

Seroxat®

M R F_f

GlaxoSmithKline

Filmdragerad tablett 20 mg

(vit, ovalformad bikonvex, 11,5 x 6,5 mm, präglad med 20 på ena sidan och brytskåra på andra sidan)

Antidepressivum, selektiv serotoninåterupptagshämmare

Aktiv substans:

Paroxetin

ATC-kod:

N06AB05

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-02.

Indikationer

Behandling av

- Egentlig depression
- Tvångssyndrom

- Paniksyndrom med eller utan agorafobi
- Social fobi
- Generaliserade ångesttillstånd
- Posttraumatiskt stressyndrom

Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot paroxetin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Paroxetin är kontraindicerat i kombination med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). I undantagsfall kan linezolid (ett antibiotikum som är en reversibel icke-selektiv MAO-hämmare) ges i kombination med paroxetin under förutsättning att resurser finns för noggrann observation av symtom på serotonergt syndrom och övervakning av blodtrycket (se avsnitt Interaktioner).

Behandling med paroxetin kan påbörjas:

- två veckor efter avslutad behandling med en irreversibel MAO-hämmare, eller
- minst 24 timmar efter avslutad behandling med en reversibel MAO-hämmare (t ex moklobemid, linezolid, metyltioninklorid (metylenblått, en reversibel icke selektiv MAO-hämmare, vilken används som färgämne inför operationer)).

Minst en vecka ska förflyta mellan avslutande av paroxetin och behandlingsstart med någon MAO-hämmare.

Paroxetin är kontraindicerat i kombination med tioridazineller med pimozid (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Dosering

Depression

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. I allmänhet inträder förbättring efter en vecka men kan bli märkbar först från andra behandlingsveckan.

Som med alla antidepressiva läkemedel bör doseringen utvärderas och om nödvändigt justeras inom 3 till 4 veckor efter behandlingsstart och därefter när det bedöms vara kliniskt relevant. Hos patienter med otillräckligt behandlingssvar på 20 mg kan dosen gradvis ökas till maximalt 50 mg dagligen, i steg om 10 mg, alltefter behandlingssvar.

Patienter med depression bör behandlas under en period av minst 6 månader för att säkerställa symtomfrihet.

Tvångssyndrom(OCD)

Rekommenderad dos är 40 mg dagligen. Behandlingen bör inledas med 20 mg dagligen och dosen kan ökas i steg om 10 mg till rekommenderad dos. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av stegvis dosökning upp till maximalt 60 mg/dag.

Behandling av tvångssyndrom bör ske under tillräckligt lång period, så att symtomfrihet uppnås. Denna period kan vara flera månader eller ännu längre (se avsnitt Farmakodynamik).

Paniksyndrom

Rekommenderad dos är 40 mg dagligen. Behandlingen bör inledas med 10 mg dagligen och dosen gradvis ökas i steg om 10 mg alltefter patientens svar, upp till den rekommenderade dosen. En låg initialdos rekommenderas för att minska risken för försämring av paniksymtomatologin, vilket kan inträffa tidigt under behandling

av denna sjukdom. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av stegvis dosökning upp till maximalt 60 mg/dag.

Behandling av paniksyndrom bör ske under tillräckligt lång period, så att symtomfrihet uppnås. Denna period kan vara flera månader eller ännu längre (se avsnitt Farmakodynamik).

Social fobi

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av gradvis dosökning, i steg om 10 mg, upp till maximalt 50 mg/dag. Långtidsbehandling bör utvärderas regelbundet (se avsnitt Farmakodynamik).

Generaliserade ångesttillstånd

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av gradvis dosökning, i steg om 10 mg, upp till maximalt 50 mg/dag. Långtidsbehandling bör utvärderas regelbundet (se avsnitt Farmakodynamik).

Posttraumatiskt stressyndrom

Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Om behandlingssvaret är otillräckligt efter några veckor med rekommenderad dos kan vissa patienter ha nytta av gradvis dosökning, i steg om 10 mg, upp till maximalt 50 mg/dag. Långtidsbehandling bör utvärderas regelbundet (se avsnitt Farmakodynamik).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin

Hastigt avbrytande ska undvikas (se avsnitten Varningar och försiktighet och Biverkningar). Den stegvisa utsättning som tillämpades i kliniska prövningar innebar reduktion av dygnsdosen med 10 mg med en veckas intervall. Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas, i en mer gradvis takt.

Barn och ungdomar (7-17 år)

Paroxetin bör inte användas för behandling av barn och ungdomar eftersom kontrollerade kliniska prövningar har visat att paroxetin är associerat med ökad risk för suicidalt beteende och fientlighet. Dessutom har effekt inte adekvat visats i dessa prövningar (se avsnitten Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Barn under 7 år

Behandling med paroxetin har inte studerats hos barn under 7 år. Paroxetin bör inte användas så länge säkerhet och effekt inte fastställts hos denna åldersgrupp.

Äldre

Ökade plasmakoncentrationer av paroxetin förekommer hos äldre patienter, men intervallet av dessa koncentrationssvärden är överlappande med värden som observerats hos yngre individer. Behandlingen bör inledas med samma doser som för vuxna patienter. Dosökning kan behövas för vissa äldre patienter, men maximal dygnsdos bör inte överskrida 40 mg.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Ökade plasmakoncentrationer av paroxetin förekommer hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance

mindre än 30 ml/min) eller med nedsatt leverfunktion. Dosering bör därför begränsas till den lägre delen av doseringsintervallet.

Administreringssätt

Det rekommenderas att paroxetin ges en gång om dagen och i samband med morgonmålet.

Tabletten ska sväljas och inte tuggas.

Varningar och försiktighet

Behandling med paroxetin ska påbörjas med försiktighet två veckor efter avslutad behandling med en irreversibel MAO-hämmare eller 24 timmar efter avslutad behandling med en reversibel MAO-hämmare. Dosen av paroxetin ska höjas stegvis tills ett optimalt svar erhållits (se avsnitten Kontraindikationer och Interaktioner).

Pediatrik population

Seroxat ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar under 18 år. I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla en patient under 18 år, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom.

Dessutom saknas uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant tills dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka paroxetin förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidrelaterade händelser. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidrelaterade händelser eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år (se avsnitt Farmakodynamik).

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar.

Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Akatisi/psykomotorisk oro

Behandling med paroxetin har associerats med utveckling av akatisi som karakteriseras av känsla av rastlöshet och psykomotorisk oro, såsom oförmåga att sitta eller stå stilla, vanligen i kombination med subjektiva obehag. Dessa symtom uppträder företrädesvis under de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Serotonergt syndrom/malignt neuroleptiskt syndrom

I sällsynta fall kan ett serotonergt syndrom eller symtom som liknar malignt neuroleptiskt syndrom uppstå i samband med behandling med paroxetin, särskilt vid kombinationer med andra serotonerga läkemedel och/eller neuroleptika. Då dessa tillstånd kan vara potentiellt livshotande ska behandling med paroxetin avbrytas om sådana symtom uppträder (karakteriserande av kombinerade symtom såsom hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabbt fluktuerande vitaltecken, mentala förändringar såsom konfusion, irritabilitet, extrem agitation som övergår i delirium och koma) och stödjande symptomatisk behandling bör initieras. Paroxetin ska inte användas i kombination med serotonin-prekursorer (såsom L-tryptofan, oxitriptan) på grund av risken för serotonergt syndrom. (Se avsnitten Kontraindikationer och Interaktioner).

Mani

Liksom alla antidepressiva ska paroxetin användas med

försiktighet hos patienter med anamnes på mani. Paroxetin ska avbrytas hos patienter som går in i manisk fas.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Försiktighet rekommenderas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering).

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med SSRI-preparat påverka blodsockerkontrollen. Dosering av insulin och/eller orala blodsockersänkare kan behöva justeras. I tillägg har vissa studier antytt att en ökning av blodglukosnivåerna kan förekomma när paroxetin och pravastatin samadministreras (se avsnitt Interaktioner).

Epilepsi

Liksom andra antidepressiva läkemedel ska paroxetin användas med försiktighet till patienter med epilepsi.

Krampanfall

Den totala incidensen av krampanfall är mindre än 0,1 % hos patienter som behandlas med paroxetin. Läkemedlet ska sättas ut hos patienter som utvecklar krampanfall.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Den kliniska erfarenheten av samtidig administrering av paroxetin med ECT är begränsad.

Glaukom

Liksom andra SSRI-preparat kan paroxetin orsaka mydriasis och bör användas med försiktighet hos patienter med trångvinkelglaukom eller tidigare anamnes på glaukom.

Hjärtsjukdomar

Sedvanliga försiktighetsåtgärder ska iakttas hos patienter med hjärtsjukdomar.

QT-förlängning

Fall av förlängt QT-intervall har rapporterats efter godkännandet för försäljning.

Paroxetin ska användas med försiktighet till patienter med förlängt QT-intervall i (familje-) anamnesen, patienter som samtidigt tar antiarytmika eller andra läkemedel som potentiellt kan förlänga QT-intervallet, patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom, såsom hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtblock eller ventrikulära arytmier, bradykardi och hypokalemi eller hypomagnesemi (se avsnitt Kontraindikationer och avsnitt Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats i sällsynta fall, övervägande bland äldre. Försiktighet bör även iakttas hos patienter med ökad risk för hyponatremi, t ex av annan samtidig medicinering eller cirros. Hyponatremi upphör i allmänhet efter utsättande av paroxetin.

Blödning

Fall av hudblödningar såsom ekkymos och purpura har rapporterats i samband med SSRI. Andra blödningsproblem t ex

gastrointestinal och gynekologisk blödning har rapporterats. Äldre patienter kan löpa ökad risk för icke-menstruationsrelaterade blödningar.

SSRI/SNRI-preparat kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitten Graviditet och Biverkningar).

Försiktighet rekommenderas hos patienter som använder SSRI-preparat samtidigt med orala antikoagulantia, läkemedel med känd påverkan på trombocytfunktion, eller andra läkemedel som kan medföra ökad blödningsrisk (t ex atypiska antipsykotika såsom klozapin, fentiaziner, flertalet tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, NSAID, COX-2-hämmare) liksom hos patienter med anamnes på blödningssjukdomar eller tillstånd som kan medföra ökad blödningsrisk (se avsnitt Biverkningar).

Interaktioner med tamoxifen

Paroxetin, en potent hämmare av CYP2D6 kan leda till minskade koncentrationer av endoxifen, en av de viktigaste aktiva metaboliterna av tamoxifen. Därför ska Paroxetin, när det är möjligt, undvikas under tamoxifenbehandling (se avsnitt Interaktioner).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanliga, särskilt om detta sker abrupt (se avsnitt Biverkningar). I kliniska prövningar förekom oönskade händelser i samband med behandlingens avbrytande hos 30 % av patienter som behandlades med paroxetin jämfört med 20 % av de som erhöll placebo. Förekomst av utsättningssymtom är inte liktydigt med att läkemedlet är vanebildande eller beroendeframkallande.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras.

Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier, känsla av elektriska stötar och tinnitus), sömnstörningar (inklusive intensiva drömmar), agitation eller oro, illamående, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, känslomässig instabilitet, irritabilitet samt synstörningar har rapporterats. Vanligtvis är dessa symptom milda till medelsvåra men kan hos vissa patienter vara svåra till sin intensitet. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symptom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symptom övergående och upphör vanligtvis inom två veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (två-tre månader eller mer). Det är därför tillrådligt att paroxetin trappas ut gradvis under en period av flera veckor eller månader när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se avsnitt Dosering).

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) kan orsaka symptom på sexuell dysfunktion (se avsnitt Biverkningar). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symptomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-preparat.

Natrium

Seroxat innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Serotonerga läkemedel

Liksom med andra SSRI-preparat kan samtidig användning av serotonerga läkemedel leda till att uppkomst av 5-HT-associerade effekter (serotonergt syndrom: se avsnitt Varningar och försiktighet).

Försiktighet rekommenderas och noggrann klinisk uppföljning krävs när serotonerga läkemedel (såsom L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, metyltioninklorid (metylenblått), SSRI, litium, petidin, buprenorfin och preparat innehållande johannesört – *Hypericum Perforatum*) kombineras med paroxetin. Försiktighet bör också iakttas med fentanyl vid generell anestesi eller vid behandling av kronisk värk. Samtidig användning av paroxetin och MAO-hämmare är kontraindicerat på grund av risken för serotonerga symtom (se avsnitt Kontraindikationer).

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Risken för QTc-förlängning och/eller ventrikulära arytmier (t.ex. torsade de pointes) kan öka vid samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QTc-intervallet (t.ex. vissa antipsykotika) (se avsnitt Varningar och försiktighet). Samtidig användning av tioridazin och paroxetin är kontraindicerad eftersom paroxetin, liksom andra läkemedel som hämmar leverenzymet CYP450 2D6, kan höja plasmanivåerna av tioridazin, vilket kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt Kontraindikationer och avsnitt Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Pimozid

Förhöjda nivåer av pimozid med ett medelvärde på 2,5 gånger har visats i en studie där en låg, engångsdos pimozid (2 mg) administrerades samtidigt med 60 mg paroxetin. Detta kan förklaras av den kända förmågan av paroxetin att inhibera CYP2D6.

På grund av ett smalt terapeutiskt index hos pimozid och då det är känt att pimozid kan förlänga QT-intervall, är samtidig användning av pimozid och paroxetin kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Läkemedelsmetaboliserande enzymer

Metabolism och farmakokinetik hos paroxetin kan påverkas av induktion eller inhibition av läkemedelsmetaboliserande enzymer. När paroxetin ska användas samtidigt med läkemedel som utövar hämmande effekt på läkemedelsmetaboliserande enzymer, ska dosering inom det lägre dosintervallet övervägas.

Initial dosjustering bedöms inte vara nödvändig när paroxetin ges samtidigt med kända enzyminducerande läkemedel (t ex karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin) eller med fosamprenavir/ritonavir. All dosjustering av paroxetin (efter inledd eller avslutad behandling med enzyminducerare) ska baseras på klinisk effekt och tolerabilitet.

Neuromuskulära blockerare

SSRI kan reducera aktiviteten av kolinesteras i plasma, vilket ger en förlängd neuromuskulär blockering med mivakurium och suxametonium.

Fosamprenavir/ritonavir

Samtidig tillförsel av fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 gånger dagligen och paroxetin 20 mg dagligen hos friska försökspersoner under 10 dagar minskade plasmanivåerna av paroxetin signifikant, med ungefär 55 %. Plasmakoncentrationerna av fosamprenavir/ritonavir under samtidig tillförsel av paroxetin motsvarade referensnivåer i andra studier, vilket tyder på att paroxetin inte hade någon signifikant effekt på metabolismen av

fosamprenavir/ritonavir. Det finns inga data tillgängliga beträffande effekter av samtidig användning av paroxetin och fosamprenavir/ritonavir under längre tid än 10 dagar.

Procyklidin

Daglig administrering av paroxetin ökar plasmanivåer av procyklidin signifikant. Om antikolinergiska effekter uppträder ska dosen av procyklidin reduceras.

Antikonvulsiva

Karbamazepin, fenytoin, natriumvalproat. Samtidig administrering förefaller inte ha någon effekt på farmakokinetik/dynamik hos patienter med epilepsi.

CYP2D6-hämmande potential hos paroxetin

Liksom andra antidepressiva, inklusive andra SSRI-preparat, inhiberar paroxetin cytokrom P450-enzymet CYP2D6 i levern. Hämning av CYP2D6 kan leda till ökad plasmakoncentration av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av detta enzym. Dessa inkluderar vissa tricykliska antidepressiva läkemedel (t ex klomipramin, nortriptylin och desipramin), fentiazin-neuroleptika (t ex perfenazin och tioridazin, se avsnitt Kontraindikationer och stycket "Läkemedel som förlänger QT-intervallet" i avsnitt Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner ovan), risperidon, atomoxetin, vissa Typ 1c-antiarytmika (t ex propafenon och flekainid) samt metoprolol. Paroxetin rekommenderas inte i kombination med metoprolol när metoprolol används vid hjärtinsufficiens, på grund av snävt terapeutiskt index för metoprolol vid denna indikation.

Farmakokinetisk interaktion mellan CYP2D6-hämmare och tamoxifen, som visar en 65-75 % minskning av plasmanivåerna för en av de mer aktiva formerna av tamoxifen, dvs endoxifen, har rapporterats i litteraturen. I några studier har minskad effekt av tamoxifen rapporterats vid samtidig användning av vissa SSRI-preparat. Eftersom en minskad effekt av tamoxifen inte kan uteslutas, ska samtidig behandling med potenta CYP2D6-hämmare (inklusive paroxetin) om möjligt undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Alkohol

Liksom med andra psykofarmaka bör patienter avrådas från att använda alkohol under tiden de använder paroxetin.

Orala antikoagulantia

En farmakodynamisk interaktion mellan paroxetin och orala antikoagulantia kan inträffa. Samtidig användning av paroxetin och orala antikoagulantia kan leda till en ökad antikoagulationseffekt och blödningsrisk. Därför ska paroxetin användas med försiktighet hos patienter som behandlas med orala antikoagulantia (se avsnitt Varningar och försiktighet).

NSAID-preparat, acetylsalicylsyra och andra medel med trombocythämmande effekt

En farmakodynamisk interaktion mellan paroxetin och NSAID/acetylsalicylsyra kan inträffa.

Samtidig användning av paroxetin och NSAID/acetylsalicylsyra kan leda till en ökad blödningsrisk (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Försiktighet rekommenderas hos patienter som använder SSRI-preparat samtidigt med orala antikoagulantia, läkemedel med

känd trombocytpåverkan eller ökad blödningsrisk (t ex atypiska antipsykotika såsom klozapin, fentiaziner, flertalet tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, NSAID-preparat, COX-2-hämmare) liksom hos patienter med anamnes på blödningssjukdom eller tillstånd som kan medföra ökad blödningsrisk.

Pravastatin

En interaktion mellan paroxetin och pravastatin har setts i studier som antyder att samadministrering av paroxetin och pravastatin kan leda till en ökning av blodglukosnivåerna. Patienter med diabetes mellitus som får både paroxetin och pravastatin kan behöva dosjustering av orala hypoglykemiska läkemedel och/eller insulin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Några epidemiologiska studier antyder en riskökning för medfödda missbildningar, särskilt kardiovaskulära (t ex kammar- och förmaksseptumdefekter), i samband med användning av paroxetin under graviditetens första trimester. Bakomliggande mekanism är okänd. Data tyder på att risken för hjärtmissbildning hos barnet efter maternell exponering för paroxetin är mindre än 2 på 100, vilket kan jämföras med en förväntad risk på omkring 1 på 100 för sådana defekter i normalpopulationen.

Paroxetin ska användas under graviditet enbart då det är strikt indicerat. Förskrivande läkare bör överväga val av alternativ behandling hos kvinnor som är gravida eller planerar graviditet. Abrupt avbrytande ska undvikas under graviditet (se avsnitt Dosering).

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI/SNRI-preparat under den sista månaden före förlossningen (se avsnitten Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Nyfödda ska observeras om modern använt paroxetin sent under graviditet, särskilt i tredje trimestern.

Följande symtom kan uppträda hos nyfödda barn efter att modern använt paroxetin sent under graviditet: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertonus, hypotonus, hyperreflexi, tremor, darrningar, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero antingen på serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I en majoritet av fallen debuterar dessa komplikationer omedelbart eller inom 24 timmar efter partus.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär fem fall per tusen graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer en till två fall PPHN per tusen graviditeter.

Djurstudier visade reproduktionstoxicitet men indikerade inte direkta skadeeffekter beträffande graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Amning

Paroxetin utsöndras i små mängder i bröstmjölk. I publicerade studier var serumkoncentrationer hos ammande barn ej påvisbara (<2 ng/ml) eller mycket låga (<4 ng/ml) och några tecken på läkemedelspåverkan sågs inte hos dessa barn. Eftersom inga effekter förväntas kan amning övervägas.

Fertilitet

Data från djurstudier har visat att paroxetin kan påverka kvaliteten på sperma (se avsnitt Prekliniska uppgifter). *In vitro* data med human material har visat att det kan finnas en påverkan på spermakvaliteten. Dock har fall från humanstudier med några SSRI preparat (paroxetin inkluderat) visat att en påverkan på spermakvaliteten är reversibel. Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

Trafik

Klinisk erfarenhet har visat att behandling med paroxetin inte är associerat med försämring av kognitiv eller psykomotorisk funktion. Liksom med alla psykofarmaka bör patienten emellertid göras uppmärksam angående sin förmåga att köra bil och hantera maskiner.

Även om paroxetin inte förstärker de psykiska och motoriska funktionsnedsättningarna av alkohol rekommenderas inte samtidig användning av paroxetin och alkohol.

Biverkningar

Några av de biverkningar som räknas upp nedan kan avta i intensitet och frekvens under fortsatt behandling och leder i allmänhet inte till avbrytande av behandling. Biverkningarna är klassificerade utifrån organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq$

1/100, <1/10); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: onormal blödning, framför allt i hud och slemhinnor (inklusive ekkymos och gynekologisk blödning), leukopeni.

Mycket sällsynta: trombocytopeni.

Immunsystemet

Mycket sällsynta: allvarliga och potentiellt fatala allergiska reaktioner (inklusive anafylaktoida reaktioner och angioödem).

Endokrina systemet

Mycket sällsynta: inadekvat ADH-insöndring (SIADH).

Metabolism och nutrition

Vanliga: förhöjda kolesterolvärden, minskad aptit.

Mindre vanliga: förändrad glykemisk kontroll har rapporterats hos diabetespatienter (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Sällsynta: hyponatremi.

Hyponatremi har rapporterats företrädesvis hos äldre patienter och beror ibland på inadekvat ADH-insöndring (SIADH).

Psykiska störningar

Vanliga: somnolens, sömnlöshet, agitation, onormala drömmar (inklusive mardrömmar).

Mindre vanliga: konfusion, hallucinationer.

Sällsynta: maniska reaktioner, ångest, depersonalisation, panikattacker, akatisi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Ingen känd frekvens: suicidtankar, suicidalt beteende, aggression, bruxism.

Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med paroxetin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Fall av aggression observerades efter godkännandet för försäljning.

Dessa symtom kan också bero på den bakomliggande sjukdomen.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel, tremor, huvudvärk, försämrad koncentration.

Mindre vanliga: extrapyramidala störningar.

Sällsynta: krampanfall, Restless Legs syndrom (RLS).

Mycket sällsynta: serotonergt syndrom (symtom kan innefatta agitation, konfusion, kraftig svettning, hallucinationer, hyperreflexi, myoklonus, skakningar, takykardi och tremor).

Extrapyramidala störningar, inklusive orofacial dystoni har rapporterats, bland annat hos patienter med underliggande rörelsesjukdomar eller under användning av neuroleptika.

Ögon

Vanliga: dimsyn.

Mindre vanliga: mydriasis (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Mycket sällsynta: akut glaukom.

Öron och balansorgan

Ingen känd frekvens: tinnitus.

Hjärtat

Mindre vanliga: sinustakykardi.

Sällsynta: bradykardi.

Blodkärl

Mindre vanliga: övergående blodtrycksförhöjning eller blodtryckssänkning, postural hypotension.

Övergående blodtrycksförhöjning eller blodtryckssänkning har rapporterats efter behandling med paroxetin, vanligtvis hos patienter med känd hypertoni respektive ångest.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: gäspningar.

Mag-tarmkanalen

Mycket vanliga: illamående.

Vanliga: förstoppning, diarré, kräkningar, muntorrhet.

Mycket sällsynta: gastrointestinal blödning.

Ingen känd frekvens: mikroskopisk kolit.

Lever och gallvägar

Sällsynta: förhöjning av leverenzymmer.

Mycket sällsynta: leverpåverkan (såsom hepatit, ibland förenad med ikterus och/eller leversvikt).

Förhöjda leverenzym har rapporterats. Rapporter efter lansering om leverpåverkan (såsom hepatit, ibland förenad med ikterus och/eller leversvikt) har också mottagits mycket sällsynt.

Avbrytande av paroxetin bör övervägas vid kvarstående förhöjning av leverfunktionsvärden.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: svettningar.

Mindre vanliga: hudutslag, klåda

Mycket sällsynta: allvarliga hudreaktioner (inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsson syndrom och toxisk epidermal nekrolys), urtikaria, fotosensitivitetsreaktioner.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: urinretention, urininkontinens.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: sexuell funktionsstörning.

Sällsynta: hyperprolaktinemi/galaktorré, menstruationsstörningar (inklusive menorrhagi, metrorragi, amenorré, försenad menstruation och oregelbunden menstruation).

Mycket sällsynta: priapism.

Ingen känd frekvens: postpartumblödning

Postpartumblödning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI/SNRI-preparat (se avsnitten Varningar och försiktighet och Graviditet).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: ledsmärta, muskelsmärta.

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen är okänd.

Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället

Vanliga: asteni, viktökning.

Mycket sällsynta: perifert ödem.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin

Vanliga: Yrsel, känselstörningar, sömnstörningar, ångest, huvudvärk.

Mindre vanliga: Agitation, illamående, tremor, konfusion, svettningar, emotionell instabilitet, synstörningar, palpitationer, diarré, irritabilitet.

Avbrytande av paroxetin (särskilt när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier, känsla av elektriska stötar och tinnitus), sömnstörningar (inklusive intensiva drömmar), agitation eller ångest, illamående, tremor, konfusion, svettningar, huvudvärk, diarré, palpitationer, emotionell instabilitet, irritabilitet och synstörningar har rapporterats.

I allmänhet är dessa symtom milda till moderata och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration. Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandling med paroxetin ska avslutas (se avsnitten Dosering och Varningar och försiktighet).

Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar

Följande biverkningar observerades:

Ökning av suicidrelaterat beteende (inklusive suicidförsök och suicidtankar), självskadande beteende och fientlighet. Suicidtankar och suicidförsök observerades huvudsakligen i studier hos ungdomar med egentlig depression. Ökad fientlighet uppträdde särskilt hos barn med tvångssyndrom, särskilt hos barn under 12 år.

Ytterligare händelser som förekom var: minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar), blödningsrelaterade biverkningar framför allt i hud och slemhinnor.

Biverkningar som har setts vid utsättande/nedtrappning av paroxetin är: emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar, självskadande beteende, suicidtankar och suicidförsök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Se även avsnitt Farmakodynamik för mer information om kliniska studier hos barn och ungdomar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom och tecken

Tillgänglig information om överdosering påvisar en bred säkerhetsmarginal för paroxetin.

Erfarenhet av överdosering har visat att, förutom de symtom som nämns i avsnitt Biverkningar, har feber och ofrivilliga muskelkontraktioner rapporterats.

Patienter har i allmänhet tillfrisknat utan allvarliga kvarstående besvär även efter intag av engångsdoser på upp till 2000 mg.

Koma och EKG-förändringar har rapporterats i enstaka fall, i mycket sällsynta fall med fatal utgång, men i allmänhet efter intag av paroxetin tillsammans med andra psykofarmaka, med eller utan alkohol.

Behandling

Någon specifik antidot är inte känd.

Behandling bör ske enligt allmänna principer vid överdosering av antidepressiva. Administrering av 20–30 g aktivt kol kan om möjligt övervägas inom några timmar efter intaget av överdosen för att minska absorptionen av paroxetin. Understödjande vård med frekvent kontroll av vitalfunktioner och noggrann övervakning är indicerad. Behandlingen av patienten bör vara kliniskt indicerad.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Paroxetin är en potent och selektiv hämmare av upptag av 5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin) och dess antidepressiva verkan liksom effekt vid behandling av tvångssyndrom, social fobi, generaliserad ångest, posttraumatiskt stressyndrom och panikångest anses vara relaterat till dess specifika hämning av 5-HT-upptag i cerebrala neuron.

Paroxetin är inte kemiskt besläktat med tricykliska, tetracykliska eller övriga tillgängliga antidepressiva. Paroxetin har låg affinitet

till muskarinerga acetylkolinreceptorer och djurstudier har indikerat endast svaga antikolinerga egenskaper.

I överensstämmelse med denna selektiva verkan har *in vitro*-studier indikerat att paroxetin, till skillnad mot tricykliska antidepressiva, har låg affinitet till alfa 1, alfa 2 och beta-adrenerga receptorer, dopamin (D2), 5-HT1-lika, 5-HT2- och histamin (H1)-receptorer. Denna avsaknad av interaktion med postsynaptiska receptorer *in vitro* bekräftas av *in vivo*-studier som demonstrerar avsaknad av CNS-dämpande och hypotensiva egenskaper.

Farmakodynamisk effekt

Paroxetin nedsätter inte psykomotoriska funktioner och potentierar inte dämpande effekter av etanol.

I likhet med andra selektiva 5-HT-upptagshämmare ger paroxetin upphov till symtom på excessiv 5-HT-receptorstimulering vid administration till försöksdjur som förbehandlats med monoaminoxidas (MAO)-hämmare eller tryptofan.

Studier av beteende och EEG indikerar att paroxetin har en svagt aktiverande effekt vid doser som vanligen överstiger de som krävs för inhibition av 5-HT-upptag. De aktiverande egenskaperna är inte av "amfetaminliknande" natur.

Djurstudier indikerar att paroxetin tolereras väl med avseende på kardiovaskulära effekter. Paroxetin ger inga kliniskt signifikanta förändringar av blodtryck, hjärtfrekvens eller EKG hos friska personer.

Studier indikerar att paroxetin, till skillnad mot antidepressiva som

hämmar upptag av noradrenalin, har en avsevärt mindre tendens att inhibera den blodtryckssänkande effekten av guanetidin.

Vid behandling av depressionstillstånd uppvisar paroxetin effekt som är jämförbar med standardantidepressiva.

Det finns också visst evidens för att paroxetin kan ha terapeutiskt värde hos patienter som inte svarat på standardbehandling.

Dosintag på morgonen av paroxetin försämrar inte sömnkvalitet eller sömnduration. Patienten kan förväntas uppleva förbättrad sömn i samband med behandlingssvar på paroxetin.

Analys beträffande suicidalitet hos vuxna

En paroxetinspecifik analys av placebokontrollerade prövningar på vuxna med psykiska sjukdomar visade en högre frekvens av suicidalt beteende hos unga vuxna (18-24 år) som behandlats med paroxetin jämfört med placebo (2,19 % vs 0,92 %). I de äldre åldersgrupperna sågs ingen sådan ökning. Hos vuxna med egentlig depression (alla åldrar) fanns en ökad frekvens av suicidalt beteende hos patienter behandlade med paroxetin jämfört med placebo (0,32 % vs 0,05 %), och alla händelser var suicidförsök. För paroxetin var emellertid majoriteten av dessa försök (8 av 11) hos unga vuxna (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dos-responsförhållande

I studier med fix dosering är dos-responskurvan flack vilket talar emot några effektmässiga fördelar av att använda doser som överstiger de rekommenderade. Det finns emellertid kliniska data som pekar på att upptitrering av dosen kan vara av nytta för vissa patienter.

Effekt vid långtidsanvändning

Effekt vid användning under lång tid vid depression har demonstrerats i en 52-veckors studie med underhållsbehandling, i syfte att förhindra återfall: 12 % av patienterna som behandlades med paroxetin (20-40 mg/d) fick återfall, gentemot 28 % av de som erhöll placebo.

Långtidseffekten av paroxetin vid obsessiv-kompulsiv sjukdom har utvärderats i tre 24-veckors studier med underhållsbehandling, i syfte att förhindra återfall. I en av de tre studierna påvisades en signifikant skillnad beträffande andel patienter med återfall mellan paroxetin (38 %) jämfört med placebo (59 %).

Långtidseffekt av paroxetin vid panikångest har demonstrerats i en 24-veckors studie, i syfte att förhindra återfall: 5 % av patienter som behandlades med paroxetin (10-40 mg/d) fick återfall, gentemot 30 % av dem som erhöll placebo. Detta fick stöd i en 36-veckors studie med underhållsbehandling.

Långtidseffekt vid social fobi, generaliserad ångestsjukdom liksom posttraumatiskt stressyndrom har inte tillräckligt demonstrerats.

Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar

I korttids- (upp till 10-12 veckor) kliniska studier hos barn och ungdomar rapporterades följande misstänkta biverkningar hos minst 2 % av patienterna som behandlades med paroxetin och med minst dubbelt så hög frekvens som i placebogrupper: ökning av suicidrelaterat beteende (inklusive suicidförsök och suicidtankar), självskadande beteende och fientlighet. Suicidtankar och suicidförsök observerades huvudsakligen i studier hos

ungdomar med egentlig depression. Ökad fientlighet uppträdde särskilt hos barn med tvångssyndrom, särskilt hos barn under 12 år. Ytterligare händelser som förekom oftare i paroxetin- än i placebogrupperna var: minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar).

I studier där en nedtrappningsregim användes, rapporterades följande symtom under nedtrappningsfas eller vid avslutande av paroxetin hos minst 2 % av patienterna och med minst dubbelt så hög frekvens jämfört med placebo: emotionell labilitet (inklusive gråt, humörsvängningar, självskada, suicidtankar och suicidförsök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I fem parallellgruppstudier med en behandlingstid på 8 veckor upp till 8 månader, har blödningsrelaterade biverkningar, framför allt i hud och slemhinnor, observerats hos paroxetin-behandlade patienter med en frekvens av 1,74 % jämfört med 0,74 % hos placebobehandlade patienter.

Farmakokinetik

Absorption

Paroxetin absorberas väl efter oral tillförsel och genomgår första-passagemetabolism. Beroende på första-passagemetabolismen blir mängden av systemiskt tillgängligt paroxetin mindre än den som absorberas i mag-tarmkanalen. Partiell mättnad av första-passageeffekten och reduktion av plasmaclearance förekommer vid högre singeldoser eller vid multipla doser. Detta medför oproportionerliga ökningar av plasmakoncentrationer av paroxetin, vilket innebär att

farmakokinetiska parametrar ej är konstanta och att kinetiken blir icke-linjär. Icke-linjäriteten är i allmänhet liten och begränsad till de individer som erhåller låga plasmanivåer vid låga doser.

Systemiska steady state-nivåer uppnås 7-14 dygn efter behandlingens inledande, (med standard tablettberedning liksom med controlled release-tablett) och farmakokinetiska parametrar förefaller inte förändras vid behandling under längre tid.

Distribution

Paroxetin har en omfattande vävnadsdistribution och farmakokinetiska beräkningar indikerar att endast 1 % av kroppsinnehållet återfinns i plasma.

Proteinbindningsgraden är omkring 95 % vid terapeutiska koncentrationer.

Korrelation har inte påvisats mellan plasmakoncentrationen av paroxetin och kliniska symtom (biverkningar och klinisk effekt).

Metabolism

Huvudmetaboliterna av paroxetin utgörs av polära och konjugerade oxidations- och metyleringsprodukter, vilka är lättutsöndrade. Utifrån deras relativa avsaknad av farmakologisk aktivitet är det osannolikt att dessa bidrar till de terapeutiska effekterna av paroxetin.

Metabolisering påverkar inte den selektiva verkan som paroxetin utövar på neuronalt 5-HT-upptag.

Eliminering

Generellt utsöndras i urinen mindre än 2 % av tillförd dos av paroxetin i oförändrad form och omkring 64 % som metaboliter. Omkring 36 % av dosen utsöndras med faeces, sannolikt via gallan, där paroxetin i oförändrad form representerar mindre än 1 % av dosen. Således utsöndras paroxetin nästan uteslutande genom metabolism.

Utsöndringen av metaboliter är bifasisk, initialt som resultat av första-passagemetabolism och därefter styrd av den systemiska eliminationen av paroxetin.

Eliminationshalveringstiden är variabel men i allmänhet omkring ett dygn.

Särskilda patientgrupper

Äldre och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Förhöjda plasmakoncentrationer förekommer hos äldre liksom hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning eller nedsatt leverfunktion, men intervallet av dessa plasmakoncentrationer överlappar med intervallet hos friska vuxna.

Prekliniska uppgifter

Toxikologiska studier har genomförts hos rhesusapor och albinoråttor och hos båda är metabolismen likartad med den som beskrivits hos människa. Som kan förväntas med lipofila aminer, inklusive tricykliska antidepressiva, noterades fosfolipidos hos råttor. Detta noterades inte hos primater i studier upp till 1 år vid doser som var sex gånger högre än rekommenderat kliniskt dosområde.

Karcinogenes: I tvåårsstudier på möss och råttor hade paroxetin ingen tumörframkallande effekt.

Genotoxicitet: Genotoxicitet kunde inte observeras i ett batteri av *in vitro* och *in vivo*-tester.

Toxicitetsstudier gällande reproduktion på råtta har visat att paroxetin påverkar manlig och kvinnlig fertilitet genom att minska fertilitetsindex och dräktighets frekvens. Man såg även ökad dödlighet hos avkomma och försenad benbildning. De senare effekterna är troligtvis relaterade till maternal toxicitet och anses inte var en direkt effekt på fostret/avkomman.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg paroxetin som paroxetinhydrokloridhemihydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfatdihydrat (E341)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Polysorbat 80 (E433)

Titandioxid (E171)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Paroxetin

Miljörisk: Användning av paroxetin har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Paroxetin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Paroxetin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.37 \cdot 10^{-6}$$
$$\cdot A(100 - R)$$
$$\text{PEC} = 0.025 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 180.16 kg (total sold amount API free base in Sweden year 2022, data from IQVIA). Total volume of Paroxetine hydrochloride 136.78 = 123.10 Kg Paroxetine free base. Total volume of Paroxetine hydrochloride hemihydrate 64.84 = 57.06 Kg Paroxetine free base. Total paroxetine = 123.10 + 57.06 = 180.16 Kg.

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae

Green Algae (Scenedesmus subspicatus):

IC50 96h (growth) = 140 µg/L (ISO8692) (Reference 3)

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) > 2,500 µg/L (OECD 202) (Reference 6)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity

NOEC 7 days (reproduction) = 250 µg/L (USEPA 1002) (Reference 4)

Bluegill sunfish (Lepomis macrochirus):

Acute toxicity

LC50 48 h (lethality) = 1,600 µg/L (OECD 203) (Reference 8)

Chronic toxicity

No data

Microorganisms in activated sludge:

EC50 3 h (inhibition) = 25,000 µg/L (OECD 209) (Reference 2)

$$\text{PNEC} = 140/1000 = 0.14 \mu\text{g/L}$$

PNEC ($\mu\text{g/L}$) = lowest EC50/1000, where 1,000 is the assessment factor applied for three acute EC50s. The EC50 for alga (= 140 $\mu\text{g/L}$) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species. It is more protective of the environment if hazard assessment is based on the alga EC50, as this is lower than the chronic daphnia NOEC.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$\text{PEC/PNEC} = 0.025/0.14 = 0.18$ i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 1$ which justifies the phrase "Use of paroxetine has been considered to result in low environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

<1% degradation in 28 days (TAD 3.11) (Reference 7)

Primary metabolite (BRL36610):

50% primary degradation in 23 hrs.

Inherent degradability:

No Data

Abiotic degradation

Hydrolysis:

No Data

Photolysis:

$t_{1/2} = 15.79 \text{ h @ } 25^{\circ}\text{C (pH 5 buffer) (Reference 3)}$

$$t_{1/2} = 13.11 \text{ h @ } 25^{\circ}\text{C (pH 7 buffer)}$$

$$t_{1/2} = 11.35 \text{ h @ } 25^{\circ}\text{C (pH 9 buffer)}$$

Photolysis may be calculated @ 12°C (Reference 1)

$$t_{1/2} = 44.69 \text{ h @ } 12^{\circ}\text{C (pH 5 buffer)}$$

$$t_{1/2} = 37.10 \text{ h @ } 12^{\circ}\text{C (pH 7 buffer)}$$

$$t_{1/2} = 32.12 \text{ h @ } 12^{\circ}\text{C (pH 9 buffer)}$$

Justification of chosen degradation phrase:

Paroxetine is not readily degradable or inherently degradable. This substance degrades rapidly via photolysis but fate and effects data is not available for photo degradants. The phrase “paroxetine is potentially persistent in the environment” is thus chosen.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

Partitioning coefficient:

Log Dow = 1.30 at pH 7 (TAD 3.04). (Reference 2)

Log Dow at pH 5 = 1.10

Log Dow at pH 7 = 1.30

Log Dow at pH 9 = 3.30

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Paroxetine is excreted to 3% as parent compound and to 64% as metabolites. The pharmacological activity of the metabolites is known. (Reference 9)

Metabolites

Primary mammalian metabolism proceeds through a catechol intermediate, which is unstable, to 3 main metabolites which are products of oxidation and methylation followed by conjugation. None of these conjugates can be converted back to the active substance.

Pharmacological activity (potency) for the metabolites vs the mother substance: The major metabolites structurally closest to the active substance have at most 1/50 of parent activity. Other less similar metabolites are considered inactive.

Excretion

Urinary excretion of unchanged paroxetine is generally less than 2% of dose whilst that of metabolites is about 64% of dose. About 36% of the dose is excreted in faeces, probably via the bile, of which unchanged paroxetine represents less than 1% of the dose. Thus paroxetine is eliminated almost entirely by metabolism (Reference 9).

Please, also see Safety data sheets on

<http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.

2. Virginia L. Cunningham, David J. C. Constable, and Robert E. Hannah. Environmental Risk Assessment of Paroxetine. Environ. Sci. Technol., 2004: 38 (12): 3351-3359.
3. Christensen et al. Mixture and Single-Substance Toxicity of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors toward Algae and Crustaceans. Environmental Toxicology and Chemistry, 2007: 26(1):85-91.
4. Henry et al. Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. Environmental Toxicology and Chemistry, 2004: 23 (9): 2229-2233.
5. British Pharmacopoeia Chemical Reference Substance. Paroxetine Material Safety Data Sheet. British Pharmacopoeia Commission, April 2011.
6. Forbis AD and Herzig R. Acute Toxicity of the free base of BRL-029060-A (Paroxetine HCL) to *Daphnia magna*. Report No. ERL-ABC39280. ABC Laboratories, Jun 1991.
7. Orvos DR. Paroxetine Hydrochloride (BRL-029060-A) and Paroxetine Metabolite (BRL-036610-A): Summary Report for In house Aerobic Biodegradation and Microbial Toxicity Studies. Report No. ERL9119. SmithKline Beecham, October 1991.
8. FDA-CDER 1996. Retrospective Review of Ecotoxicity Data submitted in Environmental Assessments. FDA Centre for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, USA.
9. Seroxat Oral Suspension Summary of Product Characteristics, GlaxoSmithKline, July 2010.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Tablett:

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Tablett:

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 20 mg (vit, ovalformad bikonvex, 11,5 x 6,5 mm, präglad med 20 på ena sidan och brytskåra på andra sidan)

100 styck blister, 313:22, F

50 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

20 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

60 styck blister, *tillhandahålls ej*

250 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*