

18. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paroxetine "Accord", filmovertrukne tabletter**

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

32960

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paroxetine "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Paroxetine "Accord" 20 mg filmovertrukne tabletter*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 22,220 mg paroxetinhydrochlorid, vandfri, svarende til 20 mg paroxetin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 0,300 mg sojalecithin.

*Paroxetine "Accord" 30 mg filmovertrukne tabletter*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 33,330 mg paroxetinhydrochlorid, vandfri, svarende til 30 mg paroxetin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 0,002 mg Sunset yellow (E 110) og 0,450 mg sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

*Paroxetine "Accord" 20 mg filmovertrukne tabletter*

Hvide til råhvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kant og en diameter på ca. 10 mm, mærket med ’KP’ og ’2’ på hver side af delekærven på den ene side og en delekærv på den anden side med indhak.

Tabletten på 20 mg kan deles i to lige store doser.

*Paroxetine "Accord" 30 mg filmovertrukne tabletter*

Lyseblå til blå, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med skrå kant og en diameter på ca. 12 mm, mærket med ’KP3’ på den ene side og en delekærv på den anden side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at synke. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af

* Svær depressiv episode
* Obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)
* Panikangst med eller uden agorafobi
* Socialangst/socialfobi
* Generaliseret angst
* Posttraumatisk stress syndrom (PTSD)

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Svær depressiv episode*

Den anbefalede dosis er 20 mg daglig. Normalt ses bedring hos patienten efter en uge, men det er måske først tydeligt fra anden uge af behandlingen.

Som med alle antidepressive lægemidler bør doseringen revideres og om nødvendigt justeres inden for 3 til 4 uger efter påbegyndelse af behandlingen og derefter når det er klinisk relevant. Hos nogle patienter med utilstrækkelig respons på 20 mg kan dosis øges gradvist med 10 mg ad gangen op til højst 50 mg om dagen afhængigt af patientrespons.

Patienter med depression skal behandles i en tilstrækkelig lang periode på mindst 6 måneder for at sikre, at de er symptomfri.

*Obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)*

Den anbefalede dosis er 40 mg daglig. Startdosis er 20 mg/dag og dosis kan øges gradvist med 10 mg ad gangen op til den anbefalede dosis. Hvis der er utilstrækkeligt respons efter nogle ugers behandling med den anbefalede dosis, 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*

Den anbefalede dosis er 40 mg daglig. Patienten skal startes på 10 mg/dag og dosis øges gradvist med 10 mg ad gangen op til anbefalet dosis, afhængigt af patientrespons.

Lav initialdosis anbefales for at minimere risikoen for forværring af paniksymptomerne, der generelt anses for 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*

Den anbefalede 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, med 10 mg ad gangen, op til højst 50 mg daglig. Langtidsanvendelse bør evalueres med jævne mellemrum (se pkt. 5.1).

*Generaliseret angst*

Den anbefalede 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, med 10 mg ad gangen, op til højst 50 mg daglig. Langtidsanvendelse bør evalueres med jævne mellemrum (se pkt. 5.1).

*Posttraumatisk stress syndrom*

Den anbefalede 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, med 10 mg ad gangen, op til højst 50 mg daglig. Langtidsanvendelse bør evalueres med jævne mellemrum (se pkt. 5.1).

*Seponeringssymptomer 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 i ugentlige intervaller. Hvis reduktion af dosis eller seponering medfører uacceptable symptomer, må det overvejes at vende tilbage til den oprindeligt ordinerede dosis, hvorefter lægen kan fortsætte med at reducere dosis, men i et langsommere tempo.

*Børn og unge (7-17 år)*

Paroxetin bør ikke anvendes til behandling af børn og unge, da kontrollerede kliniske forsøg 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 blevet 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.

Særlige populationer

*Ældre*

Øgede plasmakoncentrationer af paroxetin forekommer hos ældre patienter, men koncentrationsområdet overlapper med det observerede niveau hos yngre patienter. Doseringen bør starte ved startdosis for voksne. En øgning af dosis kan give nogle patienter en bedring, men den bør ikke overstige 40 mg daglig.

*Nedsat nyre-/leverfunktion*

Øgede plasmakoncentrationer af paroxetin ses hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) eller hos patienter med nedsat leverfunktion. Den lave ende af det foreslåede dosisområde bør derfor anvendes.

Administration

Oral anvendelse.

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

Tabletten bør ikke tygges, men synkes hel. Da lægemidlet er filmovertrukket, kan indholdet smage bittert eller ubehageligt, når det tygges.

**4.3 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. moklobemid, linezolid, methylthioniniumchlorid (også kaldet methylenblåt; et præoperativt farvestof, som er en reversibel non-selektiv MAO-hæmmer)).

Der bør gå mindst én uge mellem seponering af paroxetin og påbegyndelse af behandling med MAO-hæmmere.

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

Oprenset sojalecithin kan indeholde jordnøddeprotein. Ph. Eur-monografien indeholder ikke nogen test til restprotein.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling med paroxetin bør indledes forsigtigt to uger efter afbrydelse af behandling med en irreversibel MAO-hæmmer eller 24 timer efter afbrydelse af behandling med en reversibel MAO-hæmmer.

Paroxetindosis skal øges gradvist, indtil der opnås en optimal respons (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pædiatrisk population

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

Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev hyppigere observeret i kliniske forsøg blandt børn og unge, der blev behandlet med antidepressiva, sammenlignet med dem, der blev 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.

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. Eftersom forbedring af depressionen ikke nødvendigvis ses før efter to eller flere ugers behandling, skal patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Andre psykiske lidelser, for hvilke der ordineres paroxetin, kan også være forbundne med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Desuden kan disse tilstande være comorbide med svær depression. Der skal derfor tages de samme forholdsregler ved behandling af patienter med andre psykiske lidelser som ved patienter med til svær depression.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller som udviser en signifikant grad af selvmordstanker, inden behandlingen påbegyndes, har større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg og skal følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebokontrollerede kliniske forsøg hos voksne patienter med psykiske lidelser i behandling med antidepressiva, viste en øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år i behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo (se også pkt. 5.1).

Ledsagende til den medicinske behandling skal patienterne overvåges tæt, særligt patienter med høj risiko, og især ved behandlingsstart og ved dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) skal gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af enhver 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

Anvendelsen af paroxetin har været forbundet med udvikling af akatisi, som er kendetegnet ved en indre følelse af rastløshed og psykomotorisk agitation, såsom en manglende evne til at sidde eller stå stille, normalt forbundet med indre uro. Denne tilstand indtræffer med størst sandsynlighed inden for de første par ugers behandling. Hos patienter, der udvikler disse symptomer, kan en dosisstigning være skadelig.

Serotoninsyndrom/Malignt neuroleptikasyndrom

I sjældne tilfælde kan der udvikles symptomer på serotoninsyndrom eller symptomer, der ligner symptomer på malignt neuroleptisk syndrom, i forbindelse med paroxetin­behandling, navnlig ved samtidig administration af andre serotonerge og/eller neuroleptiske lægemidler. 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, forstyrret 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 anvendes i kombination med serotoninprækursorer (såsom L-tryptofan, oxitriptan) på grund af risikoen for serotonergt syndrom (se pkt. 4.3 og 4.5).

Mani

Som ved alle antidepressiva skal paroxetin anvendes med forsigtighed hos patienter med mani i anamnesen. Paroxetin bør seponeres fra patienter i manisk fase.

Nedsat nyre-/leverfunktion

Der skal udvises forsigtighed ved patienter med svært 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 dosis. Studier har desuden indikeret, at en stigning i blodglukoseniveau kan opstå ved samtidig administration af paroxetin og pravastatin (se pkt. 4.5).

Epilepsi

Som ved andre antidepressiva skal paroxetin anvendes med forsigtighed til patienter med epilepsi.

Krampeanfald

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

Elektrochok (ECT)

Der er kun lidt klinisk erfaring med samtidig administration af paroxetin og ECT.

Glaukom

Som med andre SSRI’er kan paroxetin forårsage mydriasis og skal anvendes med forsigtighed hos patienter med smalvinklet glaukom eller med glaukom i anamnesen.

Hjertelidelser

De sædvanlige forholdsregler skal tages hos patienter med hjertelidelser.

QT-forlængelse

Der er blevet indberettet om tilfælde med forlænget QT-interval i perioden efter markedsføring.

Paroxetin bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese eller familieanamnese med forlænget QT-interval, og hos patienter, der er i samtidig behandling med antiarytmika eller andre lægemidler som kan forlænge QT-intervallet, og hos patienter med relevante forudeksisterende hjertesygdomme såsom hjertesvigt, iskæmisk hjertesygdom, hjerteblok eller ventrikulær arytmi, bradykardi og hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi er blevet indberettet i sjældne tilfælde, hovedsageligt hos ældre. Der bør ligeledes udvises forsigtighed hos patienter, der er disponeret for hyponatriæmi, f.eks. i forbindelse med samtidige lægemidler og cirrose.

Hyponatriæmi forsvinder generelt ved seponering af paroxetin.

Blødning

Der er indberettet om kutan blødning, f.eks. ekkymose og purpura, i forbindelse med SSRI'er. Der er indberettet om andre blødningstegn, f.eks. gastrointestinal og gynækologisk blødning. Ældre patienter kan have en øget risiko for ikke-menstruationsrelateret blødning.

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

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager SSRI'er samtidig med orale antikoagulantia, lægemidler, der vides at påvirke trombocytfunktionen eller andre lægemidler, der 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 tamoxifens vigtigste aktive metabolitter. Paroxetin skal derfor så vidt muligt undgås under behandling med tamoxifen (se pkt. 4.5).

Seponeringssymptomer, der er blevet set ved seponering af behandling med paroxetin

Seponeringssymptomer er almindelige, når behandlingen seponeres, især hvis der er tale om brat seponering (se pkt. 4.8). I kliniske forsøg opstod der bivirkninger ved behandlingsophør hos 30 % af de patienter, der blev behandlet med paroxetin, sammenlignet med 20 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Forekomsten af seponeringssymptomer betyder ikke, at lægemidlet er vanedannende eller afhængighedsskabende.

Risikoen for seponeringssymptomer kan afhænge af flere faktorer, f.eks. varigheden og behandlingsdosis samt hvordan dosis er blevet reduceret.

Der er indberettet om svimmelhed, føleforstyrrelser (herunder paræstesi, fornemmelse af elektriske stød og tinnitus), søvnforstyrrelser (herunder intense drømme), agitation eller angst, kvalme, rysten, konfusion, svedtendens, hovedpine, diarré, hjertebanken, emotionel uligevægt, irritabilitet og synsforstyrrelser. Generelt er disse symptomer lette til moderate, men hos nogle patienter kan de være alvorlige i intensitet. De opstår normalt inden for de første par dage efter seponering af behandlingen, men symptomerne er i meget sjældne tilfælde indberettet 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 pkt. 4.2).

Seksuel dysfunktion

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

*Paroxetine "Accord" 30 mg filmovertrukne tabletter*

Sunset yellow FCF (E 110)

Dette lægemiddel indeholder sunset yellow FCF (E 110), som kan forårsage allergiske reaktioner.

Natrium

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

Sojalecithin

Dette produkt indeholder sojalecithin og må ikke anvendes af patienter, der er allergiske over for jordnødder eller soja.

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

Serotonerge lægemidler

Som med andre SSRI’er kan samtidig administration med serotonerge lægemidler medføre en forekomst af 5-HT-forbundne virkninger (seroninsyndrom: 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'er, lithium, pethidin, buprenorphin og præparater med perikon (*hypericum perforatum*) kombineres med paroxetin. Der bør desuden udvises forsigtighed ved anvendelse af fentanyl i generel anæstesi eller i forbindelse med behandling af kroniske smerter. Samtidig administration af paroxetin og MAO-hæmmere er kontraindikeret pga. risiko for serotoninsyndrom (se pkt. 4.3).

Pimozid

Der er set en gennemsnitlig stigning på 2,5 gange i koncentration af pimozid i et studie med enkeltdosering (2 mg) af pimozid sammen med 60 mg paroxetin. Dette kan forklares med paroxetins evne til at hæmme CYP2D6. Samtidig anvendelse 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 anvendelse af andre lægemidler, der forlænger QTc-intervallet (f.eks. nogle antipsykotika) (se pkt. 4.4). Samtidig anvendelse af thioridazin og paroxetin er kontraindiceret, da paroxetin, som med andre lægemidler, der hæmmer leverenzymet CYP450 2D6, kan øge thioridazins plasmaniveau, hvilket kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.3).

Lægemiddelmetaboliserende enzymer

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

Ved administration af paroxetin sammen med en kendt lægemiddelmetaboliserende enzymhæmmer, bør det overvejes at bruge paroxetindoser i den lavere ende af intervallet.

Initial dosisjustering af paroxetin er ikke nødvendigt, når lægemidlet skal administreres sammen med kendte lægemiddelmetaboliserende enzyminduktorer (f.eks. carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, phenytoin) eller med fosamprenavir/ritonavir. Enhver dosisjustering af paroxetin (enten efter påbegyndelse eller seponering af en enzyminducer) bør styres af den kliniske virkning (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 med paroxetin 20 mg daglig hos raske frivillige i 10 dage nedsatte paroxetins plasmaniveau signifikant med ca. 55 %. Plasmaniveauet af fosamprenavir/ritonavir ved samtidig administration af paroxetin svarer til lignende referenceværdier af andre studier, hvilket indikerer, at paroxetin ikke havde nogen signifikant virkning på fosamprenavirs/ritonavirs metabolisme. Der er ingen tilgængelige data om langtidseffekten (mere end 10 dage) af samtidig administration af paroxetin og fosamprenavir/ritonavir.

Procyclidin

Daglig administration af paroxetin øger signifikant procyclidins plasmaniveau. Hvis der ses antikolinerge virkninger, bør dosis af procyclidin reduceres.

Antiepileptika: carbamazepin, phenytoin, natriumvalproat

Samtidig administration synes ikke at vise nogen virkning på farmakokinetikken/den dynamiske profil hos epileptiske patienter.

Paroxetins CYP2D6-hæmmende virkning

Som med andre antidepressiva, herunder andre SSRI’er, hæmmer paroxetin det hepatiske cytochrom P450-enzym CYP2D6. Hæmning af CYP2D6 kan medføre øgede plasmakoncentrationer af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af dette enzym. Disse omfatter visse tricykliske antidepressiva (f.eks. clomipramin, nortriptylin og desipramin), phenothiazin-neuroleptika (f.eks. perphenazin og thioridazin, se pkt. 4.3 og afsnittet ”Lægemidler, der forlænger QT-intervallet” i pkt. 4.5 ovenfor), risperidon, atomoxetin, visse type 1c-antiarytmika (f.eks. propafenon og flecainid) samt metoprolol. Det frarådes at bruge paroxetin i kombination med metoprolol, når dette gives i forbindelse med hjerteinsufficiens, pga. dets snævre terapeutiske indeks i denne indikation.

Der er i litteraturen beskrevet farmakokinetisk interaktion mellem CYP2D6-hæmmere og tamoxifen, der viste 65-75 % reduktion i plasmaniveauerne af endoxifen, der en af de mere aktive former af tamoxifen. Der er blevet indberettet en reduceret virkning af tamoxifen ved samtidig anvendelse af visse SSRI-antidepressiva i nogle studier. Da en reduceret virkning af tamoxifen ikke kan udelukkes, bør samtidig administration med potente CYP2D6-hæmmere (herunder paroxetin) undgås så vidt muligt (se pkt. 4.4).

Alkohol

Som med andre psykofarmaka bør patienter rådes til at undgå alkohol under behandling med paroxetin.

Orale antikoagulanter

Der kan forekomme farmakodynamisk interaktion mellem paroxetin og orale antikoagulantia. Samtidig anvendelse af paroxetin og orale antikoagulanter kan medføre øget antikoagulantaktivitet og blødningsrisiko. Paroxetin bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter, der behandles med orale antikoagulanter (se pkt. 4.4)

NSAID og acetylsalicylsyre og andre trombocythæmmende midler

Der kan forekomme farmakodynamisk interaktion mellem paroxetin og NSAID/acetylsali­cyl­syre.

Samtidig anvendelse af paroxetin og NSAID/acetylsalicylsyre kan medføre øget blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tager SSRI samtidig med orale antikoagulantia, lægemidler, der er kendt for at påvirke trombocytfunktionen eller øge risikoen for blødning (f.eks. atypiske antipsykotika som clozapin, phenothiaziner, de fleste TCA'er, acetylsalicylsyre, NSAID'er, COX-2-hæmmere). Ligeledes bør forsigtighed udvises hos patienter, som tidligere har haft blødninger eller som er prædisponerede for blødninger.

Pravastatin

Interaktion mellem paroxetin og pravastatin er observeret i studier, hvilket indikerer, at samtidig administration af paroxetin og pravastatin kan medføre stigning i blodsukkerniveauet. Patienter med diabetes mellitus, der både får paroxetin og pravastatin, kan have behov for dosisjustering af orale hypoglykæmiske stoffer og/eller insulin (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Nogle epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for medfødte misdannelser, særligt kardiovaskulære (f.eks. defekter i skillevæggen mellem hjertekamrene og mellem forkamrene), i forbindelse med brug af paroxetin i første trimester. Mekanismen er ukendt. Dataene tyder på, at risikoen for at få et spædbarn med en kardiovaskulær defekt, hvis moderens har taget paroxetin, er mindre end 2/100. Den forventede rate for sådanne defekter er ca. 1/100 for den almindelige befolkning.

Paroxetin bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation. Den ordinerende læge skal afveje muligheden for alternative behandlinger for kvinder, der er gravide eller planlægger at blive gravide. Brat seponering skal undgås under graviditet (se pkt. 4.2).

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

Nyfødte bør 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 senere stadier af graviditeten: åndedrætsbesvær, cyanose, apnø, kramper, temperaturudsving, besvær med fødeindtagelse, opkastning, hypoglykæmi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, nervøsitet, irritabilitet, letargi, konstant gråd, somnolens og problemer med at sove. Disse symptomer kan være forårsaget af serotonerge virkninger eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfælde begynder komplikationerne umiddelbart eller hurtigt (<24 timer) efter fødslen.

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

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

Amning

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

Fertilitet

Data fra dyrestudier har vist, at paroxetin kan påvirke sædkvaliteten (se pkt. 5.3). *In vitro-*data med humant materiale indikerer en vis påvirkning af sædkvaliteten. Humane spontane rapporter om anvendelse af visse SSRI (herunder paroxetin) har vist, at påvirkningen af sædkvaliteten er reversibel. Indtil videre er der ikke observeret påvirkning af den humane fertilitet.

**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 og betjene maskiner kan blive forringet.

Selvom paroxetin ikke yderligere forringer de mentale eller motoriske evner, som skyldes alkohol, frarådes samtidig anvendelse 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 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), leukopeni.

Meget sjælden: Trombocytopeni.

Immunsystemet

Meget sjælden: Alvorlige og potentielt dødelige allergiske reaktioner (herunder anafylaktiske 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: Ændringer i glykæmisk kontrol er blevet observeret 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, insomni, agitation, unormale drømme (herunder mareridt).

Ikke almindelig: Konfusion, hallucinationer.

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

Ikke kendt: Selvmordstanker, selvmordsadfærd, aggression, bruksisme.

Der er set tilfælde af selvmordstanker og -handlinger under behandling med paroxetin eller umiddelbart efter seponering (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: Kramper, Restless Legs Syndrome (RLS).

Meget sjælden: Serotoninsyndrom (symptomer 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: Sinus-takykardi.

Sjælden: Bradykardi.

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 forudeksisterende hypertension eller angst.

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Gaben.

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: Kvalme.

Almindelig: Forstoppelse, diarré, opkastning, mundtørhed.

Meget sjælden: Mave-tarm-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 må overvejes, hvis testresultater viser længerevarende påvirkning af leverfunktionen.

Hud og subkutane væv

Almindelig: Svedtendens.

Ikke almindelig: Udslæt, kløe.

Meget sjælden: Alvorlige 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.

Ikke kendt: Postpartum blødning

Postpartum blødning er indberettet for den terapeutiske klasse SSRI/SNRI (se pkt. 4.4 og 4.6).

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 knoglefrakturer hos patienter i behandling med SSRI'er og TCA'er. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Asteni, vægtforøgelse.

Meget sjælden: Perifert ødem.

Symptomer ved seponering af behandling med 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 seponeringssymptomer. Der er indberettet svimmelhed, føleforstyrrelser (herunder paræstesi, følelse af elektriske stød og tinnitus), sensoriske forstyrrelser (herunder intense drømme), agitation eller angst, kvalme, tremor, konfusion, svedtendens, hovedpine, diarré, hjertebanken, emotionel uligevægt, irritabilitet og synsforstyrrelser.

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

Bivirkninger observeret ved pædiatriske kliniske studier

Følgende bivirkninger blev observeret:

Øget grad af selvmordsrelateret adfærd (herunder selvmordsforsøg og selvmordstanker), selvdestruktive handlinger og øget fjendtlighed. Selvmordstanker og -forsøg blev primært observeret ved kliniske studier af unge med 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/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**

Symptomer og tegn

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 under pkt. 4.8, er feber og ufrivillige muskelsammentrækninger blevet rapporteret. Patienterne restitueredes generelt uden alvorlige følgetilstande, også i tilfælde hvor doser på op til 2.000 mg er blevet taget på én 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. Behandling af patienten bør foregå som klinisk indiceret.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidepressiva, selektive serotonin-genoptagelses­hæmmere (SSRI), 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 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 dyrestudier har kun indiceret svage antikolinerge egenskaber.

I overensstemmelse med denne selektive virkning har *in vitro*-studier 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*-studier, 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-studier 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.

Dyrestudier viser, at paroxetin tolereres godt af hele det kardiovaskulære system. Paroxetin producerer ingen klinisk signifikante ændringer i blodtryk, hjertefrekvens og EKG efter administration til raske individer.

Studier indikerer, 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 er paroxetins virkning sammenlignelig 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.

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 en lignende stigning ikke observeret. Hos voksne med svær depression (alle aldersgrupper) sås der en stigning i hyppigheden af selvmordsadfærd hos patienter behandlet med paroxetin sammenlignet med placebo (0,32 % vs. 0,05 %); alle hændelserne var selvmordsforsøg. Dog var størstedelen (8 ud af 11) af selvmordsforsøgene ved paroxetinbehandling hos unge voksne (se pkt. 4.4).

Dosisrespons

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

Langtidsvirkning

Paroxetins langtidsvirkning på depression er påvist i et vedligeholdelsesstudie 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 vedligeholdelses­studier af 24 ugers varighed med recidivforebyggelse. I et af de tre studier blev der påvist en væsentlig forskel i forholdet mellem paroxetinrecidivister (38 %) og placeborecidivister (59 %).

Paroxetins langtidsvirkning ved behandling af panikangst er påvist i et vedligeholdelses­studie 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 et vedligeholdelsesstudie af 36 ugers varighed.

Paroxetins langtidsvirkning ved behandling af socialangst, generaliseret angst og posttraumatisk stress syndrom 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 -forsøg blev primært observeret ved kliniske studier af unge med svær depression. Øget grad af fjendtlighed forekom især hos børn med diagnosen OCD, herunder særligt hos yngre 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 parallelgruppestudier med en behandlingsvarighed fra otte uger op til otte 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.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Paroxetin absorberes godt efter oral dosering og undergår *first pass*-metabolisme. På grund af *first pass*-metabolisme er paroxetinmængden 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 plasma­koncentrationeme 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.

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.

Fordeling

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

Paroxetins proteinbindingsgrad i terapeutiske koncentrationer er ca. 95 %.

Der er ikke påvist sammenhæng mellem paroxetins plasmakoncentrationer og klinisk virkning (bivirkninger og virkning).

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 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 patientpopulationer

*Ældre og nedsat nyre- eller leverfunktion*

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I toksikologiske studier 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 primatstudier af op til et års varighed ved doser på 6 gange det anbefalede niveau for kliniske doser.

Carcinogenese: Studier 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*-tests.

Reproduktionstoksicitetsstudier med 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 virkninger var sandsynligvis relateret til maternel toksicitet og betragtes ikke som en direkte virkning på fosteret/nyfødte.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Magnesiumstearat (E 470 b)

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Mannitol (E 421)

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460 i)

Filmovertræk:

Basisk butyleret methacrylat copolymer

Filmovertræk:

Delvist hydrolyseret polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Talcum (E 553b)

Indigotin (E 132) (Paroxetine "Accord" 30 mg filmovertrukne tabletter)

Lecithinsoja (E 322)

Xanthangummi (E 415)

Sunset yellow FCF (E 110) (Paroxetine "Accord" 30 mg filmovertrukne tabletter)

Quinolingult (E 104) (Paroxetine "Accord" 30 mg filmovertrukne tabletter)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA-aluminium-PVC/aluminiumblistre

*Paroxetine "Accord" 20 mg filmovertrukne tabletter:*

10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 120 filmovertrukne tabletter.

*Paroxetine "Accord" 30 mg filmovertrukne tabletter*:

10, 20, 30, 50, 60, 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

20 mg: 67654

30 mg: 67656

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-