, ændringer i den mentale tilstand, herunder konfusion, irritabilitet, ekstrem agitation, der udvikler sig til delirium og koma), og der bør indledes symptomatisk støttebehandling. Paroxetin bør ikke bruges sammen med serotonin­prækursorer (f.eks. L-tryptofan og oxitriptan) på grund af risikoen for serotonerge syndrom (se pkt. 4.3 og 4.5).

**Seksuel dysfunktion**

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)/serotonin- og noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI.

**Mani**

Ligesom andre antidepressiva skal paroxetin anvendes med forsigtighed til patienter, der lider af eller har lidt af mani. Paroxetin bør seponeres fra patienter i manisk fase.

**Nedsat nyre- eller leverfunktion**

Der skal udvises forsigtighed ved patienter med svær nedsat nyrefunktion eller nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

**Diabetes**

Behandling med SSRI’er kan ændre den glykæmiske kontrol hos patienter med diabetes. Det kan være nødvendigt at justere dosis af insulin og/eller oral hypoglykæmisk medicin. I studier er der desuden set tegn på, at blodglucoseniveauerne kan stige, når paroxetin og pravastatin administreres samtidigt (se pkt. 4.5).

**Epilepsi**

Ligesom andre antidepressiva skal paroxetin anvendes med forsigtighed til patienter, der lider af epilepsi.

**Kramper**

Forekomsten af kramper ses hos færre end 0,1 % af de patienter, der behandles med paroxetin. Lægemidlet bør seponeres hos patienter, der udvikler kramper.

**Elektrochok (ECT)**

Der er kun begrænset klinisk erfaring med indgift af paroxetin, samtidig med at der gives elektrochok.

**Glaukom**

Ligesom andre SSRI kan paroxetin forårsage mydriasis og skal anvendes med forsigtighed hos patienter der har eller har haft snævervinklet glaukom.

**Hjertelidelser**

De sædvanlige forholdsregler skal tages ved antidepressiv behandling af patienter med hjertelidelser.

**Hyponatriæmi**

Hyponatriæmi er rapporteret i sjældne tilfælde, hovedsageligt hos ældre. Der bør ligeledes udvises forsigtighed hos patienter, der er disponeret for hyponatriæmi, f.eks. i forbindelse med samtidig brug af andre lægemidler og cirrose. Hyponatriæmi forsvinder generelt ved seponering af paroxetin.

**Blødning**

Der er rapporteret om kutane anormale blødninger, f.eks. ekkymose og purpura, i forbindelse med SSRI. Der er ligeledes rapporteret om andre blødningstegn, f.eks. gastrointestinal og gynækologisk blødning. Ældre patienter kan have øget risiko for ikke-menstruationsrelateret blødning.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager SSRI samtidig med orale antikoagulanter, lægemidler, der vides at påvirke blodpladefunktionen eller andre lægemidler, som kan øge risikoen for blødning (f.eks. atypiske antipsykotika som clozapin, phenothiaziner, de fleste TCA’er, acetylsalicylsyre, NSAID’er, COX-2-hæmmere), samt hos patienter med tendens til blødning eller med lidelser, der gør dem prædisponeret for blødning (se pkt. 4.8).

**Interaktion med tamoxifen**

Paroxetin, en potent hæmmer af CYP2D6, kan medføre reducerede koncentrationer af endoxifen, der er en af de vigtigste aktive metabolitter af tamoxifen. Paroxetin skal derfor så vidt muligt undgås under behandling med tamoxifen (se pkt. 4.5).

**Symptomer ved seponering af paroxetin**

Seponeringssymptomer er almindeligt forekommende ved stop af behandling, især hvis der er tale om brat seponering (se pkt. 4.8). I kliniske undersøgelser er bivirkninger set ved stop af behandling hos 30 % af patienterne behandlet med paroxetin og hos 20 % af patienterne behandlet med placebo. Forekomst af seponeringssymptomer er ikke ensbetydende med, at lægemidlet er misbrugs- eller afhængighedsskabende.

Risikoen for seponeringssymptomer kan afhænge af flere faktorer, f.eks. varigheden og behandlingsdosis samt hvordan dosis er blevet reduceret. Der er rapporteret svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (herunder paræstesi, fornemmelse af elektrisk stød og tinnitus), søvnforstyrrelser (herunder intense drømme), agitation eller angst, kvalme, tremor, konfusion, svedtendens, hovedpine, diarré, palpitationer, emotionel uligevægt, irritabilitet og synsforstyrrelser. Hos de fleste patienter er disse symptomer milde til moderate, men hos nogle patienter kan de være svære. De indtræder normalt inden for de første dage efter seponering af behandlingen, men symptomerne er i meget sjældne tilfælde rapporteret hos patienter, der uforvarende har sprunget en dosis over. Symptomerne er generelt forbigående og forsvinder normalt inden for to uger, mens de hos enkelte kan vare længere (2-3 måneder eller mere). Det anbefales derfor at seponere behandlingen gradvist ved nedtrapning af dosis over en periode på flere uger eller måneder alt efter patientens behov (se "Abstinenssymptomer ved seponering af paroxetin" i pkt. 4.2).

**Paroxetin "Nordic Prime" indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Serotonerge lægemidler**

Som med andre SSRI kan samtidig administration af paroxetin og serotonerge lægemidler medføre 5-HT-associerede virkninger (serotoninsyndrom: se pkt. 4.4). Der bør udvises forsigtighed og tættere klinisk monitorering bør foretages når serotonerge lægemidler (såsom L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, methylthioniniumchlorid (methylenblåt), SSRI, lithium, pethidin og perikumpræparater (Hypericum perforatum)) kombineres med paroxetin. Det tilrådes også at udvise forsigtighed, når fentanyl anvendes i forbindelse med universel anæstesi eller til behandling af kroniske smerter. Samtidig administration af paroxetin og MAO-hæmmere er kontraindikeret pga. risiko for serotoninsyndrom (se pkt. 4.3).

 **Pimozid**

Forøgede pimozid niveauer, med en gennemsnitlig stigning på 2,5 gang, er blevet påvist under et studie med en enkelt, lav dosis pimozid (2 mg) når det administreres samtidigt med 60 mg paroxetin. Dette kan forklares med paroxetins evne til at hæmme CYP2D6. På grund af pimozids smalle terapeutiske indeks og dets kendte evne til at forlænge QT interval, er samtidig brug af pimozid og paroxetin kontraindikeret (se pkt. 4.3).

**Lægemiddelmetaboliserende enzymer**

Paroxetins metabolisme og farmakokinetik kan påvirkes ved induktion eller hæmning af lægemiddelmetaboliserende enzymer.

Ved indgift af paroxetin sammen med en kendt lægemiddelmetaboliserende enzymhæmmer bør der anvendes doser i den lave ende af det foreslåede dosisområde.

Initial dosisjustering af paroxetin er ikke nødvendig, når det tages sammen med kendte lægemiddelmetaboliserende enzyminduktorer (f.eks. carbamazepin, rifampicin, phenobarbital og phenytoin) eller sammen med fosamprenavir/ritonavir. Eventuel dosisjustering af paroxetin (enten før eller efter stop af behandling med en enzyminduktor) skal følge den kliniske effekt (tolerabilitet og virkning).

**Neuromuskulære blokkere**

SSRI´er kan reducere cholinesteraseaktivitet i plasma, hvilket medfører forlængelse af den neuromuskulære blokerende virkning af mivacurium og suxamethonium.

**Fosamprenavir/ritonavir**

Samtidig administration af fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg to gange daglig og paroxetin 20 mg daglig i sunde raske frivillige i 10 dage nedsætter plasmaniveauet af paroxetin med ca. 55 %. Plasmaniveauet af fosamprenavir/ritonavir ved samtidig administration af paroxetin svarer til lignende referenceværdier af andre studier, hvilket indikerer, at paroxetin ikke har nogen signifikant effekt på metabolismen af fosamprenavir/ritonavir. Der er ingen tilgængelige dataom langtidseffekten (mere end 10 dage) af samtidig administration af paroxetin og fosamprenavir/ritonavir.

**Procyclidin**

Daglig indgift af paroxetin øger procyclidins plasmaniveau væsentligt. Hvis der ses antikolinerge virkninger, skal procyclidindosis nedsættes.

**Antikrampemidler**

Carbamazepin, fenytoin, natriumvalproat. Samtidig indgift lader ikke til at have nogen virkning på den farmakokinetiske/-dynamiske profil hos epilepsipatienter.

 **CYP2D6-hæmmende effekt af paroxetin**

Som med andre antidepressive midler inklusiv SSRI-præparater, hæmmer paroxetin det hepatiske cytokrom P450 enzym CYP2D6. Hæmning af CYP2D6 kan føre til øget plasma koncentration af samtidig administrerede lægemidler, som metaboliseres af dette enzym.

Disse inkluderer visse Type 1c-antiarytmika (f.eks. clomipramin, nortriptylin og desipramin), phenothiazin neuroleptika (f.eks. perphenazin og thioridazin se pkt. 4.3), risperidon, atomoxetin, visse Type 1c antiarytmikum (f.eks. propafenon og flecainid) og metoprolol. Det anbefales ikke at anvende paroxetin samtidig med metoprolol når dette gives ved hjerteinsufficiens på grund af det smalle terapeutiske indeks med metopolol i denne indikation.

Farmakokinetisk interaktion mellem CYP2DC-hæmmere og tamoxifen, der viser en nedsat plasmakoncentration af endoxifen, en af de mere aktive former af tamoxifen, på 65-75 %, er rapporteret i litteraturen. I nogle studier er der rapporteret om nedsat virkning af tamoxifen ved samtidig brug af nogle SSRI’er. Da nedsat virkning af tamoxifen ikke kan udelukkes, bør samtidig administration af potente CYP2D6-hæmmere (inklusive paroxetin) så vidt muligt undgås (se pkt. 4.4).

**Alkohol**

Som ved andre psykotrope lægemidler bør patienten informeres om at undgå alkohol under behandling med paroxetin.

**Orale antikoagulanter**

Der kan forekomme farmakodynamisk interaktion mellem paroxetin og orale antikoagulanter. Samtidig indgift af paroxetin og orale antikoagulanter kan medføre øget antikoagulantaktivitet og risiko for blødning. Paroxetin bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter, som er under behandling med orale antikoagulanter (se pkt. 4.4).

**NSAID og acetylsalicylsyre og andre lægemiddelstoffer med virkning på blodpladerne**

Der kan forekomme farmakodynamisk interaktion mellem paroxetin og NSAID/acetylsalicylsyre. Samtidig indgift af paroxetin og NSAID/acetylsalicylsyre kan medføre øget risiko for blødning (se pkt. 4.4).

Forsigtighed bør udvises når patienter, der tager SSRI samtidig er i behandling med antikoagulantia eller lægemidler som har indvirkning på blodpladerne eller forårsager øget risiko for blødning (f.eks. atypiske antipsykotika som clozapin, phenotiaziner, de fleste tricykliske antidepressiva, acetylsalicylsyre, NSAID, COX-2 inhibitorer). Ligeledes bør forsigtighed udvises med patienter som tidligere har haft blødninger eller som er prædisponerede for blødninger.

**Pravastatin**

I studier er der set en interaktion mellem paroxetin og pravastatin, der tyder på, at samtidig administration af paroxetin og pravastatin kan føre til en stigning i blodglucoseniveauerne. Hos patienter med diabetes mellitus, som får både paroxetin og pravastatin, kan det være nødvendigt at justere dosis af orale hypoglykæmika og/eller insulin (se pkt. 4.4).

* 1. **Graviditet og amning**

**Fertilitet**

Data fra dyrestudier har vist, at paroxetin kan påvirke sædkvaliteten (se pkt. 5.3). In vitro data med humant materiale indikerer en vis effekt på sædkvaliteten. Humane spontane rapporter om brug af visse SSRI’er har vist, at effekten på sædkvaliteten er reversibel. Hidtil er der ikke observeret påvirkning af den humane fertilitet.

**Graviditet**

Epidemiologiske studier indikerer en forøget risiko for medfødte misdannelser, især kardiovaskulære (f.eks. ventrikelseptumdefekter og atrieseptumdefekter) i forbindelse med brugen af paroxetin i første trimester. Mekanismen er ukendt. Data tyder på, at risikoen for at få et barn med en kardiovaskulær defekt, hvis moderen har taget paroxetin, er mindre end 2/100 sammenlignet med en forventet rate for disse defekter, på ca. 1/100 i den almindelige befolkning.

Paroxetin bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation. Den behandlende læge bør overveje muligheden for alternativ behandling til gravide kvinder og kvinder der planlægger at blive gravide. Brat seponering bør undgås under graviditet (se "Symptomer ved seponering af paroxetin" under pkt. 4.2).

Nyfødte skal observeres, hvis moderen fortsætter med at bruge paroxetin til langt hen i graviditeten, særligt i sidste trimester.

Følgende symptomer kan forekomme hos den nyfødte efter moderens brug af paroxetin i de sene stadier af graviditeten: åndedrætsbesvær, cyanose, apnø, kramper, temperaturudsving, besvær med fødeindtagelse, opkastning, hypoglykæmi, hypotoni, hypertoni, hyperrefleksi, tremor, dirren, irritabilitet, letargi, konstant gråd, somnolens og problemer med at sove. Disse symptomer kan være forårsaget af enten serotonerge effekter eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfælde begynder komplikationerne umiddelbart eller hurtigt (< 24 timer) efter fødslen.

Epidemiologiske data tyder på at brug af SSRI’er under graviditet, især sidst i graviditeten, kan forøge risikoen for Persisterende Pulmonal Hypertension hos den Nyfødte (PPHN). Den observerede risiko var ca. 5 tilfælde for hver 1000 graviditeter. I den almindelige befolkning er risikoen 1 til 2 tilfælde af PPHN for hver 1000 graviditeter.

Dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet, men tyder ikke på direkte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

**Amning**

Små mængder paroxetin udskilles i modermælk. I publicerede undersøgelser kunne der ikke påvises serumkoncentrationer hos ammede spædbørn (< 2 ng/ml), eller de var meget lave (< 4 ng/ml). Der blev ikke observeret lægemiddelvirkninger hos disse spædbørn. Amning kan overvejes, da ingen påvirkning forventes.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Kliniske erfaringer har vist, at behandling med paroxetin ikke er forbundet med nedsat kognitiv eller psykomotorisk funktion. Som med alle psykofarmaka bør patienterne alligevel advares om, at deres evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan blive forringet.

Selvom paroxetin ikke yderligere forringer de mentale eller motoriske evner, som skyldes alkohol, frarådes samtidig brug af paroxetin og alkohol.

* 1. **Bivirkninger**

Intensiteten og hyppigheden af nogle af nedenstående bivirkninger kan aftage i løbet af behandlingen og fører generelt ikke til afbrydelse af behandlingen. Bivirkningerne er inddelt efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Blod og lymfesystem**

Ikke almindelig: Unormal blødning, fortrinsvis hud- og slimhindeblødninger (herunder ekkymose og gynækologisk blødning).

Meget sjælden: Trombocytopeni.

**Immunsystemet**

Meget sjælden: Alvorlige og potentielt fatale allergiske reaktioner (herunder anafylaktoide reaktioner og angioødem).

**Det endokrine system**

Meget sjælden: SIADH (Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone secretion).

**Metabolisme og ernæring**

Almindelig: Forhøjet kolesterol, nedsat appetit.

Ikke almindelig: Der er rapporteret om ændringer i den glykæmiske kontrol hos diabetespatienter (se pkt. 4.4).

Sjælden: Hyponatriæmi.

Hyponatriæmi er fortrinsvis rapporteret hos ældre patienter og undertiden på grund af SIADH.

**Psykiske forstyrrelser**

Almindelig: Somnolens, insomnia, agitation, unormale drømme (inklusive mareridt).

Ikke almindelig: Konfusion, hallucinationer.

Sjælden: Maniske reaktioner, angst, depersonalisation, panikanfald, akathisi (se pkt. 4.4).

Ikke kendt: Selvmordstanker, selvmordsadfærd, aggression, bruksisme.

Tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd er rapporteret under behandling med paroxetin eller kort efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

Tilfælde af aggression er iagttaget efter markedsføring.

Disse symptomer kan også skyldes den underliggende sygdom.

**Nervesystemet**

Almindelig: Svimmelhed, tremor, hovedpine, koncentrationsbesvær.

Ikke almindelig: Ekstrapyramidale lidelser.

Sjælden: Akathisi (se pkt. 4.4), kramper, uro i benene (Restless legs syndrome – RLS).

Meget sjælden: Serotoninsyndrom (symptomer kan være agitation, konfusion, diaforese, hallucinationer, hyperrefleksi, myoklonus, skælven, takykardi og tremor).

Ekstrapyramidale lidelser, herunder oro-facial dystoni, er undertiden rapporteret hos patienter med underliggende bevægelsesforstyrrelser eller hos patienter i behandling med neuroleptika.

**Øjne**

Almindelig: Sløret syn

Ikke almindelig: Mydriasis (se pkt. 4.4)

Meget sjælden: Akut glaukom.

**Øre og labyrint**

Frekvens ikke kendt: Tinnitus

**Hjerte**

Ikke almindelig: Sinus takykardi.

Sjælden: Bradycardi.

**Vaskulære sygdomme**

Ikke almindelig: Forbigående stigning eller fald i blodtryk, postural hypotension.

Forbigående stigning eller fald i blodtryk er rapporteret efter behandling med paroxetin, oftest hos patienter med forudgående hypertension eller angst.

**Luftveje, thorax og mediastinum**

Almindelig: Gaben.

**Mave-tarm-kanalen**

Meget almindelig: Kvalme.

Almindelig: Forstoppelse, diarre, opkastning, mundtørhed.

Meget sjælden: Gastrointestinal blødning.

Ikke kendt: Mikroskopisk colitis.

**Lever og galdeveje**

Sjælden: Forhøjede leverenzymer.

Meget sjælden: Leverpåvirkning (f.eks. hepatitis, undertiden forbundet med gulsot og/eller leversvigt). Der er rapporteret forhøjede leverenzymer. Der er også meget sjældent modtaget post-marketing rapporter om leverpåvirkning (hepatitis, undertiden forbundet med gulsot og/eller leversvigt). Seponering af paroxetin må overvejes, hvis testresultater viser længerevarende påvirkning af leverfunktionen.

**Hud og subkutane væv**

Almindelig: Svedtendens.

Ikke almindelig: Hududslæt, kløe.

Meget sjælden: Svære kutane bivirkninger (herunder erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse), urticaria, fotosensibilitet.

**Nyrer og urinveje**

Ikke almindelig: Urinretention, urininkontinens.

**Det reproduktive system og mammae**

Meget almindelig: Seksuel dysfunktion.

Sjælden: Hyperprolaktinæmi/galaktorre, menstruationsforstyrrelser (herunder menoragi, metroragi, amenoré, forsinket menstruation og uregelmæssig menstruation).

Meget sjælden: Priapisme.

**Knogler, led, muskler og bindevæv**

Sjælden: Artralgi, myalgi

Epidemiologiske studier hovedsageligt udført hos patienter på 50 år og opefter, viser en forøget risiko for knoglebrud hos patienter som får SSRI’er eller TCA’er. Mekanismen bag dette er ukendt.

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

Almindelig: Asteni, vægtforøgelse.

Meget sjælden: Perifert ødem.

**Symptomer ved seponering af paroxetin**

Almindelig: Svimmelhed, sensoriske forstyrrelser, søvnforstyrrelser, angst, hovedpine.

Ikke almindelig: Agitation, kvalme, tremor, konfusion, svedtendens, emotionel uligevægt, synsforstyrrelser, hjertebanken, diarré, irritabilitet.

Seponering af paroxetin (især brat seponering) medfører ofte symptomer. Der er rapporteret svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (herunder paræstesi, fornemmelse af elektrisk stød og tinnitus), søvnforstyrrelser (herunder intense drømme), agitation eller angst, kvalme, tremor, konfusion, svedtendens, hovedpine, diarré, hjertebanken, emotionel uligevægt, irritabilitet og synsforstyrrelser.

Hos de fleste patienter er disse symptomer milde til moderate og forbigående, men hos nogle patienter kan de være svære og/eller langvarige. Det anbefales derfor, når paroxetinbehandling ikke længere er påkrævet, at seponere medicinen gradvist ved nedtrapning af dosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

**Bivirkninger set ved pædiatriske kliniske undersøgelser**

Der er observeret følgende bivirkninger:

Øget selvmordsrelateret adfærd (herunder selvmordsforsøg og selvmordstanker), selvdestruktive handlinger og øget fjendtlighed. Selvmordstanker og selvmordsforsøg forekom hovedsageligt i kliniske forsøg med unge med større depressive forstyrrelser. Øget fjendtlighed forekom specielt hos børn med obsessiv-kompulsiv tilstand, især hos børn under 12 år.

Derudover blev der set følgende hændelser: Nedsat appetit, tremor, øget svedtendens, hyperkinesi, agitation, emotionel labilitet (inklusive gråd og humørsvingninger), blødningsrelaterede bivirkninger, hovedsageligt i huden og slimhinderne.

Efter seponering/nedtrapning af paroxetin er der set følgende hændelser: Emotionel labilitet (inklusive gråd, humørsvingninger, selvdestruktive handlinger, selvmordstanker og selvmordsforsøg), nervøsitet, svimmelhed, kvalme og mavesmerter (se pkt. 4.4).

Der findes yderligere information om kliniske forsøg udført hos børn i pkt. 5.1.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

* 1. **Overdosering**

*Tegn og symptomer*

Den tilgængelige information om overdosering af paroxetin viser, at sikkerhedsgrænserne er vide. Erfaringerne ved overdosering af paroxetin har indikeret, at foruden de symptomer, som nævnes i pkt. 4.8, er feber og ufrivillige muskelsammentrækninger blevet rapporteret. Patienterne restitueredes generelt uden alvorlige følgetilstande, også i tilfælde hvor doser på op til 2000 mg er blevet taget på en gang. Hændelser såsom koma eller EKG-ændringer er i enkelte tilfælde blevet rapporteret og i meget sjældne tilfælde med dødelig udgang, men generelt ved indtagelse af paroxetin i forbindelse med andre psykotrope lægemidler med eller uden indtagelse af alkohol.

*Behandling*

Der kendes ingen specifik antidot.

Behandlingen bør omfatte de foranstaltninger, som normalt anvendes ved behandling af overdosis af ethvert andet antidepressivt middel. For at nedsætte absorptionen af paroxetin, kan administration af 20-30 g medicinsk kul overvejes, hvis det er muligt inden for få timer efter indtagelse af overdosis. Støttende behandling med hyppig monitorering af vitale tegn og omhyggelig observation er indiceret. Patientens behandling skal være, som der er klinisk indikation for.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 06 AB 05. Antidepressiva, selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI).

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

**Virkningsmekanisme**

Paroxetin er en potent og selektiv hæmmer af optagelsen af 5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin), og dets antidepressive virkning og effektivitet ved behandling af OCD, socialangst/socialfobi, generaliseret angst, posttraumatisk stress syndrom og panikangst anses for at være forbundet med dets specifikke hæmning af optagelsen af 5-HT i hjerneneuroner.

Paroxetin er kemisk ikke relateret til tricykliske, tetracykliske og andre tilgængelige antidepressiva. Paroxetin har lav affinitet til muskarine kolinerge receptorer, og dyreforsøg har kun indiceret svage antikolinerge egenskaber.

I overensstemmelse med denne selektive virkning har in vitro undersøgelser vist, at paroxetin i modsætning til tricykliske antidepressiva har ringe affinitet til alfal, alfa2 og beta-adrenoceptorer, dopamin (D2), 5-HTl-lignende, 5-HT2- og histamin (H1)-receptorer. Denne mangel på interaktion med postsynaptiske receptorer in vitro underbygges af in vivo undersøgelser, som har vist mangel på CNS-nedsættende og hypotensive egenskaber.

**Farmakodynamisk virkning**

Paroxetin nedsætter ikke den psykomotoriske funktion og forstærker heller ikke ethanols depressive virkninger.

Ligesom andre selektive 5-HT-optagshæmmere giver paroxetin symptomer på øget 5-HT -receptorstimulation ved indgift hos dyr, som tidligere har fået MAO-hæmmere eller tryptofan. Adfærds- og EEG-undersøgelser viser, at paroxetin virker svagt aktiverende ved doser, der generelt ligger over det, der kræves for at hæmme 5-HT -optagelsen. Aktiveringsegenskaberne er ikke af "amfetaminlignende" art.

Dyreforsøg viser, at paroxetin tolereres godt af hele hjerte-kar-systemet. Paroxetin producerer ingen klinisk signifikante ændringer i blodtryk, hjertefrekvens og EKG efter indgift hos raske individer. Undersøgelser viser, at paroxetin i modsætning til antidepressiva, som hæmmer optagelsen af noradrenalin, har langt mindre tilbøjelighed til at hæmme de antihypertensive virkninger af guanethidin.

Ved behandling af depression kan paroxetins virkning sammenlignes med standard­antidepressiva.

Der er også visse tegn på, at paroxetin kan være af terapeutisk værdi for patienter, som ikke reagerer på standardbehandling.

Morgendosering med paroxetin har ingen skadelig virkning på søvnens kvalitet eller varighed. Patienterne vil desuden sandsynligvis opleve, at de sover bedre, når de begynder at reagere på paroxetinbehandlingen.

**Selvmordsanalyse hos voksne**

En paroxetin-specifik analyse af placebokontrollerede kliniske studier hos voksne med psykiske lidelser viste en højere frekvens af selvmordsadfærd hos unge voksne (18-24 år) behandlet med paroxetin sammenlignet med placebo (2,19 % vs. 0,92 %). I de ældre aldersgrupper blev lignende stigninger ikke observeret. Hos voksne med moderat til svær depression (alle aldersgrupper) sås der en stigning i frekvensen af selvmordsadfærd hos patienter behandlet med paroxetin sammenlignet med placebo (0,32 % vs. 0,05 %); alle hændelserne var selvmordsforsøg. Dog var størstedelen af selvmordsforsøgene (8 ud af 11) ved paroxetin-behandlingen hos unge voksne (se pkt. 4.4).

**Dosis respons**

I studier med fast dosis er dosis respons kurven flad, og tyder således ikke på en fordel med hensyn til effekt, for at bruge større doser end anbefalet. Der er dog nogle kliniske data, som tyder på at optitrering af dosis kan være fordelagtigt for nogle patienter.

**Langtidsvirkning**

Paroxetins langtidsvirkning på depression er påvist i en vedligeholdelsesundersøgelse af 52 ugers varighed med recidivforebyggelse: 12 % af de patienter, der fik paroxetin (20-40 mg daglig), recidiverede sammenlignet med 28 % af de patienter, der fik placebo.

Paroxetins langtidsvirkning ved behandling af OCD er undersøgt i tre vedligeholdelses­undersøgelser af 24 ugers varighed med recidivforebyggelse. I en af de tre undersøgelser blev der påvist en væsentlig forskel i forholdet mellem paroxetinrecidivister (38 %) og placeborecidivister (59 %).

Paroxetins langtidsvirkning ved behandling af panikangst er påvist i en vedligeholdelses­undersøgelse af 24 ugers varighed med recidivforebyggelse: 5 % af de patienter, der fik paroxetin (10-40 mg daglig), recidiverede sammenlignet med 30 % af de patienter, der fik placebo. Dette blev underbygget af en vedligeholdelsesundersøgelse af 36 ugers varighed.

Paroxetins langtidsvirkning ved behandling af socialangst, generaliseret angst og posttraumatisk stress syndrom er ikke påvist tilstrækkeligt.

**Bivirkninger i kliniske forsøg med børn**

I kortvarige (op til 10-12 uger) kliniske forsøg med børn og unge blev følgende bivirkninger observeret hos paroxetinbehandlede patienter med en hyppighed på mindst 2 % af patienterne og med en hyppighed, der var mindst to gange højere end med placebo: Øget selvmordsrelateret adfærd (herunder selvmordsforsøg og selvmordstanker), selvdestruktive handlinger og øget fjendtlighed. Selvmordstanker og selvmordsforsøg forekom hovedsageligt i kliniske forsøg med unge med større depressive forstyrrelser. Øget fjendtlighed forekom specielt hos børn med obsessiv-kompulsiv tilstand, især hos børn under 12 år. Derudover blev følgende hændelser set oftere i paroxetingruppen end i placebogruppen: Nedsat appetit, tremor, øget svedtendens, hyperkinesi, agitation, emotionel labilitet (inklusive gråd og humørsvingninger).

I kliniske forsøg, hvor der blev anvendt nedtrapning, blev der rapporteret om følgende symptomer i nedtrapningsfasen eller efter seponering af paroxetin hos mindst 2 % af patienterne og mindst to gange så hyppigt som med placebo: Emotionel labilitet (inklusive gråd, humørsvingninger, selvdestruktive handlinger, selvmordstanker og selvmordsforsøg), nervøsitet, svimmelhed, kvalme og mavesmerter (se pkt. 4.4).

I fem parallelgruppe-forsøg, hvor behandlingen varede fra otte uger til otte måneder, blev der set blødningsrelaterede bivirkninger, særligt i huden og slimhinderne, hos 1,74 % af de paroxetinbehandlede patienter og hos 0,74 % af de placebobehandlede patienter.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

**Absorption**

Paroxetin absorberes godt efter oral dosering og undergår first-pass-metabolisme. På grund af firstpass-metabolisme er paroxetin mængden til systemisk cirkulation mindre end den mængde, der absorberes fra mave-tarm-kanalen. Der forekommer delvis mætning af first-pass-virkningen og reduceret plasmaclearance, når kropsbelastningen stiger med højere enkeltdoser eller flere doser. Dette giver uforholdsmæssige stigninger i plasma­koncentrationerne af paroxetin, og de farmakokinetiske parametre er således ikke konstante, hvilket giver ikke-lineær kinetik. Afvigelse fra linearitet er dog generelt lille og begrænset til de personer, som opnår lave plasmaniveauer ved lave doser.

Systemisk steady state indtræder 7-14 dage efter behandlingens start med standard eller kontrolleret frigivelsesformuleringer, og de farmakokinetiske egenskaber lader ikke til at ændre sig under langtidsbehandling.

**Fordeling**

Vævsfordelingen af paroxetin er vidtgående, og farmakokinetiske beregninger viser, at kun 1 % af paroxetin i kroppen findes i plasmaet.

Paroxetins proteinbindingsgrad i terapeutiske koncentrationer er ca. 95 %.

Der er ikke påvist sammenhæng mellem paroxetinplasmakoncentration og klinisk virkning (bivirkninger og effekt).

**Biotransformation**

Paroxetins hovedmetabolitter er polære og konjugerede oxiderings- og methyleringsprodukter, der hurtigt elimineres. På baggrund af den relative mangel på farmakologisk aktivitet er det højst usandsynligt, at metabolitterne bidrager til paroxetins terapeutiske virkning.

Metabolismen opvejer dog ikke paroxetins selektive virkning på optagelsen af neuronal 5-HT.

**Elimination**

Udskillelsen af uændret paroxetin i urin er normalt under 2 % af dosis, mens den for metabolitter er ca. 64 % af dosis. Omkring 36 % af dosis udskilles i fæces, sandsynligvis via galden, hvoraf uændret paroxetin udgør under 1 % af dosis. Paroxetin elimineres således næsten udelukkende via metabolisme.

Udskillelsen af metabolitter sker i to faser - først som følge af first-pass-metabolisme og derefter ved systemisk eliminering af paroxetin.

Elimineringens halveringstid varierer, men er normalt ca. 1 dag.

**Særlige patientgrupper**

Ældre patienter og nedsat nyre- eller leverfunktion

Øgede plasmakoncentrationer af paroxetin ses hos ældre patienter og patienter med alvorligt svækket nyre- eller nedsat leverfunktion, men plasmakoncentrationsniveauet overlapper niveauet for raske voksne.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

I toksikologiske undersøgelser af rhesusaber og albinorotter svarer den metaboliske pathway til den, der er beskrevet for mennesker. Som forventet i forbindelse med lipofile aminer, herunder tricykliske antidepressiva, er phospholipidose set hos rotter. Phospholipidose er ikke observeret i primatundersøgelser af op til 1 års varighed ved doser på 6 gange det anbefalede niveau for kliniske doser.

Karcinogenese: Undersøgelser af to års varighed på mus og rotter har ikke vist tumorigen virkning af paroxetin.

Genotoksicitet: Der er ikke observeret genotoksicitet ved en række in vitro og in vivo test. Reproduktionstoksicitetsstudier i rotter har vist, at paroxetin påvirker den mandlige og kvindelige fertilitet ved at reducere fertilitetindeks og graviditetsrate. Hos rotter blev der observeret en øget dødelighed og forsinket knogledannelse hos afkommet. Sidstnævnte effekt var sandsynligvis relateret til maternel toksicitet og betragtes ikke som en direkte effekt på fosteret/nyfødte.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Tabletkerne

 Mannitol

 Cellulose, mikrokrystallinsk

 Copovidon K28

 Natriumstivelsesglycolat (type A)

 Silica, kolloid vandfri

 Magnesiumstearat

 Filmovertræk

 Hypromellose 5 cps

 Talcum

 Titandioxid (E171)

* 1. **Uforligeligheder**

 Ingen

* 1. **Opbevaringstid**

5 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Æske med blisterpakning (PVC/ALU).

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

1. **INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

.6700 Esbjerg

1. **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

63482

1. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. marts 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 30. juli 2024