

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SEROXAT, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 20 mg paroksetiini (paroksetiinvesinikkloriidhemihüdraadina).
INN. *Paroxetinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ovaalne kaksikkumer polümeerikattega valge tablett, mille ühele küljele on prinditud "SEROXAT 20" või "20" ja mille teisel küljel on poolitusjoon.
Tableti saab vajadusel jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon.
Obsessiiv-kompulsiivne häire.
Paanikahäire agorafobiaga või ilma.
Sotsiaälärevushäire/Sotsiaalsofoobia.
Generaliseerunud ärevushäire.
Posttraumaatiline stressihäire.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Depressioon

Soovitatav ööpäevane annus on 20 mg. Paranemine ilmneb tavaliselt pärast ühe nädala möödumist, kuid võib ilmnedagi ka alates teisest ravinädalast.

Nagu kõigi antidepressantide kasutamisel, tuleb annus täpsustada ja vajadusel kohandada vastavalt kliinilisele vajadusele 2...3 nädala möödumisel pärast ravi algust. Patsientidel, kellel ei saavutata piisavat ravivastust 20 mg-ga, võib annust järk-järgult suurendada 10 mg kaupa kuni annuseni 50 mg ööpäevas, vastavalt patsiendi ravivastusele.

Depressiooni ravi peab kestma piisavalt kaua (vähemalt 6 kuud), et kindlustada sümptomite kadumine.

Obsessiiv-kompulsiivne häire

Soovitatav ööpäevane annus on 40 mg. Ravi algul manustatakse 20 mg ööpäevas, seejärel võib annust järk-järgult suurendada 10 mg kaupa kuni soovitatava annuseni. Kui pärast mõnenädalast ravi soovitatava annusega ei ole piisavat ravivastust ilmnenu, võib annust järk-järgult suurendada kuni maksimaalse annuseni 60 mg ööpäevas.

Obsessiiv-kompulsiivse häire ravi peab kestma piisavalt kaua, et kindlustada sümptomite kadumine. Ravi võib kesta mitmeid kuid või isegi kauem (vt lõik 5.1).

Paanikahäire

Soovitatav ööpäevane annus on 40 mg. Alustada tuleb 10 mg annusega ja annust võib järk-järgult suurendada 10 mg kaupa vastavalt patsiendi ravivastusele kuni soovitatava annuse saavutamiseni. Ravi alustamisel on soovitatav kasutada võimalikult väikest annust, et vähendada paanikahäire sümptomite ägenemise ohtu, mis üldjuhul ilmneb selle häire ravi algetapis. Kui pärast mõnenädalast ravi soovitatava annusega ei ole piisavat ravivastust ilmnenud, võib annust järk-järgult suurendada kuni maksimaalse annuseni 60 mg ööpäevas.

Paanikahäire ravi peab kestma piisavalt kaua, et kindlustada sümptomite kadumine. Ravi võib kesta mitmeid kuid või isegi kauem (vt lõik 5.1).

Sotsiaalärevushäire/Sotsiaalfobia

Soovitatav ööpäevane annus on 20 mg. Kui pärast mõnenädalast ravi soovitatava annusega ei ole piisavat ravivastust ilmnenud, võib annust järk-järgult suurendada 10 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 50 mg ööpäevas. Pikaajaline ravi vajab regulaarset kontrolli (vt lõik 5.1).

Generaliseerunud ärevushäire

Soovitatav ööpäevane annus on 20 mg. Kui pärast mõnenädalast ravi soovitatava annusega ei ole piisavat ravivastust ilmnenud, võib annust järk-järgult suurendada 10 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 50 mg ööpäevas. Pikaajaline ravi vajab regulaarset kontrolli (vt lõik 5.1).

Posttraumaatiline stressihäire

Soovitatav ööpäevane annus on 20 mg. Kui pärast mõnenädalast ravi soovitatava annusega ei ole piisavat ravivastust ilmnenud, võib annust järk-järgult suurendada 10 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 50 mg ööpäevas. Pikaajaline ravi vajab regulaarset kontrolli (vt lõik 5.1).

Üldinformatsioon

Paroksetiini ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähud.

Vältida tuleb ravi järsku lõpetamist (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kliinilistes uuringutes kasutatud annuse vähendamise skeem nägi ette ööpäevase annuse vähendamist 10 mg kaupa nädalaste intervallide järel. Kui pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist tekivad talumatuse sümptomid, võib kaaluda eelnevalt kasutatud annuse uuesti kasutuselevõtmist. Seejärel võib arst jätkata annuse vähendamist, kuid väiksemate osade kaupa.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

Eakal patsiendil võib paroksetiini plasmakontsentratsioon suureneda, kuid kontsentratsioonivahemik kattub osaliselt nooremate patsientide omaga. Annustamist tuleb alustada täiskasvanu algannusega. Annuse suurendamine võib olla näidustatud, kuid maksimaalne annus ei tohi ületada 40 mg ööpäevas.

Lapsed ja noorukid (7...17-aastased)

Paroksetiin ei ole näidustatud laste ja noorukite raviks, kuna kontrollitud kliinilised uuringud on näidanud, et paroksetiin on seotud suitsidaalse käitumise ning vaenulikkuse suurenenud ohuga. Lisaks ei leidnud nendes uuringutes piisavalt tõestust efektiivsuse kohta (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Alla 7-aastased lapsed

Alla 7-aastastel lastel ei ole paroksetiini kasutamist uuritud. Kuna paroksetiini ohutus ja efektiivsus selles vanusegrupis ei ole kindlaks tehtud, ei tohi seda kasutada.

Neeru- või maksakahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) või maksakahjustusega patsientidel suureneb paroksetiini kontsentratsioon plasmas. Seetõttu tuleb kasutada võimalikult väikest terapeutilist annust.

Manustamisviis

Paroksetiini soovitatakse manustada üks kord ööpäevas hommikuti koos toiduga. Tablett tuleb alla neelata tervelt, mitte närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Paroksetiin on vastunäidustatud kombinatsioonis monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega. Erandlikel asjaoludel võib kombineerida paroksetiini linesoliidiga (antibiootikum, mis on pöörduva toimega mitte-selektiivne MAO), kui on tagatud abivahendid serotoniini sündroomi sümptomite põhjalikuks jälgimiseks ja vererõhu jälgimiseks (vt lõik 4.5).

Paroksetiinravi võib alustada:

- kaks nädalat pärast ravi lõpetamist pöördumatu toimega MAO inhibiitoriga või
- vähemalt 24 tundi pärast ravi lõpetamist pöörduva toimega MAO inhibiitoriga (nt moklobemiid, linesoliid, metüülioniinkloriid [metüleensinine; operatsioonieelne värvaine, mis on pöörduva toimega MAO inhibiitor]).

MAO inhibiitorite kasutamist ei tohi alustada enne ühe nädala möödumist paroksetiinravi lõpetamisest.

Paroksetiini ei tohi kasutada koos tioridasiiniga, kuna sarnaselt teiste CYP450 2D6 pärssivate ravimitega võib paroksetiin põhjustada tioridasiini plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 4.5). Tioridasiini monoteheraapia võib viia QT-intervalli pikenemise ja sellega seotud raskete ventrikulaarsete rütmihäirete (nt *torsade de pointes*) ja äkksurma tekkeni.

Paroksetiini ei tohi kasutada kombinatsioonis ravimiga pimosiid (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Paroksetiinravi tuleb alustada ettevaatlikult kaks nädalat pärast pöördumatu toimega või 24 tundi pärast pöörduva toimega MAO inhibiitori kasutamise lõpetamist. Paroksetiini annust tuleb suurendada järk-järgult kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Lapsed

Paroksetiin ei ole näidustatud alla 18-aastaste laste ja noorukite raviks. Kliinilistes uuringutes täheldati antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel sagedamini suitsidaalset käitumist (suitsiidikatsed ja – mõtted) ning vaenulikkust (valdavalt agressiivsus, vastandlik käitumine ja viha) kui platseebot saanud patsientidel. Kui otsus ravimiseks on siiski tehtud, tuleb patsienti hoolikalt jälgida suitsidaalsete sümptomite tekke suhtes. Lisaks puuduvad lastelt ja noorukitelt saadud pikaajalised ohutusandmed, mis puudutavad kasvu, küpsemist ning kognitiiv-käitumuslikku arengut.

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmned esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurened. Suitsiididega seotud juhtude suurenenud risk võib olla seotud ka muude psüühikahäiretega, mille raviks paroksetiini kasutatakse. Lisaks võivad need haigused esineda depressiooniga samaaegselt. Seetõttu tuleb muude psüühikahäiretega patsientide ravimisel rakendada samu ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsientide ravimisel.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud

platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga (vt ka lõik 5.1).

Ravimikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuste muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Paroksetiini kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab sisemine rahutus ja psühhomotoorne agitatsioon, näiteks suutmatus rahulikult istuda või seista. See tekib suurema tõenäosusega esimestel ravinädalatel. Nende sümptomite korral võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Serotoniini sündroom/maliigne neuroleptiline sündroom

Harva võivad paroksetiinraviga seoses tekkida serotoniini sündroomi või maliigse neuroleptilise sündroomi sarnased ilmingud, eriti kui seda kasutatakse koos teiste serotoniinergiliste ja/või neuroleptiliste ravimitega. Kuna need sündroomid võivad viia potentsiaalselt eluohtlike seisunditeni, tuleb selliste ilmingute korral (mida iseloomustavad järgmiste sümptomite kogumid: hüpertermia, rigiidsus, müokloonus, autonoomne ebastabiilsus koos eluliste näitajate võimaliku kiire muutumisega, vaimse seisundi muutused, sh segasus, ärrituvus, äärmuslik agiteeritus, mis progresseerub deliiriumi ja koomani) paroksetiinravi katkestada ja alustada sümptomaatilist toetavat ravi. Paroksetiini ei tohi kasutada koos serotoniini lähteainetega (nt L-trüptofaan, oksitriptaan), kuna esineb oht serotonergilise sündroomi tekkeks (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Mania

Sarnaselt teistele antidepressantidele, tuleb paroksetiini manustada ettevaatlikult patsientidele, kellel on anamneesis mania. Kui patsient läheb üle maniakaalsesse faasi, tuleb paroksetiini kasutamine lõpetada.

Maksa-/neerukahjustus

Raske neerukahjustuse või maksakahjustusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Suhkurtõbi

Diabeedihaigetel võib ravi selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitoriga (SSRI) muuta vere glükeemilist kontrolli. Vajalikuks võib osutada insuliini ja/või suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite annuse korrigeerimine. Lisaks on läbi viidud uuringud, mis näitavad, et paroksetiini ja pravastatiini koosmanustamisel võib vere glükoosisisaldus suurened (vt lõik 4.5).

Epilepsia

Nagu ka teiste antidepressantide puhul, tuleb olla ettevaatlik paroksetiini kasutamisel epilepsiahaigetel.

Krambid

Vähem kui 0,1% paroksetiiniga ravitud patsientidest tekivad krambid. Krampide tekkimisel tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

Elekter-krampravi (EKR)

EKR ja paroksetiini kooskasutamise kohta on vähe kliinilisi andmeid.

Glaukoom

Sarnaselt teistele serotoniini tagasihaarde inhibiitoritele võib paroksetiin põhjustada müdriaasi ning seda tuleb ettevaatusega manustada kinnise nurga glaukoomi või selle anamneesiga patsientidele.

Südamehaigused

Südamehaigustega patsientide ravimisel tuleb rakendada tavalisi ettevaatusabinõusid.

Hüponatreemia

Harva, põhiliselt eakatel patsientidel, on tekkinud hüponatreemia. Ettevaatusega tuleb ravida ka neid patsiente, kellel on oht hüponatreemia tekkeks, näiteks samaaegselt kasutatavate ravimite või tsirroosi tõttu. Üldiselt on hüponatreemia paroksetiinravi katkestamisel pöörduv.

Verejooks

SSRI'de kasutamisel on kirjeldatud naha ja limaskestade veritsust, näiteks verevalumite ja purpuri teket. Kirjeldatud on ka muid, näiteks seedetrakti ja günekoloogilisi verejookse. Eakatel patsientidel võib menstruatsiooniga mitte seotud verejooksu juhtude oht suurened.

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kes kasutavad SSRI'd sid koos suukaudsete antikoagulantide, trombotsüütide funktsiooni mõjutavate ravimite või muude verejooksuohu suurendavate ravimitega (nt atüüpilised antipsühhootikumid, nagu klosapiin, fenotiasiinid, enamik tritsüklilisi antidepressante, atsetüülsalitsüülhape, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, COX-2 inhibiitorid) ning samuti patsientidel, kellel on anamneesis verejookse või seisundeid, millega kaasneb eelsoodumus verejooksu tekkeks (vt lõik 4.8).

Koostoime tamoksifeeniga

CYP2D6 tugev inhibiitor paroksetiin võib põhjustada tamoksifeeni ühe kõige olulisema aktiivse metaboliidi, endoksifeeni, kontsentratsiooni vähenemist. Seega tuleb paroksetiini kasutamist tamoksifeenravi ajal võimalusel vältida (vt lõik 4.5).

Paroksetiinravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähu sümptomid

Ravi lõpetamisel tekivad sageli ärajätunähud, eriti kui ravi lõpetatakse järsku (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes tekkisid ravi lõpetamise järgselt kõrvalnähud 30% patsientidest paroksetiinravi grupis ja 20% patsientidest, kes said platseebot. Ärajätunähtude teke ei ole sama sõltuvuse tekkega.

Ärajätunähtude tekke risk võib sõltuda mitmetest teguritest, sealhulgas ravi kestus, ravimi annus ja annuse vähendamise kiirus.

Kirjeldatud on pearinglust, tundlikkushäireid (sh paresteesia, elektrilöögi tunne ja kohin kõrvus), unehäireid (sh hirmuunenäod), agitatsiooni või ärevust, iiveldust, treemorit, segasust, higistamist, peavalu, kõhulahtisust, südamepekslemist, emotsionaalset ebastabiilsust, ärrituvust ja nägemishäireid. Need sümptomid on üldjuhul kerged kuni mõõdukad, kuid mõnel patsiendil võivad need olla ka raskekujulised. Need tekivad tavaliselt esimestel päevadel pärast ravi lõpetamist, kuid neid sümptomeid on väga harva kirjeldatud patsientidel, kellel on kogemata jäänud annus manustamata. Need sümptomid taanduvad tavaliselt iseeneslikult kahe nädala jooksul, kuigi võivad mõnel inimesel püsida kauem (kaks kuni kolm kuud või enam). Seetõttu soovitatakse ravi lõpetada annust järk-järgult vähendades mitme nädala või kuu jooksul, vastavalt patsiendi vajadusele (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Serotoniinergilised ravimid

Nagu ka teiste SSRI'de puhul, võib samaaegsel serotoniinergiliste ravimite kasutamisel suurened 5-HT-ga seotud toimete esinemissagedus (serotoniini sündroom: vt lõik 4.4). Kui serotoniinergilisi ravimeid (nagu näiteks L-trüptofaan, triptaanid, tramadool, linesoliid, metüülioniinkloriid (metüüleensinine), SSRI'd, liitium, petidiin ja naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid) kombineeritakse paroksetiiniga, on vajalik ettevaatus ja patsiendi hoolikam kliiniline jälgimine. Ettevaatus on samuti vajalik koos fentanüüluga, mida kasutatakse üldanesteesiaks või kroonilise valu raviks. Paroksetiini ja MAO'de samaaegne kasutamine on vastunäidustatud serotoniini sündroomi riski tõttu (vt lõik 4.3).

Pimosiid

Pimosiidi madala üksikannuse (2 mg) ja 60 mg paroksetiini koosmanustamisel on täheldatud pimosiidi kontsentratsiooni tõusu keskmiselt 2,5 korda. Seda võib seletada paroksetiini teadaolevate CYP2D6 inhibeervate omadustega. Pimosiidi kitsa terapeutilise vahemiku ja QT intervalli aeglustava toime tõttu on pimosiidi ja paroksetiini koosmanustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimit metaboliseerivad ensüümid

Paroksetiini metabolism ja farmakokineetika võivad muutuda teda metaboliseerivate ensüümide indutseerimise või inhibeermise tulemusena.

Kui samaaegselt paroksetiiniga manustatakse ravimit, millel on ensüüme inhibeervate omadused, tuleb kasutada paroksetiini võimalikult väikest toimivat annust. Paroksetiini ravi alustamisel ei ole annuse muutmine vajalik, kui seda manustatakse koos ravimit metaboliseerivate ensüümide indutseerijatega (nt karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fenütoiin) või fosamprenaviiri/ritonaviiriga. Kui alustatakse või lõpetatakse ravi ensüüme indutseeriva ravimiga, tuleb vajadusel paroksetiini annust korrigeerida sõltuvalt kliinilisest toimest (talutavusest ja efektiivsusest).

Neuromuskulaarsed blokaatorid

SSRI'd võivad vähendada plasma koliinesteraasi aktiivsust, mille tulemusel pikeneb mivakuuriumi ja suksametooniumi neuromuskulaarset blokaadi tekitav toime.

Fosamprenaviir/ritonaviir

700/100 mg fosamprenaviiri/ritonaviiri manustamine kaks korda päevas koos 20 mg paroksetiiniga tervetel vabatahtlikel 10 päeva jooksul vähendas paroksetiini plasmakontsentratsiooni ligikaudu 55%. Fosamprenaviiri/ritonaviiri ja paroksetiini koosmanustamisel püsis fosamprenaviiri/ritonaviiri plasmakontsentratsioon samal tasemel võrreldes teiste uuringute referentsväärtustega, st paroksetiin ei avaldanud märkimisväärset mõju fosamprenaviiri/ritonaviiri metabolismile. Puuduvad andmed fosamprenaviiri/ritonaviiri ja paroksetiini pikaajalise (rohkem kui 10 päeva) koosmanustamise kohta.

Protsükliidiin

Paroksetiini igapäevasel manustamisel suureneb märkimisväärselt protsükliidiini sisaldus plasmas. Antikoliinergilise toime ilmnemisel tuleb protsükliidiini annust vähendada.

Antikonvulsandid

Karbamasepiin, fenütoiin, naatriumvalproaat. Koosmanustamine ei põhjustanud epilepsiaga patsientidel muudatusi farmakokineetikas ega –dünaamikas.

Paroksetiini CYP2D6 inhibeerv toime

Sarnaselt teistele antidepressantidele (kaasa arvatud teistele SSRI'dele) inhibeerv paroksetiin maksa tsütokroom P450 ensüümi CYP2D6. CYP2D6 pärssimine võib põhjustada antud ensüümi poolt metaboliseeritavate samaaegselt manustatavate ravimite kontsentratsiooni suurenemist. Need ravimid on järgmised: teatud tritsüklilised antidepressandid (nt klomipramiin, nortriptüliin ja desipramiin), fenotiasiinirühma neuroleptikumid (nt perfenasiin ja tioridasiin, vt lõik 4.3), risperidoon, atomoksetiin, teatud Ic klassi antiarütmikumid (nt propafenoon ja flekainiid) ning metoprolol. Paroksetiini ei soovitata manustada koos südamepuudulikkuse raviks kasutatava metoprololiga viimase kitsa terapeutilise indeksi tõttu antud näidustuse puhul.

Kirjanduses on kirjeldatud farmakokineetilisi koostoimeid CYP2D6 inhibiitorite ja tamoksifeeni vahel, mille tulemusena tekib ühe kõige aktiivsema tamoksifeeni vormi, s.t endoksifeeni plasmakontsentratsiooni 65...75 %-line vähenemine. Mõnes uuringus on kirjeldatud tamoksifeeni väiksemat efektiivsust samaaegsel kasutamisel koos mõne SSRI'ga. Kuna tamoksifeeni madalamat efektiivsust ei ole võimalik välistada, tuleb võimalusel alati vältida samaaegset manustamist koos tugevate CYP2D6 inhibiitoritega (sh paroksetiin) (vt lõik 4.4).

Alkohol

Sarnaselt teiste psühhotroopsete ravimitega on soovitatav paroksetiini ravi ajal hoiduda alkoholi tarvitamisest.

Suukaudsed antikoagulandid

Paroksetiini ja suukaudsete antikoagulantide vahel võivad tekkida farmakodünaamilised koostoimed. Paroksetiini ja suukaudsete antikoagulantide samaaegsel kasutamisel võib suurened verehüübimist takistav toime ja verejooksu oht. Seetõttu peab paroksetiini ettevaatusega kasutama patsientidel, kes saavad ravi suukaudsete antikoagulantidega (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA) ja atsetüülsalitsüülhape ning teised trombotsüütide funktsiooni pärssivad ravimid

Paroksetiini ja MSPVA/atsetüülsalitsüülhappe vahel võivad tekkida farmakodünaamilised koostoimed. Paroksetiini ja MSPVA/atsetüülsalitsüülhappe samaaegsel kasutamisel võib suurened verejooksu oht (vt lõik 4.4). Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kes kasutavad SSRI'd koos suukaudsete antikoagulantide, trombotsüütide funktsiooni mõjutavate või verejooksuohu suurendavate ravimitega (nt atüüpilised antipsühhootikumid, nagu klosapiin, fenotiasiinid, enamik tritsüklilisi antidepressante, atsetüülsalitsüülhape, mittesteroidsed põletikuvastased ained, COX-2 inhibiitorid) ning samuti patsientidel, kellel on anamneesis verejooksu või seisundeid, millega võib kaasned eelsoodumus verejooksu tekkeks.

Pravastatiin

Uuringutes on täheldatud paroksetiini ja pravastatiini vahelisi koostoimeid, mis viitavad asjaolule, et paroksetiini ja pravastatiini koosmanustamine võib suurendada vere glükoosisisaldust. Diabeediga patsientidel, kes saavad nii paroksetiini kui pravastatiini, võib olla vajadus kohandada suukaudsete hüperglükeemiliste ravimite ja/või insuliini annust (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mõned epidemioloogilised uuringud on näidanud kaasasündinud väärarengute riski, eriti südamekahjustuste (nt südame vatsakeste ja kodade vaheseina defektid) riski, võimalikku suurenemist seoses paroksetiini kasutamisega raseduse esimesel trimestril. Toimemehhanism ei ole teada. Andmete põhjal oli risk vastsündinu südame väärarengu tekkeks, juhul kui emad kasutasid raseduse ajal paroksetiini, väiksem kui 2/100, tavapopulatsioonis võib selline defekt esineda 1/100.

Paroksetiini tohib raseduse ajal kasutada vaid äärmisel vajadusel. Arst peab kaaluma teisi ravivõimalusi naistel, kes on rasedad või planeerivad rasestuda. Raseduse ajal tuleb hoiduda ravi järsust lõpetamisest (vt lõik 4.2).

Vastsündinuid tuleb jälgida, kui ema kasutab paroksetiini raseduse lõpuosas, eriti kolmandal trimestril. Kui ema kasutab paroksetiini raseduse lõpuosas, võivad vastsündinul ilmned järgmised sümptomid: respiratoorne distress, tsüanoos, apnoe, krambid, temperatuuri kõikumine, imemisraskused, oksendamine, hüperglükeemia, hüpertoonia, hüpotoonia, hüperrefleksia, treemor, närvilisus, ärrituvus, letargia, püsiv nutt, unisus ja unehäired. Nende sümptomite näol võib tegemist olla nii serotoniinergiliste toimetega kui ärajätunähtudega. Enamikel juhtudest ilmnevad tüsistused vahetult või varsti (vähem kui 24 tundi) pärast sünnitust.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et SSRI'de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse lõpus, võib tõsta püsiva pulmonaalse hüpertensiooni riski vastsündinutel. Täheldatud risk oli ligikaudu viis juhtumit 1000 raseduse kohta. Tavapopulatsioonis esineb üks kuni kaks pulmonaalse hüpertensiooni juhtumit 1000 raseduse kohta.

Loomkatsetes ilmned reproduktsoonitoksilisus, kuid puudusid otsesed kahjulikud toimed rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Imetamine

Paroksetiin eritub väikestes kogustes rinnapiima. Avaldatud uuringutes oli ravimi kontsentratsioon rinnapiimatoidul imikute seerumis mittemääratav (<2 nanogrammi/ml) või väga väike (<4 nanogrammi/ml) ning lastel ei täheldatud ravimi toime ilminguid. Tõenäoliselt ei avalda ravim kahjulikku toimet imikule, mistõttu võib kaaluda ravi ajal rinnaga toitmist.

Fertiilsus

Loomkatsete andmed on näidanud, et paroksetiin võib mõjutada sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). Inimmaterjaliga teostatud *in vitro* uuringute andmed viitavad mõningasele sperma kvaliteeti mõjutavale toimele, kuid inimeste juhupõhised raportid mõningate SSRI-dega (sh paroksetiin) on näidanud, et toime sperma kvaliteedile on tõenäoliselt pöörduv. Mõju inimese fertiilsusele ei ole senini täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kliiniline kogemus on näidanud, et paroksetiin ei mõjuta kognitiivset või psühhomotoorset funktsiooni. Siiski, nagu kõigi psühhoaktiivsete ravimite korral, tuleb patsienti hoiatada ravimi võimalikust toimest autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

Kuigi paroksetiin ei tugevda alkoholi vaimseid ja motoorseid oskusi pärssivat toimet, ei ole paroksetiini ja alkoholi kooskasutamine soovitatav.

4.8 Kõrvaltoimed

Mõnede järgnevalt loetletud kõrvaltoimete intensiivsus ja esinemissagedus võivad väheneda ravi jätkumisel ega vaja üldjuhul ravi lõpetamist. Kõrvaltoimed on toodud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on esitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$), sealhulgas üksikjuhud.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: veritsus, peamiselt naha ja limaskestade veritsus (sh verevalum ja günekoloogilised verejooksud).

Väga harv: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: rasked ja potentsiaalselt letaalse lõppega allergilised reaktsioonid (sh anafülaktoidsed reaktsioonid ja angioödeem).

Endokriinsüsteemi häired

Väga harv: antidiureetilise hormooni puuduliku sekretsiooni sündroom.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: kolesterooli taseme tõus, söögiisu langus.

Aeg-ajalt: diabeetikutel on teatatud vere glükoosisisalduse muutustest (vt lõik 4.4).

Harv: hüponatreemia.

Hüponatreemiat on kirjeldatud peamiselt eakatel patsientidel ning mõnikord on see tingitud antidiureetilise hormooni puuduliku sekretsiooni sündroomist.

Psühhiaatrilised häired

Sage: unisus, unetus, agiteeritus, ebanormaalsed unenäod (kaasaarvatud luupainaja).

Aeg-ajalt: segasus, hallutsinatsioonid.

Harv: maniakaalsed reaktsioonid, ärevus, depersonalisatsioon, paanikahood, akatiisia (vt lõik 4.4).

Sagedus teadmata: suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine.

Paroksetiintravi ajal või vahetult pärast selle lõpetamist on täheldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist (vt lõik 4.4).

Need sümptomid võivad olla ka põhihaigusest tingitud.

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, treemor, peavalu, kontsentreerumishäired.

Aeg-ajalt: ekstrapüramidaalhäired.

Harv: krambid, rahutute jalgade sündroom.

Väga harv: serotoniini sündroom (sümptomiteks võivad olla agiteeritus, segasus, higistamine, hallutsinatsioonid, hüperrefleksia, müokloonus, külmavärinad, tahhükardia ja treemor).

Olemasolevate liikumisaparaadi haigustega või neuroleptikume kasutatavatel patsientidel on mõnikord täheldatud ekstrapüramidaalhäirete, sh orofatsiaalse düstoonia teket.

Silma kahjustused

Sage: ähmane nägemine.

Aeg-ajalt: müdriaas (vt lõik 4.4)

Väga harv: äge glaukoom.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sagedus teadmata: tinnitus.

Südame häired

Aeg-ajalt: siinustahhükardia.

Harv: bradükardia.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: vererõhu mööduv tõus või langus, posturaalne hüpotensioon.

Paroksetiinravi järgselt on kirjeldatud vererõhu mööduvat tõusu või langust, tavaliselt olemasoleva hüpertensiooni või ärevusega patsientidel.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: haigutamine.

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus.

Sage: kõhukinnisus, kõhulahtisus, oksendamine, suukuivus.

Väga harv: seedetrakti verejooks.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Väga harv: maksahaigused (hepatiit, mõnikord koos ikterusega, ja/või maksapuudulikkus).

Kirjeldatud on maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Turustamisjärgselt on samuti väga harva kirjeldatud maksahaiguste esinemist (hepatiit, mõnikord koos ikterusega, ja/või maksapuudulikkus).

Paroksetiinravi katkestamist tuleb kaaluda maksaensüümide aktiivsuse pikaajalise suurenemise korral.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: higistamine.

Aeg-ajalt: nahalööbed, sügelus.

Väga harv: rasked nahareaktsioonid (kaasaarvatud *erythema multiforme*, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs), urtikaaria, valgustundlikkusreaktsioonid.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: kusepeetus, kusepidamatus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: seksuaalfunktsiooni häired.

Harv: hüperprolaktineemia/galaktorröa, menstruatsioonihäired (sh menorraagia, metrorraagia, amenorröa, menstruatsiooni hilinemine ja ebaregulaarne tsükkel).

Väga harv: priapism.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv: liigesvalu, lihaskoevalu.

Epidemioloogilised uuringud, mis on läbi viidud peamiselt 50-aastastel ja vanematel patsientidel, on näidanud luumurdude tekkimise suurenenud riski SSRI'de ja TCA'de kasutamisel patsientidel. Selle riski tekkemehhanism ei ole teada.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: astenia, kehakaalu suurenemine.

Väga harv: perifeersed tursed.

Paroksetiini ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätusümptomid

Sage: peavalu, tundlikkushäired, unehäired, ärevus, peavalu.

Aeg-ajalt: agiteeritus, iiveldus, treemor, segasus, higistamine, emotsionaalne ebastabiilsus, nägemishäired, südamepekslemine, kõhulahtisus, ärrituvus.

Ravi lõpetamisel tekivad sageli ärajätunäht, eriti kui ravi lõpetatakse järsku.

Kirjeldatakse peavalu, tundlikkushäireid (sh paresteesia, elektrilöögi tunne, kõrvade kumistamine), unehäireid (sh hirmuunenäht), agitatsiooni või ärevust, iiveldust, treemorit, segasust, higistamist, peavalu, kõhulahtisust, südamepekslemist, emotsionaalset ebastabiilsust, ärrituvust ja nägemishäireid.

Need sümptomid on üldjuhul kerged kuni mõõdukad ja taanduvad iseeneslikult, kuid mõnel patsiendil võivad need olla ka raskekujulised ja/või kauapüsivad. Seetõttu on soovitatav, et kui paroksetiini ravi ei ole enam vajalik, tuleb see lõpetada annust järk-järgult vähendades (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Laste kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed.

Täheldatud on järgmisi kõrvaltoimeid:

Suurenenud suitsidaalne käitumine (sh suitsiidikatsed ja -mõtted), ennast vigastav käitumine ja suurenenud vaenulikkus. Suitsiidimõtteid ja -katseid täheldati peamiselt depressiooniga noorukite kliinilistes uuringutes. Suurenenud vaenulikkust esines eeskätt obsessiiv-kompulsiivse häirega lastel ning eriti alla 12-aastastel lastel.

Muud kõrvaltoimed, mida täheldati: söögiisu langus, treemor, higistamine, hüperkineesia, agiteeritus, emotsionaalne labiilsus (sh nutt ja meeleolu kõikumine), veritsustega seotud kõrvaltoimed, peamiselt naha ja limaskestade veritsused.

Kõrvaltoimed, mida täheldati pärast paroksetiini ärajätmist/annuse järk-järgulist vähendamist:

emotsionaalne labiilsus (sh nutt, meeleolu kõikumine, enesevigastamine, suitsiidimõtted ja -katse), närvilisus, peavalu, iiveldus ja kõhuvalu (vt lõik 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

Laste kliiniliste uuringute kohta vt lisainfot lõik 5.1.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Olemasolevad andmed paroksetiini üleannustamise kohta näitavad laiu ohutuspiire. Paroksetiini üleannustamisel on lisaks kõrvaltoimete loetelus (lõik 4.8) kirjeldatud toimetele tekkinud palavik ja tahtmatud lihaskokkutõmbed. Patsiendid on üldjuhul paranenud ilma tõsiste tagajärgedeta, isegi kuni 2000 mg annuste manustamise järgselt. Mõnikord on tekkinud kooma või muutused EKG-s ja väga harva on täheldatud surmajuhtumeid, kuid sellisel juhul on paroksetiini tavaliselt võetud koos teiste psühhotroopsete ravimitega, koos alkoholiga või ilma.

Ravi

Spetsiifiline antidoot puudub.

Raviks rakendatakse samu üldiseid meetmeid, mida kasutatakse antidepressantide üledoosi puhul. Võimalusel kaaluda 20...30 g aktiivsöe manustamist mõni tund pärast üledoosi võtmist, et vähendada paroksetiini imendumist. Tuleb jälgida patsiendi elutähtsaid funktsioone. Patsienti tuleb ravida vastavalt kliinilisele pildile.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antidepressandid – selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, ATC-kood: N06AB05

Toimemehhanism

Paroksetiin on tugev valikuline serotoniini (5-hüdroksütrüptamiin e 5-HT) tagasihaarde inhibiitor, mille antidepressiivne mehhanism ja efektiivsus obsessiiv-kompulsiivse häire, sotsiaälärevushäire/sotsiaälfoobia, generaliseerunud ärevushäire, posttraumaatilise stressihäire ja paanikahäire ravis on arvatavalt seotud tema spetsiifilise 5-HT tagasihaarde inhibitsiooniga aju neuronites.

Paroksetiin ei sarnane keemiliselt tritsüklilistele, tetratsüklilistele ja teistele antidepressantidele.

Paroksetiin on m-koliinergiliste retseptorite suhtes nõrga afiinsusega. Loomkatsed annavad tunnistust paroksetiini nõrgast antikoliinergilisest toimest.

In vitro uuringute põhjal on selgunud, et erinevalt tritsüklilistest antidepressantidest on paroksetiin nõrgalt afiinne alfa1-, alfa2- ja beetaadrenoretseptorite, dopamiini (D2), 5-HT1 taoliste, 5-HT2 ja histamiini (H1) retseptorite suhtes. Toime puudumine postsünaptilistesse retseptoritesse *in vitro* kinnitab *in vivo* uuringutes täheldatud KNS pärssivate ja hüpotensiivsete omaduste puudumist.

Farmakodünaamilised toimed

Paroksetiin ei halvenda patsiendi psühhomotoorikat ning ei potentseeri alkoholi pärssivat toimet. Sarnaselt teistele selektiivsetele serotoniini tagasihaarde inhibiitoritele põhjustab paroksetiin loomadel, kellele on eelnevalt manustatud MAO inhibiitoreid või trüptofaani, serotoniini retseptorite tugevat stimulatsiooni.

Käitumis- ja EEG uuringutest on ilmnenu, et paroksetiini nõrk aktiveeriv toime avaldub annuste puhul, mis on üldjuhul suuremad serotoniini ülekande inhibeerimiseks vajalikest annustest. Toime olemuselt erineb paroksetiin amfetamiinist.

Loomkatsed on näidanud, et paroksetiin ei mõjuta kardiovaskulaarset süsteemi. Paroksetiini toime terve inimese vererõhule, südame löögisagedusele ja EKG-le on kliiniliselt ebaoluline.

Uuringutest on ilmnenu, et erinevalt noradrenaliini ülekandele toimivatest antidepressantidest inhibeerib paroksetiin guanetidiini antihüpertensiivset toimet vähem.

Depressiooni ravis on paroksetiini efektiivsus võrreldav standardsete antidepressantidega.

Samuti on tõendeid selle kohta, et paroksetiin võib olla toimiv patsientidel, kellel standardravi on osutunud ebaefektiivseks.

Kui paroksetiini manustada hommikuti, ei mõjuta see une kvaliteeti ega kestust. Lisaks on paroksetiinraviga tõenäoliselt und soodustav toime.

Täiskasvanute suitsidaalsuse analüüs

Psühhiaatriliste häiretega täiskasvanutel läbiviidud paroksetiin-spetsiifiline platseebo-kontrolliga uuringute analüüs näitas paroksetiiniga ravitud noortel täiskasvanutel (vanuses 18...24 aastat) suitsidaalse käitumise kõrgemat esinemissagedust võrreldes platseeboga (2.19% vs 0.92%). Kõrgema vanusega gruppides sellist esinemissageduse tõusu ei täheldatud. Depressiooniga täiskasvanutel (igas vanuses) oli suitsidaalse käitumise esinemissagedus suurem paroksetiiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga (0.32% vs 0.05%); kõik juhud olid enesetapukatsed. Siiski toimus enamik

nendest paroksetiinravigi olnud patsientide enesetapukatsetest (kaheksa 11-st) noortel täiskasvanutel (vt ka lõik 4.4).

Ravivastuse sõltuvus annusest

Fikseeritud annuse uuringutes on täheldatud lauged annuse-ravivastuse kõverat, mis näitab, et soovitatust suuremate annuste kasutamisel ravi toimivus ei suurene. Samas näitavad mõned kliinilised andmed, et annuse suurendamisel võib mõnede patsientide puhul saavutada parema toime.

Pikaajaline efektiivsus

Paroksetiini pikaajalist efektiivsust depressiooni ravimisel on demonstreeritud 52-nädalases haiguse ägenemise vältimise uuringus: haiguse ägenemine tekkis 12% paroksetiiniga ravitud (20...40 mg ööpäevas) ja 28% platseebot saanud patsientidest.

Paroksetiini pikaajalist efektiivsust obsessiiv-kompulsiivse häire ravimisel on uuritud kolmes 24-nädalases haiguse ägenemise vältimise uuringus. Üks kolmest uuringust saavutas olulise erinevuse haiguse ägenemise sageduse osas paroksetiini (38%) ja platseebo (59%) vahel.

Paroksetiini pikaajalist efektiivsust paanikahäire ravimisel on demonstreeritud 24-nädalases haiguse ägenemise vältimise uuringus: haiguse ägenemine tekkis 5% paroksetiiniga ravitud (10...40 mg ööpäevas) ja 30% platseebot saanud patsientidest. Seda toetas 36-nädalane säilitusravi uuring.

Paroksetiini pikaajalist efektiivsust sotsiaalärevushäire, generaliseerunud ärevushäire ja posttraumaatilise stressihäire ravimisel ei ole piisavalt demonstreeritud.

Laste kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed

Laste ja noorukite lühiajalistes (kuni 10...12 nädalat kestvates) kliinilistes uuringutes oli järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus paroksetiinravi saavatel patsientidel vähemalt 2% ja vähemalt kaks korda suurem kui platseebo puhul: suurenenud suitsidaalne käitumine (sh suitsiidikatsed ja -mõtted), ennastkahjustav käitumine ja suurenenud vaenulikkus. Suitsiidimõtteid ja -katseid täheldati peamiselt depressiooniga noorukite kliinilistes uuringutes. Suurenenud vaenulikkust esines eeskätt obsessiiv-kompulsiivse häirega lastel ning eriti alla 12-aastastel lastel. Muud kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini paroksetiini kui platseebo puhul olid: söögiisu langus, treemor, higistamine, hüperkineesia, agiteeritus, emotsionaalne labiilsus (sh nutt ja meeleolu kõikumine).

Uuringutes, kus kasutati annuse järk-järgulise vähendamise skeemi, olid annuse vähendamise perioodil või pärast paroksetiinravi lõpetamist täheldatud sümptomid, mille esinemissagedus oli vähemalt 2% ja vähemalt kaks korda suurem kui platseebo puhul, järgmised: emotsionaalne labiilsus (sh nutt, meeleolu kõikumine, enesevigastamine, suitsiidimõtted ja -katse), närvilisus, pearinglus, iiveldus ja kõhuvalu (vt lõik 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

Viies paralleelgrupiga uuringus, ravi kestvusega 8 nädalat kuni 8 kuud, täheldati paroksetiini ravigrupis veritsustega seotud kõrvaltoimeid, peamiselt naha ja limaskestade veritsusi, sagedusega 1,74%, võrreldes 0,74% platseebogrupis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Paroksetiin imendub suu kaudu manustamisel hästi ja metaboliseerub esmasel maksapassaažil. Esmase maksapassaaži tõttu on paroksetiini kogus süsteemses tsirkulatsioonis väiksem kui seedetraktist imendunud paroksetiini kogus. Suuremate üksikannuste ja korduva annustamise korral suureneb organismile langev koormus, mis põhjustab esmase maksapassaaži toime osalist küllastumist ja plasma kliirensi vähenemist. Sellest tulenevalt esineb plasmas paroksetiini kontsentratsiooni mittepordtsionaalne suurenemine ja mittelineaarsest kineetikast tulenevalt ei ole farmakokineetilised parameetrid konstantsed. Mittelineaarsus on üldiselt väike ja piirneb isikutega, kellel esineb väikeste annuste tõttu madal ravimi kontsentratsioon plasmas.

Püsikontsentratsioon saabub 7...14 ööpäeva jooksul, tõenäoliselt ei muutu ravimi farmakokineetika pikaajalisel kasutamisel.

Jaotumine

Paroksetiin jaotub ulatuslikult kudedes. Farmakokineetilised arvutused näitavad, et plasmas leidub ainult 1% paroksetiinist.

Terapeutiliste kontsentratsioonide korral on ligikaudu 95% paroksetiinist seotud plasmavalkudega. Puudub seos paroksetiini plasmakontsentratsioonide ja kliinilise toime (kõrvaltoimed ja toime efektiivsus) vahel.

Biotransformatsioon

Paroksetiini metabolismi (oksüdatsioon, metüleerumine) käigus tekivad polaarsed ja konjugeeritud metaboliidid, millel puudub farmakoloogiline toime.

Metabolism ei mõjuta paroksetiini selektiivsust serotoniini neuronaalsele ülekandele.

Eritumine

Alla 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul, ligikaudu 64% metaboliitidena. 36% manustatud annusest eritub roojaga, tõenäoliselt sapi kaudu. Muutumatult on roojas alla 1% manustatud ravimi hulgest. Enamus paroksetiinist metaboliseerub organismis.

Metaboliitide eritumine on kahefaasiline: esmane maksapassaaž ja seejärel süsteemne eliminatsioon. Poolväärtusaeg võib erineda, kuid on üldjuhul kuni üks ööpäev.

Patsientide erigrupid

Eakad ja neeru-/maksakahjustusega patsiendid

Eakal patsiendil ning raske neerukahjustuse või maksakahjustuse korral suureneb paroksetiini kontsentratsioon plasmas, kuid kontsentratsioonivahemik kattub osaliselt tervete täiskasvanud patsientide omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilised uuringud on läbi viidud reesusahvide ja albiinorottidega; mõlemal juhul sarnaneb metabolism inimese metabolismiga. Lipofiilsete amiinide (sh tritsüklilised antidepressandid) manustamisel tekkis rottidel fosfolipidoos. Uuringutes primaatidega fosfolipidoosi ei esinenud, kuigi ühe aasta kestel kasutatud annus oli kuus korda suurem terapeutilisest annusest.

Kartsinogenees: hiirte ja rottidega kahe aasta kestel läbiviidud uuringutes ei täheldatud paroksetiini kasutamise seoses kartsinogeenset toimet.

Genotoksilisus: genotoksilisust ei ole esinenud *in vitro* ja *in vivo* testide korral.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega on näidanud, et paroksetiin mõjutab nii isas- kui emasloomade viljakust, vähendades nii viljakusindeksit kui ka tiinestumise määra. Rottidel täheldati järglaste suurenenud suremust ja luustumise hilinemist. Viimati nimetatud toimed on tõenäoliselt seotud toksilisusega emasloomale ning seda ei loeta otseseks toimeks lootele/vastsündinule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu: kahealuseline kaltsiumfosfaat dihidraat (E341), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), magneesiumstearaat (E470b).

Tableti kate: hüpromelloos (E464), makrogool 400, polüsorbaat 80 (E433), titaandioksiid (E171).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14, 20, 30, 50 ja 100 tk blisterpakendis.

Alumiiniumist ja läbipaistmatust polüvinüülkloriidist (PVC) lastekindel blisterpakend.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SmithKlineBeecham Ltd
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

161197

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.11.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015