

## Paroxetin HEXAL

M R F<sub>f</sub>

**Sandoz AS**

Filmdragerad tablett 20 mg

(En vit, rund, tablett delbar i två delar med brytskåra, märkt med PX 20.)

Antidepressiva, selektiva serotoninåterupptagshämmare.

**Aktiv substans:**

Paroxetin

**ATC-kod:**

N06AB05

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Paroxetin HEXAL** filmdragerad tablett 10 mg och 20 mg

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-23.*

## Indikationer

Behandling av:

- egentlig depression

- tvångssyndrom
- paniksyndrom med eller utan agorafobi
- social fobi
- generaliserade ångesttillstånd
- posttraumatiskt stressyndrom

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Paroxetin är kontraindicerat i kombination med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Under speciella omständigheter kan linezolid (ett antibiotikum som är en reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare) ges i kombination med paroxetin, förutsatt att det finns faciliteter för omsorgsfull övervakning av symtom på serotonergt syndrom och för uppföljning av patientens blodtryck (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 som används som färgämne inför operationer)).

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

- Paroxetin ska inte användas i kombination med tioridazin, eftersom, i likhet med andra läkemedel som hämmar leverenzymet CYP450 2D6, paroxetin kan höja plasmanivåerna av tioridazin (se avsnitt Interaktioner). Administrering av enbart tioridazin kan leda till förlängning av QTc-intervall och

därmed associerad allvarlig ventrikulär arytm som torsades de pointes och plötslig död.

- Paroxetin ska inte användas i kombination 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*

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).

## Allmän information

*Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med paroxetin*  
Hastigt avbrytande ska undvikas (se avsnitt 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.

## Speciella patientgrupper

- *Äldre*

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

- *Barn och ungdomar (7-17 år)*

Paroxetin bör inte användas för behandling av barn och ungdomar, eftersom kontrollerade kliniska studier har visat att användningen av paroxetin är förenad med en ökad risk för suicidalt beteende

och fientlighet. Dessa studier har inte heller påvisat tillräcklig effekt (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

- *Barn under 7 år*

Användningen av paroxetin har inte undersökts hos barn som är yngre än 7 år. Paroxetin ska inte användas, då säkerhet och effekt inte fastställts i denna åldersgrupp.

- *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 avsnitt Kontraindikationer och avsnitt Interaktioner).

### **Pediatrik population**

Paroxetin skall 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, 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. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka Paroxetin Hexal förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. 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 psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas

har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En metaanalys baserad på placebokontrollerade 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 också 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 rastlöshet**

Behandling med paroxetin har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av känsla av rastlöshet och psykomotorisk oro, såsom oförmåga att sitta eller stå stilla, vanligen i kombination med subjektiva obehag. Det uppträder företrädesvis inom 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 (karaktäriserade 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 symtomatisk behandling bör initieras. Paroxetin ska inte användas i kombination med serotonin-prekursorer (såsom L-tryptofan, oxitriptan) på grund av risken för serotonergt syndrom. (Se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

### **Sexuell dysfunktion**

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt Biverkningar). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-/SNRI-preparat.

### **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. Dessutom finns studier som tyder på att en ökning av blodsockernivåerna kan inträffa när paroxetin och pravastatin administreras samtidigt (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.

## **Hyponatremi**

Hyponatremi har rapporterats i sällsynta fall, övervägande bland äldre. Försiktighet bör även iakttas hos patienter med ökad risk för hyponatremi, t.ex. vid samtidig användning av andra läkemedel 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.

Försiktighet rekommenderas hos patienter som använder SSRI-preparat samtidigt med orala antikoagulantia, läkemedel med känd inverkan 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).

SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning och Biverkningar).

### **Interaktion 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 dem som fick 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 symtom milda till moderata men kan hos vissa patienter vara svåra till sin intensitet. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling, men sådana symtom har i mycket sällsynta fall även rapporterats hos patienter som av misstag missat en dos. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara förlängda (2–3 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).

### **Paroxetin Hexal innehåller natrium**

Detta läkemedel 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 tillråds även vid användning av fentanyl i samband med narkos eller som behandling av kronisk smärta. Samtidig användning av paroxetin och en MAO-hämmare är kontraindicerad på grund av risken för serotonergt syndrom (se avsnitt Kontraindikationer).

### **Pimozid**

I en singeldosstudie med pimozid i låg dos (2 mg) har man påvisat att halten av pimozid i snitt kan öka 2,5-faldigt vid samtidig administrering av paroxetin (60 mg). Detta kan förklaras av att paroxetin har en hämmande inverkan på CYP2D6. På grund av smalt terapeutiskt index för pimozid och dess förmåga att förlänga QT-intervall, är samtidig användning av pimozid och paroxetin kontraindicerat (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 ska ges samtidigt med läkemedel som inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer (t.ex. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin eller fosamprenavir/ritonavir). All

dosjustering af paroxetin (efter inledd eller avslutad behandling med enzyminducerare) ska baseras på klinisk effekt (tolerabilitet och klinisk effekt).

### **Neuromuskulära blockerare**

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

### **Fosamprenavir/ritonavir**

Samtidig administration av fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg två gånger dagligen tillsammans med 20 mg paroxetin dagligen till friska frivilliga personer under 10 dagar gav signifikant minskade halter av paroxetin på cirka 55 %. Halten av fosamprenavir/ritonavir i plasma under den samtidiga administreringen av paroxetin liknade referensvärdena i andra studier, vilket antyder att paroxetin saknade signifikant effekt på omsättningen av fosamprenavir/ritonavir i kroppen. Det finns inga uppgifter om inverkan av långvarig samtidig behandling med paroxetin och fosamprenavir/ritonavir under längre tid än 10 dygn.

### **Procyklidin**

Då paroxetin administreras dagligen, ökar halten av procyklidin i plasma signifikant. Om antikolinerga effekter förekommer ska procyklidindosen minskas.

### **Antikonvulsiva**

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

## **Paroxetins potential att hämma CYP2D6**

Såsom fallet är för andra antidepressiva läkemedel, inklusive SSRI-läkemedel, hämmar paroxetin det P450-cytokromala leverenzymet CYP2D6. Hämning av CYP2D6 kan leda till ökade halter i plasma av samtidigt administrerade läkemedel som omsätts av detta enzym. Bland dessa läkemedel finns vissa tricykliska antidepressiva medel (t.ex. klomipramin, nortriptylin och desipramin), fentiazinneuroleptika (t.ex. perfenazin och tioridazin, se avsnitt Kontraindikationer), risperidon, atomoxetin, vissa antiarytmika av typ 1c (t.ex. propafenon och flekainid) samt metoprolol. Paroxetin rekommenderas inte tillsammans med metoprolol för patienter med hjärtsvikt på grund av det smala terapeutiska indexet som metoprolol uppvisar i 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**

Studier har visat en interaktion mellan paroxetin och pravastatin, som indikerar att samtidig administrering av paroxetin och pravastatin kan leda till en ökning av blodsockernivåerna. 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 ökning av risken 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).

Nyfödda barn 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, muskelhypertoni, muskelhypotoni, 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 strax (< 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 5 fall per 1 000 graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per 1 000 graviditeter.

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

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

## **Amning**

Paroxetin utsöndras i små mängder i bröstmjolk. I publicerade studier var serumkoncentrationer hos ammande barn inte påvisbara (< 2 ng/ml) eller mycket låga (<4 ng/ml). Inga tecken av läkemedelspåverkan sågs hos dessa barn. Amning kan övervägas då inga effekter förväntas.

## **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**

Paroxetin har ingen eller mycket liten påverkan på förmågan att köra bil eller hantera maskiner.

Klinisk erfarenhet har visat att behandling med paroxetin inte är associerat med försämring av kognitiv eller psykomotorisk funktion. Liksom med alla psykofarmaka läkemedel bör patienten emellertid göras uppmärksam angående sin förmåga att köra bil och hantera maskiner. Trots att paroxetin inte ytterligare ökar den motoriska och färdighetsmässiga påverkan 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 dödliga allergiska reaktioner (inklusive anafylaktoida reaktioner och angioödem).

### **Endokrina systemet**

Mycket sällsynta: inadekvat ADH-insöndring (SIADH).

## **Metabolism och nutrition**

Vanliga: förhöjda kolesterolnivåer, minskad aptit.

Mindre vanliga: Förändrad glykemisk kontroll har rapporterats hos patienter med diabetes (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, ovanliga drömmar (även mardrömmar).

Mindre vanliga: konfusion, hallucinationer.

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

## **Ögon**

Vanliga: dimsyn.

Mindre vanliga: mydrias (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, bröstkorg och mediastinum**

Vanliga: gäspningar.

## **Magtarmkanalen**

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: svåra hudbiverkningar ( däribland erythema multiforme, Stevens-Johnsons 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\*.

\*Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet och Fertilitet, graviditet och amning).

## **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.

Avslutande av behandling med paroxetin (särskilt om det sker plötsligt) leder vanligen till 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 avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

### **Biverkningar i kliniska studier hos barn och ungdomar**

Följande biverkningar har observerats:

Ökad frekvens av suicidrelaterat beteende (inklusive suicidförsök och suicidtankar), självskadebeteende och fientlighet. Suicidtankar och suicidförsök observerades huvudsakligen i studier av ungdomar med egentlig depression. Ökad fientlighet uppträdde särskilt hos barn med tvångssyndrom, och 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 särskilt i hud och slemhinnor.

Biverkningar efter behandlingsavbrott/-nedtrappning av paroxetin är: emotionell labilitet (inklusive gråt, humörsvängningar, självskada, suicidtankar och suicidförsök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet).

Se avsnitt Farmakodynamik för mer information om pediatrika kliniska prövningar.

### *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](http://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 förekommit.

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 läkemedel, 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. Patientens vård ska anpassas efter det kliniska behovet.

## **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-HT<sub>1</sub>-lika, 5-HT<sub>2</sub>- och histamin (H<sub>1</sub>)-receptorer. Denna avsaknad av interaktion med postsynaptiska receptorer in vitro bekräftas av in vivo-studier som demonstrerar avsaknad av CNS-dämpande och hypotensiva egenskaper.

## **Farmakodynamiska effekter**

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 av suicidalitet hos vuxna**

Enligt en paroxetinspecifik analys av placebokontrollerade läkemedelsstudier med vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar var frekvensen för suicidalt beteende hos yngre vuxna (ålder 18–24 år) som behandlades med paroxetin högre än hos dem som behandlades med placebo (2,19 % vs 0,92 %). Någon sådan ökning konstaterades inte i de äldre ålderskategorierna. Bland vuxna med svår depression (alla åldrar) var frekvensen av suicidalt beteende högre bland patienter som behandlades med paroxetin jämfört med placebo (0,32 % vs 0,05 %); alla händelser utgjordes av självmordsförsök. De flesta av dessa försök bland användare av paroxetin (8 av 11) gällde dock yngre vuxna patienter (se också 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 dem som fick 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 fick 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 pediatrika kliniska prövningar**

I kliniska korttidsprövningar (upp till 10-12 veckor) på barn och ungdomar, observerades följande biverkningar hos

paroxetinbehandlade patienter med en frekvens på minst 2 % av patienterna och minst dubbelt så ofta som med placebo: Ökad frekvens av suicidrelaterat beteende (inklusive suicidförsök och suicidtankar), självskadebeteende och fientlighet. Suicidtankar och suicidförsök observerades huvudsakligen i studier av ungdomar med egentlig depression. Ökad fientlighet uppträdde särskilt hos barn med tvångssyndrom, och särskilt hos barn under 12 år. Ytterligare händelser som förekom oftare i paroxetingruppen än i placebogruppen var: minskad aptit, tremor, svettningar, hyperkinesi, agitation, emotionell labilitet (inklusive gråt och humörsvängningar).

I studier där man använde nertrappning var symtom som rapporterades under nertrappningsfasen eller vid avbrytande av paroxetinbehandlingen och som upp trädde hos minst 2 % av patienterna och minst dubbelt så ofta som i placebegruppen: emotionell labilitet (inklusive gråt, humörsvängningar, självskada, suicidtankar och suicidförsök), nervositet, yrsel, illamående och buksmärta (se avsnitt Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet).

I fem parallellgruppsstudier med varaktighet från åtta veckor upp till åtta månader observerades blödningsrelaterade biverkningar, huvudsakligen i hud och slemhinnor, med frekvensen 1,74 % hos de paroxetinbehandlade patienterna respektive 0,74 % hos de placebobehandlade patienterna.

## **Farmakokinetik**

### **Absorption**

Paroxetin absorberas väl efter oral tillförsel och genomgår förstapassagemetabolism. Beroende på

förstapassagemetabolismen blir mängden av systemiskt tillgängligt paroxetin mindre än den som absorberas i mag-tarmkanalen. Partiell mättnad av förstapassageeffekten 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 oförändrat form och omkring 64 % som metaboliter. Omkring 36 % av dosen utsöndras med feces, 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 förstapassagemetabolism 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 6 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**

Paroxetin Hexal 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg paroxetin (som hydroklorid)

Paroxetin Hexal 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg paroxetin (som hydroklorid)

### **Förteckning över hjälpämnen**

*Tablettkärna*

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Kopovidon K28

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid



Magnesiumstearat

*Tablettdragering*

Hypromellos 5cps

TalkTitandioxid (E171)

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Miljöpåverkan**

*Miljöinformationen för paroxetin är framtagen av företaget GlaxoSmithKline för Eoxat, Meradel, Paroxat, Paroxetin GSK, Paroxetin GlaxoSmithKline, Paroxetin ratiopharm, Seroxat®*

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)

$PNEC = 140/1000 = 0.14 \text{ µg/L}$

*PNEC (µg/L) = lowest EC50/1000, where 1,000 is the assessment factor applied for three acute EC50s. The EC50 for alga (= 140 µg/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)**

$PEC/PNEC = 0.025/0.14 = 0.18$  i.e.  $PEC/PNEC \leq 1$  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 @  $12^{\circ}\text{C}$  (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**

Blister (PVC/Al):

*10 mg: 3 år*

*20 mg: 5 år*

HDPE-burk:

*10 mg, 20 mg: 3 år*

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Blister (Al/PVC):

10 mg: Förvaras vid högst 30°C.

20 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

HDPE-burk:

Förvaras vid högst 30 °C.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Filmdragerad tablett.

Paroxetin Hexal 10 mg filmdragerade tabletter:

En vit eller nästan vit, rund tablett, märkt med PX 10.

Paroxetin Hexal 20 mg filmdragerade tabletter:

En vit, rund, tablett delbar i två delar med brytskåra, märkt med PX 20. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 10 mg* En vit eller nästan vit, rund tablett, märkt med PX 10.

100 styck burk, 375:73, F

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

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

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

*Filmdragerad tablett 20 mg* En vit, rund, tablett delbar i två delar med brytskåra, märkt med PX 20.

1 x 100 styck blister, 311:73, F

1 x 250 styck burk (endast för dosdispensering), 851:76, F

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

1 x 20 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

1 x 60 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

20 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*