

24. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paroxetin "Paranova", filmovertrukne tabletter (Paranova)**

**0. D.SP.NR.**

24922

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paroxetin "Paranova"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 30 mg paroxetin (som paroxetinhydrochlorid­hemihydrat).

*Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på*

Vandfri lactose 14,25 mg per filmovertrukket tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (Paranova)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af:

* Svær depressiv episode.
* Obsessiv-kompulsiv tilstand (Obsessive Compulsive Disorder - OCD).
* Panikangst med eller uden agorafobi.
* Socialangst/socialfobi.
* Generaliseret angst.
* Posttraumatisk stresssyndrom.

**4.2 Dosering og administration**

**Indgivelsesmåde**

Det anbefales at indtage paroxetin én gang daglig om morgenen sammen med et måltid.

De filmovertrukne tabletter bør synkes og ikke tykkes.

**Dosering**

***Svær depressiv episode***

Den anbefalede dosis er 20 mg daglig. Generelt ses der en bedring hos patienterne efter én uges behandling, men der kan godt gå to uger.

Som med al antidepressiv medicin bør dosis kontrolleres og om nødvendigt justeres efter 3 til 4 ugers behandling og derefter, når det er klinisk relevant. For patienter der udviser utilstrækkelig respons til 20 mg, kan dosis gradvis øges i trin på 10 mg op til et maksimum på 50 mg daglig afhængigt af patientens respons.

Patienter med depression bør behandles i mindst seks måneder for at sikre, at de er symptomfri.

***Obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)***

Den anbefalede dosis er 40 mg daglig. Patienterne bør starte på 20 mg/dag, og dosis kan øges gradvis i trin på 10 mg til den anbefalede dosis. Hvis der efter nogle ugers behandling med den anbefalede dosis ses utilstrækkelig respons, kan nogle patienter have gavn af at få deres dosis øget gradvis op til maksimalt 60 mg/dag.

Patienter med OCD bør 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***

Den anbefalede dosis er 40 mg daglig. Patienterne bør starte på 10 mg/dag, og dosis øges gradvis i trin på 10 mg afhængigt af patientens respons op til den anbefalede dosis. En lav initialdosis anbefales med henblik på at minimere risikoen for en forværring af paniksymptomerne, hvilket generelt menes at forekomme tidligt i behandlingen af denne tilstand. Hvis der efter nogle ugers behandling med den anbefalede dosis ses utilstrækkelig respons, kan nogle patienter have gavn af at få deres dosis øget gradvis op til maksimalt 60 mg/dag.

Patienter med panikangst bør 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***

Den anbefalede dosis er 20 mg daglig. Hvis der efter nogle ugers behandling med den anbefalede dosis ses utilstrækkelig respons, kan nogle patienter have gavn af at få deres dosis øget gradvis i trin på 10 mg op til maksimalt 50 mg/dag. Længerevarende brug bør evalueres regelmæssigt (se pkt. 5.1).

***Generaliseret angst***

Den anbefalede dosis er 20 mg daglig. Hvis der efter nogle ugers behandling med den anbefalede dosis ses utilstrækkelig respons, kan nogle patienter have gavn af at få deres dosis øget gradvis i trin på 10 mg op til maksimalt 50 mg/dag. Længerevarende brug bør evalueres regelmæssigt (se pkt. 5.1).

***Posttraumatisk stress-syndrom***

Den anbefalede dosis er 20 mg daglig. Hvis der efter nogle ugers behandling med den anbefalede dosis ses utilstrækkelig respons, kan nogle patienter have gavn af at få deres dosis øget gradvis i trin på 10 mg op til maksimalt 50 mg/dag. Længerevarende brug bør evalueres regelmæssigt (se pkt. 5.1).

***Abstinenssymptomer observeret i forbindelse med afbrydelse af behandling med paroxetin***

Brat behandlingsophør bør undgås (se pkt. 4.4 og 4.8). I aftrapningsfasen i kliniske forsøg blev den daglige dosis sat ned med 10 mg i ugentlige intervaller. Hvis der optræder utålelige symptomer efter en nedsættelse af dosis eller ved afbrydelse af behandlingen, kan det overvejes at genoptage den forudgående ordinerede dosis. Efterfølgende kan lægen fortsætte med at nedtrappe dosis, men mere gradvist.

**Specielle populationer**

***Ældre***

Hos ældre patienter optræder der øgede koncentrationer af paroxetin i plasma, men områderne af koncentrationerne overlapper det, der observeres hos yngre patienter. Doseringen bør påbegyndes ved den startdosis, der anbefales til voksne. Hos nogle patienter kan det være gavnligt at øge dosis, men maksimumdosis bør ikke overstige 40 mg daglig.

***Pædiatrisk population***

***Børn og unge (7-17 år)***

Paroxetin bør ikke anvendes til børn og unge, da kontrollerede, kliniske forsøg har vist, at paroxetin associeres med en øget risiko for suicidaladfærd og fjendtlighed. Endvidere har disse forsøg ikke påvist virkning i tilstrækkelig grad (se pkt. 4.4 og 4.8).

***Børn under 7 år***

Brugen af paroxetin er ikke undersøgt hos børn under syv år. Paroxetin bør ikke anvendes, så længe sikkerhed og virkning i denne aldersgruppe ikke er blevet påvist.

***Patienter med nedsat nyre/leverfunktion***

Der forekommer øgede koncentrationer af paroxetin i plasma hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) eller hos patienter med nedsat leverfunktion. Doseringen bør derfor begrænses til den lave ende af dosisområdet.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for paroxetin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Paroxetin er kontraindiceret i kombination med monoaminoxidasehæmmere (MAOI’er). I ekstraordinære tilfælde kan linezolid (et antibiotikum, der er en reversibel, non-selektiv MAO-hæmmer) gives i kombination med paroxetin, forudsat at blodtrykket monitoreres, og at der foretages nøje observation af symptomer på serotoninsyndrom (se pkt. 4.5).

Behandling med paroxetin kan påbegyndes:

* to uger efter afbrydelse af behandling med en irreversibel MAOI, eller
* mindst 24 timer efter afbrydelse af behandling med en reversibel MAOI (f.eks. moclobemid, linezolid, (methylthioniniumchlorid (også kaldet methylenblåt, et præoperativt farvestof, som er en reversibel non-selektiv MAO-hæmmer).

Der bør gå mindst én uge mellem ophør med behandling med paroxetin og påbegyndelse af behandling med en hvilken som helst MAOI.

* Paroxetin er kontraindiceret i kombination med thioridazin eller med pimozid (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Pædiatrisk population**

Paroxetin "Paranova" bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år. Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) samt fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev i kliniske forsøg observeret hyppigere hos børn og unge, der blev behandlet med antidepressiva sammenlignet med de, der fik placebo. Hvis det, baseret på klinisk behov, alligevel bliver besluttet at give behandling, bør patienten overvåges omhyggeligt på tegn på selvmordssymptomer. Desuden mangler der dokumentation for sikkerheden på lang sigt for børn og unge vedrørende vækst, modning samt kognitiv og adfærdsmæssig udvikling.

**Monoaminoxidasehæmmere (MAOI’er)**

Behandlingen med paroxetin bør påbegyndes 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. Doseringen med paroxetin bør øges gradvis, indtil der opnås en optimal respons (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5).

**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, 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 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.

**Akatisi/psykomotorisk rastløshed**

Brugen af paroxetin har været associeret med udvikling af akatisi, som er kendetegnet ved en indre fornemmelse af rastløshed og psykomotorisk agitation såsom en manglende evne til at sidde eller stå stille, normalt forbundet med subjektivt ubehag. Hvis denne tilstand indtræffer, sker det med størst sandsynlighed inden for de første par uger af behandlingen. For patienter, der udvikler disse symptomer, er det uhensigtsmæssigt at øge dosis.

**Serotoninsyndrom/malignt neuroleptisk syndrom**

I sjældne tilfælde kan der udvikles symptomer på serotoninsyndrom, eller symptomer der ligner symptomer på malignt neuroleptisk syndrom, i forbindelse med paroxetin­behandling, navnlig ved indgift sammen med andre serotonerge såsom buprenorphin 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. agitation, hypertermi, stivhed, rysten, myoklonus, forstyrret autonom funktion eventuelt med hurtige udsving i vitale funktioner, ændringer i den mentale tilstand, herunder konfusion, irritabilitet, ekstrem agitation, der udvikler sig til delirium og koma, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer kan indikere udviklingen af denne tilstand), og der bør indledes symptomatisk støttebehandling. Paroxetin bør ikke anvendes sammen med serotonin-prækursorer (f.eks. L-tryptofan og oxitriptan) på grund af risikoen for serotonergt syndrom (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5).

**Mani**

Ligesom med alle antidepressiva bør paroxetin anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med mani. Paroxetin bør seponeres fra patienter, der går ind i en manisk fase.

**Nedsat nyre/leverfunktion**

Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

**Diabetes**

Hos patienter med diabetes kan behandling med en selektiv serotoningenoptagshæmmer (SSRI) ændre den glykæmiske kontrol. Det kan være nødvendigt at justere dosis af insulin og/eller oral hypoglykæmisk medicin. Derudover har der været undersøgelser der tyder på, at en stigning i blodsukkerniveauet kan forekomme, når paroxetin og pravastatin co-administreres (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 (Electro Convulsive Therapy - ECT)**

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

**Glaukom**

Ligesom andre SSRI’er kan paroxetin forårsage mydriasis og skal anvendes med forsigtighed til patienter, der har eller har haft snævervinklet glaukom eller en anamnese med glaukom.

**Hjertelidelser**

Der skal tages de sædvanlige forholdsregler ved behandling af patienter med hjertelidelser.

**QT forlængelse**

Tilfælde af forlænget QT-interval er blevet rapporteret i perioden efter markedsføring.

Paroxetin bør anvendes med forsigtighed til patienter med en (familie) historie med forlænget QT-interval, samtidig brug af antiarytmiske lægemidler eller anden medicin, der potentielt kan forlænge QT-intervallet, relevant allerede eksisterende hjertesygdom såsom hjertesvigt, iskæmisk hjertesygdom, hjerteblokade eller ventrikulære arytmier, bradykardi og hypokaliæmi eller hypomagnesæmi (se pkt. 4.3 og 4.5).

**Hyponatriæmi**

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

**Blødning**

Der er rapporteret kutan blødning, f.eks. ekkymose og purpura, i forbindelse med SSRI’er. Der er ligeledes rapporteret andre blødningstegn, f.eks. gastrointestinal og gynækologisk blødning. Der kan være en øget risiko for dette hos ældre patienter for ikke-menstruationsrelateret blødning.

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

SSRI/SNRI kan øge risikoen for postpartum blødning (se pkt. 4.6 og 4.8).

**Seksuel dysfunktion**

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)/serotonin- og noradrenalin­genoptagelseshæmmere (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.

**Interaktion med tamoxifen**

Paroxetin, som er en potent hæmmer af CYP2D6, kan medføre reducerede koncentrationer af endoxifen, en af tamoxifens vigtigste aktive metabolitter. Når det er muligt, bør paroxetin derfor undgås under behandling med tamoxifen (se pkt. 4.5).

**Abstinenssymptomer observeret i forbindelse af afbrydelse af behandling med paroxetin**

Abstinenssymptomer i forbindelse med behandlingsafbrydelse er almindelige, og i særdeleshed hvis afbrydelsen sker brat (se pkt. 4.8). I kliniske forsøg optrådte der bivirkninger i forbindelse med behandlingsafbrydelse hos 30 % af de patienter, der blev behandlet med paroxetin, sammenlignet med 20 % af de patienter der fik placebo. Forekomsten af abstinenssymptomer betyder ikke, at lægemidlet er vanedannende eller afhængighedsskabende.

Risikoen for abstinenssymptomer kan afhænge af flere faktorer herunder behandlingens varighed og dosis, samt hvor hurtigt dosis er blevet nedsat.

Der er rapporteret svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (herunder paræstesi, en fornemmelse af elektriske stød samt tinnitus), søvnforstyrrelser (herunder intense drømme), agitation eller angst, kvalme, tremor, konfusion, svedtendens, hovedpine, diarre, hjertebanken, emotionel uligevægt, irritabilitet og synsforstyrrelser. Generelt 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 selvbegrænsende og forsvinder normalt inden for to uger, mens de hos enkelte patienter kan vare længere (2-3 måneder eller mere). Det anbefales derfor at seponere behandlingen med paroxetin gradvis ved nedtrapning af dosis over en periode på flere uger eller måneder alt efter patientens behov (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

Paroxetin "Paranova" indeholder små mængder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactase-mangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

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

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Serotonerg medicin**

Som med andre SSRI’er kan samtidig indgift af paroxetin og serotonerge stoffer medføre 5-HT-associerede virkninger (serotoninsyndrom: se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Der bør udvises forsigtighed, og der bør foretages tættere klinisk monitorering, når serotonerge stoffer (f.eks. L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, methylthioninium­chlorid (methylenblåt), SSRI’er, litium, pethidin buprenorphin indeholdende medicinske produkter og prikbladet perikon – Hypericum perforatum – præparater) kombineres med paroxetin. Der bør desuden udvises forsigtighed ved anvendelse af fentanyl i generel anæstesi eller i forbindelse med behandling af kroniske smerter. Samtidig indgift af paroxetin og MAO-hæmmere er kontraindikeret pga. risiko for serotoninsyndrom (se pkt. 4.3).

**Pravastatin**

En interaktion mellem paroxetin og pravastatin er observeret i studier, som tyder på, at samtidig administration af paroxetin og pravastatin kan føre til en stigning i blodsukkerniveauet. Hos patienter med diabetes mellitus, der modtager både paroxetin og pravastatin, kan der derfor være behov for dosisjustering af orale antidiabetika og / eller insulin (se pkt. 4.4).

**Pimozid**

Der er set en gennemsnitlig stigning på 2,5 gange i koncentration af pimozid i en undersøgelse med enkeltdosering (2 mg) af pimozid sammen med 60 mg paroxetin. Dette kan forklares med paroxetins evne til at hæmme CYP2D6. Samtidig brug af pimozid og paroxetin er kontraindiceret på grund af pimozids snævre terapeutiske index og dets kendte evne til at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.3).

**Lægemidler, der forlænger QT-intervallet**

Risikoen for QTc-forlængelse og/eller ventrikulære arytmier (f.eks. TdP) kan øges ved samtidig brug af andre lægemidler, som forlænger QTc-intervallet (f.eks. nogle antipsykotika) (se pkt. 4.4). Samtidig brug af thioridazin og paroxetin er kontraindiceret, fordi paroxetin, som med andre lægemidler, der hæmmer leverenzymet CYP450 2D6, kan øge plasmaniveauerne af thioridazin, hvilket kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.3).

**Lægemiddelmetaboliserende enzymer**

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

Når paroxetin skal administreres samtidig med en kendt lægemiddelmetaboliserende enzymhæmmer, bør man overveje at anvende paroxetindoser i den lave ende af dosisområdet. Initial dosisjustering af paroxetin er ikke nødvendig, når det tages sammen med kendte lægemiddelmetaboliserende enzyminduktorer (f.eks. carbamazepin, rifampicin, fenobarbital og fenytoin) eller sammen med fosamprenavir/ritonavir. Eventuel dosisjustering af paroxetin (enten efter startdosis eller efter seponering af 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 hos raske frivillige i 10 dage nedsatte niveauet af paroxetin i plasma signifikant med cirka 55 %. Plasmaniveauerne af fosamprenavir/ritonavir under samtidig administration med paroxetin svarede til referenceværdierne fra andre undersøgelser, hvilket indikerer, at paroxetin ikke havde nogen signifikant virkning på metaboliseringen af fosamprenavir/ritonavir. Der er ingen tilgængelige data vedrørende virkningen af længerevarende (udover 10 dage) samtidig administration af paroxetin og fosamprenavir/ritonavir.

**Procyclidin**

Daglig administration af paroxetin øger plasmaniveauerne af procyclidin signifikant. Hvis der observeres antikolinerge virkninger, bør procyclidin-dosis reduceres.

**Antikrampemidler**

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

**Paroxetins hæmmende virkning på CYP2D6**

Ligesom andre antidepressiva, herunder andre SSRI'er, hæmmer paroxetin cytokrom P450-leverenzymet CYP2D6. Hæmning af CYP2D6 kan medføre øgede plasmakoncentrationer af samtidigt administrerede lægemidler, som metaboliseres af dette enzym. Dette omfatter visse tricykliske antidepressiva (f.eks. clomipramin, nortriptylin og desipramin), neuroleptika af fenotiazintypen (f.eks. perfenazin og thioridazin, se pkt. 4.3 og afsnittet "Lægemidler, der forlænger QT-intervallet" i afsnit 4.5 ovenfor), risperidon, atomoxetin, visse Type 1c-antiarytmika (f.eks. propafenon og flecainid) og metoprolol. Det frarådes at bruge paroxetin i kombination med metoprolol, når dette gives i forbindelse med hjerteinsufficiens på grund af metoprolols snævre terapeutiske indeks i denne indikation.

I litteraturen er det rapporteret, at farmakokinetisk interaktion mellem CYP2D6 hæmmere og tamoxifen viste en reduktion på 65-75% i plasmaniveauer for en af de mere aktive former af tamoxifen, dvs. endoxifen. I nogle forsøg, er der rapporteret reduceret effekt af tamoxifen ved samtidig brug af nogle SSRI antidepressiva. Eftersom en reduceret effekt af tamoxifen ikke kan udelukkes, bør samtidig administration med potente CYP2D6 hæmmere (inklusive paroxetin) undgås, når det er muligt (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 til patienter, som er under behandling med orale antikoagulanter (se pkt. 4.4).

**NSAID’er og acetylsalicylsyre og andre stoffer 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).

Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der tager SSRI’er samtidig med orale antikoagulantia, lægemidler som har indvirkning på blodpladerne eller øger risikoen for blødning (f.eks. atypiske antipsykotika som clozapin, fenotiaziner, de fleste tricykliske antidepressiva, acetylsalicylsyre, NSAID’er, COX-2-hæmmere). Ligeledes bør der udvises forsigtighed hos patienter, som tidligere har haft blødninger, eller som er prædisponerede for blødninger.

**4.6 Fertilitet, 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**

Nogle epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for medfødte misdannelser, herunder især kardiovaskulære (f.eks. ventrikulære og atriale septumdefekter) associeret med brugen af paroxetin under det første trimester. Mekanismen af dette er ukendt. Dataene antyder, at risikoen for at få et barn med hjertedefekt, efter at moderen har været eksponeret for paroxetin, er mindre end 2/100 sammenlignet med en forventet hyppighed for sådanne defekter på cirka 1/100 hos den almindelige befolkning.

Paroxetin bør kun anvendes under graviditet, når det er strengt påkrævet. Den ordinerende læge skal opveje muligheden for alternative behandlinger til kvinder, der er gravide, eller som planlægger at blive gravide.

Brat afbrydelse af behandlingen bør undgås under graviditet (se pkt. 4.2).

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

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

Data fra epidemiologiske undersøgelser tyder på, at anvendelse af SSRI´er til gravide, særligt i de sene stadier af graviditeten, kan indebære en risiko for Persisterende Pulmonal Hypertension hos den Nyfødte (PPHN). Denne observerede risiko var ca. 5 tilfælde for hver 1.000 graviditeter. I den almindelige befolkning sker der 1 til 2 tilfælde af PPHN for hver 1.000 graviditeter.

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

Observationsdata indikerer øget risiko (mindre end en fordobling) for postpartum blødning efter eksponering for SSRI/SNRI i måneden forud for fødslen (se pkt. 4.4 og 4.8).

**Amning**

Små mængder paroxetin udskilles i modermælken. I publicerede undersøgelser kunne der ikke påvises serumkoncentrationer hos ammede spædbørn (< 2 nanogram/ml), eller de var meget lave (< 4 nanogram/ml), og der blev ikke observeret lægemiddelvirkninger hos disse spædbørn.

Amning kan overvejes, da ingen påvirkning forventes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Kliniske erfaringer har vist, at behandling med paroxetin ikke er forbundet med nedsat kognitiv eller psykomotorisk funktion. Som med alle psykoaktive lægemidler 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.

**4.8 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 opstillet nedenfor ifølge systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som:

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 (oftest ekkymose og gynækologisk blødning), Leukopeni.

*Meget sjælden*: Trombocytopeni.

**Immunsystemet**

*Meget sjælden:* Alvorlige og potentielt dødelige allergiske reaktioner (herunder anafylaktiske reaktioner og angioødem).

**Det endokrine system**

*Meget sjælden:* Syndrom med uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon (Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion - SIADH).

**Metabolisme og ernæring**

*Almindelig:* Nedsat appetit, øgede kolesterolniveauer.

*Sjælden:* Hyponatriæmi.

Hyponatriæmi er fortrinsvis rapporteret hos ældre patienter og undertiden på grund af SIADH (syndrom med uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon).

Ikke almindelig: Ændret glykæmisk kontrol er blevet rapporteret hos diabetespatienter (se pkt. 4.4).

**Psykiske forstyrrelser**

*Almindelig:* Somnolens, insomni, agitation, unormale drømme (herunder mareridt).

*Ikke almindelig:* Konfusion, hallucinationer.

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

*Ikke kendt:* Bruksisme, selvmordstanker og selvmordsadfærd\*, aggression\*

\* Tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd er indberettet under behandling med paroxetin eller kort tid efter afbrydelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Tilfælde af aggression er iagttaget efter markedsføring

Disse symptomer kan også skyldes den underliggende sygdom.

**Nervesystemet**

*Almindelig:* Nedsat koncentration, svimmelhed, tremor, hovedpine.

*Ikke almindelig:* Ekstrapyramidale lidelser.

*Sjælden:* Kramper, Restless Legs Syndrome (RLS).

*Meget sjælden*: Serotoninsyndrom (symptomerne kan omfatte 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**

*Ikke kendt:* Tinnitus.

**Hjerte**

*Ikke almindelig*: Sinustakykardi.

*Sjælden*: Bradykardi.

**Vaskulære sygdomme**

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

Forbigående stigning eller fald i blodtrykket 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, diare, 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 (f.eks. hepatitis, undertiden forbundet med gulsot og/eller leversvigt). Seponering af paroxetin bør overvejes, hvis testresultaterne viser længerevarende påvirkning af leverfunktionen.

**Hud og subkutane væv**

*Almindelig:* Svedtendens.

*Ikke almindelig:* Hududslæt, pruritus.

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

**Knogler, led, muskler og bindevæv**

*Sjælden:* Artralgi, myalgi.

Epidemiologiske studier, udført primært hos patienter i alderen 50 år og ældre, viser en øget risiko for frakturer hos patienter i behandling med SSRI´er og TCA´er. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke.

**Nyrer og urinveje**

*Ikke almindelig:* Urinretention, urininkontinens.

**Det reproduktive system og mammae**

*Meget almindelig:* Seksuel dysfunktion.

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

*Meget sjælden:* Priapisme.

*Ikke kendt:* Postpartum blødning\*

\* Denne hændelse er indberettet for den terapeutiske klasse SSRI/SNRI (se pkt. 4.4 og 4.6).

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

*Almindelig:* Asteni, vægtforøgelse.

*Meget sjælden:* Perifert ødem.

Abstinenssymptomer observeret i forbindelse med afbrydelse af behandling med paroxetin:

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

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

Seponering af paroxetin (især brat seponering) medfører ofte abstinenssymptomer. Der er rapporteret svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (herunder paræstesi og fornemmelse af elektriske stød samt tinnitus), søvnforstyrrelser (herunder intense drømme), agitation eller angst, kvalme, tremor, konfusion, svedtendens, hovedpine, diarre, 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 paroxetinbehandlingen ikke længere er påkrævet, at seponere medicinen gradvist ved nedtrapning af dosis (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

**Bivirkninger observeret i pædiatriske kliniske forsøg**

Følgende bivirkninger blev observeret:

Øget grad af selvmordsrelateret adfærd (herunder selvmordsforsøg og selvmordstanker), selvdestruktive handlinger og øget fjendtlighed. Selvmordstanker og -adfærd blev primært observeret ved kliniske studier af unge med moderat til svær depression. Øget grad af fjendtlighed forekom især hos børn med diagnosen OCD, herunder særligt hos yngre børn under 12 år.

Yderligere bivirkninger, der blev observeret, var: Nedsat appetit, tremor, svedtendens, hyperkinesi, agitation, emotionel labilitet (herunder gråd og humørsvingninger), samt blødningsrelaterede bivirkninger, hovedsageligt i hud og slimhinder.

Følgende bivirkninger er observeret efter seponering eller nedtrapning af paroxetin: Emotionel labilitet (herunder gråd og humørsvingninger, selvdestruktive handlinger, selvmordstanker og selvmordsforsøg), nervøsitet, svimmelhed, kvalme og abdominal smerte (se pkt. 4.4). Se pkt. 5.1 for yderligere information om pædiatriske kliniske studier

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

Den tilgængelige information om overdosering med paroxetin viser en bred sikkerheds­margin. Erfaringerne ved overdosering med paroxetin har vist, at der, foruden de symptomer der nævnes i pkt. 4.8, er rapporteret feber og ufrivillige muskelsammen­trækninger. Patienterne restitueredes generelt uden alvorlige følgetilstande, også i tilfælde hvor doser på op til 2 000 mg er blevet taget på en gang. Der er i enkelte tilfælde rapporteret hændelser såsom koma eller EKG-ændringer og i meget sjældne tilfælde med dødelig udgang, men dette forekom generelt, når paroxetin blev taget sammen 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 funktioner og omhyggelig observation er indiceret. Behandling af patienten bør foregå som klinisk indiceret.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidepressiva - selektive serotonin-genoptags­hæmmere, ATC-kode: N06AB05.

**Virkningsmekanisme**

Paroxetin er en potent og selektiv hæmmer af optagelsen af 5-hydroxitryptamin (5-HT, serotonin), og dets antidepressive virkning og effektivitet ved behandling af OCD, socialangst/socialfobi, generaliseret angst, posttraumatisk stresssyndrom og panikangst anses 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 alpha-1, alpha-2 og beta-adrenoceptorer, dopamin (D2), 5-HT1-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.

**Farmakodynamiske virkninger**

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 personer.

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 depressionssygdomme kan paroxetins virkning sammenlignes med standard-antidepressiva.

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.

**Dosisrespons**

I studier med fast dosis er dosisresponskurven flad, og det tyder således ikke på, at det med hensyn til effekt ville være gavnligt at bruge større doser end anbefalet. Der er dog nogle kliniske data, som tyder på, at optitrering af dosis kan være gavnlig 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 én 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 stresssyndrom er ikke påvist tilstrækkeligt.

**Bivirkninger observeret ved pædiatriske kliniske studier**

I kortvarige (op til 10-12 uger) kliniske studier af børn og unge blev følgende bivirkninger observeret ved paroxetinbehandling med en hyppighed på mindst 2 % af patienterne, og hvor hyppigheden var mindst dobbelt så høj som ved placebo: øget grad af selvmords­relateret adfærd (herunder selvmordsforsøg og selvmordstanker), selvdestruktive handlinger og øget grad af fjendtlighed. Selvmordstanker og selvmordsforsøg blev primært observeret ved kliniske studier af unge med moderat til svær depression. Øget grad af fjendtlighed forekom især hos børn med OCD, herunder særligt børn under 12 år. Yderligere bivirkninger, der oftere blev observeret i paroxetingruppen sammenlignet med placebogruppen, var: nedsat appetit, tremor, svedtendens, hyperkinesi, agitation, emotionel labilitet (herunder gråd og humørsvingninger).

I studier, hvor et nedtrapningsregime blev anvendt, blev der rapporteret følgende symptomer i nedtrapningsfasen eller efter seponering af paroxetin med en hyppighed på mindst 2 % af patienterne, og hvor hyppigheden var mindst dobbelt så høj som ved placebo: emotionel labilitet (herunder gråd, humørsvingninger, selvdestruktive handlinger, selvmordstanker og selvmordsforsøg), nervøsitet, svimmelhed, kvalme og abdominal smerte (se pkt. 4.4).

I fem parallelgruppe studier med en behandlingsvarighed fra 8 uger op til 8 måneder, blev blødningsrelaterede bivirkninger observeret, hovedsageligt i hud og slimhinder. Hos patienter i behandling med paroxetin var hyppigheden af disse bivirkninger 1,74 % sammenlignet med 0,74 % for patienter i placebobehandling.

**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 ved paroxetinbehandlingen hos unge voksne (se pkt. 4.4).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Absorption**

Paroxetin absorberes godt efter oral dosering og undergår førstepassagemetabolisme. På grund af førstepassagemetabolismen er paroxetinmængden til systemisk cirkulation mindre end den mængde, der absorberes fra mave-tarm-kanalen. Der forekommer delvis mætning af førstepassage-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. Afvigelsen fra linearitet er dog generelt lille og begrænset til de personer, som opnår lave plasmaniveauer ved lave doser.

Steady-state indtræder 7-14 dage efter behandlingens start med standard eller controlled release formuleringer, og de farmakokinetiske egenskaber lader ikke til at ændre sig under langtidsbehandling.

**Distribution**

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

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 kompromitterer 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 cirka 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 førstepassagemetabolisme og derefter ved systemisk eliminering af paroxetin.

Elimineringens halveringstid varierer men er normalt cirka én dag.

**Særlige patientgrupper**

Ældre patienter samt patienter med nedsat nyre/leverfunktion

Øgede plasmakoncentrationer af paroxetin ses hos ældre patienter og hos patienter med alvorligt svækket nyrefunktion samt hos patienter med nedsat leverfunktion, men plasmakoncentrationsområdet overlapper niveauet hos raske voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I toksikologiske undersøgelser med 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 fosfolipidose set hos rotter. Fosfolipidose er ikke observeret i primatundersøgelser af op til års varighed ved doser på seks gange det anbefalede niveau for kliniske doser.

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

*Genotoksicitet*: Der er ikke observeret genotoksicitet ved en række in vitro- og in vivo-undersøgelser.

Reproduktionstoksicitetsstudier i rotter har vist, at paroxetin påvirker den mandlige og kvindelig fertilitet ved at reducere fertilitetsindeks 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.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Kalciumhydrogenphosphatdihydrat

Kalciumhydrogenphosphat

Lactosemonohydrat

Natriumstivelsesglycolat (Type A) (anvendt stivelse er kartoffelstivelse)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Titaniumdioxid (E171)

Hypromellose (E464)

Makrogol 400

Indigokarmin aluminium-lake (E132)

Polysorbat 80 (E433)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Paranova Danmark A/S

Stationsalleen 42, 1. sal

2730 Herlev

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66164

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. marts 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. september 2024