

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REXETIN 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg paroksetiini (paroksetiinvesinikkloriidhemihüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Valged või valkjad, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid. Ühel küljel on poolitusjoon ja teisel küljel on märgistus "X,20".

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Depressioon
- Obsessiiv-kompulsiivne häire
- Paanikahäire agorafobiaga või ilma
- Sotsiaalärevushäire/Sotsiaalfoobia
- Generaliseerunud ärevushäire
- Posttraumaatiline stressihäire

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Paroksetiini soovitatakse manustada üks kord ööpäevas hommikuti koos toiduga.

Tableti peab alla neelama, mitte närima.

Depressioon

Soovitav annus on 20 mg ööpäevas. Üldiselt hakkavad patsiendid paranema pärast ühe nädala möödumist, kuid ravitoime võib ilmneda ka alates teisest ravinädalast. Nagu kõigi antidepressantidega, tuleb annus täpsustada ja vajadusel kohandada 3...4 nädala möödumisel pärast ravi algust ja edasi vastavalt kliinilisele vajadusele. Osa patsientide puhul, kellel ei saavutata piisavat ravivastust 20 mg-ga, võib annust järk-järgult suurendada 10 mg kaupa kuni maksimaalselt 50 mg ööpäevas, vastavalt patsiendi ravivastusele.

Depressiooniga patsiente peab ravima piisavalt kaua (vähemalt 6 kuud), et kindlustada sümptomite kadumine.

Obsessiiv-kompulsiivne häire

Soovitav annus on 40 mg ööpäevas. Patsiendid peavad alustama 20 mg/ööpäevas ja annust võib järk-järgult suurendada 10 mg kaupa kuni soovitatava annuseni. Kui pärast mõnenädalast ravi soovitatava annusega ei ole piisavat ravivastust ilmnenu, võib mõnedel patsientidel olla kasu annuse suurendamisest järk-järgult maksimaalse annuseni 60 mg ööpäevas.

Obsessiiv-kompulsiivse häirega patsiente peab ravima piisavalt kaua, et kindlustada sümptomite kadumine. See võib võtta mitmeid kuid või isegi kauem. (vt lõik 5.1).

Paanikahäire

Soovitav annus on 40 mg ööpäevas. Patsientidel tuleb alustada 10 mg/ööpäevas ja annust järk-järgult suurendada 10 mg kaupa vastavalt patsiendi ravivastusele kuni soovitatava annuseni. Väikest algannust soovitatakse Ravi on soovitatav alustada võimalikult väikesest annusest, et minimeerida paanikahäire sümptomite ägenemise ohtu, mis üldjuhul ilmneb selle häire ravi algetapis. Kui pärast mõnenädalast ravi soovitatava annusega ei ole piisavat ravivastust ilmnenu, võib mõnedel patsientidel olla kasu annuse suurendamisest järk-järgult maksimaalse annuseni 60 mg ööpäevas. Paanikahäirega patsiente peab ravima piisavalt kaua, et kindlustada sümptomite kadumine. See võib võtta mitmeid kuid või isegi kauem (vt lõik 5.1).

Sotsiaalärevushäire/sotsiaalfoobia

Soovitav annus on 20 mg ööpäevas. Kui pärast mõnenädalast ravi soovitatava annusega ei ole piisavat ravivastust ilmnenu, võib mõnedel patsientidel olla kasu annuse suurendamisest järk-järgult 10 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 50 mg ööpäevas. Pikaajalise kasutamise vajadust tuleb regulaarselt hinnata (vt lõik 5.1).

Generaliseerunud ärevushäire

Soovitav annus on 20 mg ööpäevas. Kui pärast mõnenädalast ravi soovitatava annusega ei ole piisavat ravivastust ilmnenu, võib mõnedel patsientidel olla kasu annuse suurendamisest järk-järgult 10 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 50 mg ööpäevas. Pikaajalise kasutamise vajadust tuleb regulaarselt hinnata (vt lõik 5.1).

Posttraumaatiline stressihäire

Soovitav annus on 20 mg ööpäevas. Kui pärast mõnenädalast ravi soovitatava annusega ei ole piisavat ravivastust ilmnenu, võib mõnedel patsientidel olla kasu annuse suurendamisest järk-järgult 10 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 50 mg ööpäevas. Pikaajalise kasutamise vajadust tuleb regulaarselt hinnata (vt lõik 5.1).

Üldteave

Paroksetiini ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätusümptomid

Vältida tuleb ravi järsku lõpetamist (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes kasutatud ravirežiim sisaldas ööpäevase annuse vähendamist 10 mg kaupa ühenädalaste intervallide tagant. Kui pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist tekivad talumatud sümptomid, võib kaaluda eelnevalt kasutatud annuse uuesti kasutuselevõtmist. Seejärel võib arst jätkata annuse vähendamist, kuid väiksemate osade kaupa.

Patsientide erigrupid:

Eakad

Eakatel patsientidel suureneb paroksetiini plasmakontsentratsioon, kuid kontsentratsioonide vahemik kattub noorematel isikutel täheldatuga. Annustamist tuleb alustada täiskasvanu algannusega. Osa patsientide puhul võib olla kasulik annust suurendada, kuid maksimaalne annus ei tohi ületada 40 mg ööpäevas.

Lapsed

(7...17-aastased)

Paroksetiini ei tohi kasutada laste ja noorukite ravimiseks, kuna kontrollitud kliinilistest uuringutest on leitud, et paroksetiin on seotud suurenenud suitsidaalse käitumise ja vaenulikkuse tekkeriskiga. Lisaks ei ole nendes uuringutes adekvaatselt näidatud ravimi efektiivsust (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8).

(Alla 7-aastased lapsed)

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

Neeru-/maksakahjustus

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Ravi paroksetiiniga võib alustada:

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

Paroksetiini ravi lõpetamise ja mistahes MAOI-ga ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt üks nädal.

Paroksetiini ei tohi kasutada kombinatsioonis tioridasiiniga, sest nagu teiste CYP450 2D6 pärssivate ravimitega võib paroksetiin suurendada tioridasiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5). Tioridasiini monoterapia võib viia QTc-intervalli pikenemise ja sellega seotud raske ventrikulaarse rütmihäire (nagu torsade de pointes) ja äkksurma tekkeni.

Paroksetiini ei tohi kasutada kombinatsioonis pimosiidiga (vt lõik 4.5)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi paroksetiiniga tuleb alustada ettevaatlikult kaks nädalat pärast pöördumatu toimega MAO inhibiitoriga ravi lõpetamist või 24 tundi pärast pöörduva toimega MAO inhibiitoriga ravi lõpetamist. Paroksetiini annust tuleb suurendada järk-järgult kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni (vt lõik 4.3 ja lõik 4.5).

Lapsed:

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

Paroksetiini ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite raviks. Kliinilistes uuringutes täheldati antidepressantidega ravitud laste ja noorukite seas sagedamini suitsidaalset käitumist (suitsiidikatsed ja -mõtted) ning vaenulikkust (valdavalt agressiivsus, vastandlik käitumine ja viha) kui platseboga ravitudpatsientidel. Kui otsus ravimiseks on siiski (kliinilise vajaduse alusel) tehtud, tuleb patsienti hoolikalt jälgida suitsidaalsete sümptomite tekke suhtes. Lisaks puuduvad lastelt ja noorukitelt saadud pikaajalised ohutusandmed, mis puudutavad kasvu, küpsemist ning kognitiivkäitumuslikku 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 a esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurened a.

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).

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse 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 kohe arsti poole.

Akatiisia/psühhomotoorne rahutus

Paroksetiini kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab sisemine rahutustunne ja psühhomotoorne agitatsioon, nagu suutmatus rahulikult istuda või seista ning mis tavaliselt on seotud subjektiivse ebamugavustundega. Seda ilmneb kõige tõenäolisemalt paari esimese ravinädala vältel. Nendel patsientidel, kellel tekivad need sümptomid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Serotoniini sündroom/maliigne neuroleptiline sündroom

Harvadel juhtudel võib paroksetiinraviga seoses tekkida serotoniini sündroom või maliigse neuroleptilise sündroomi sarnased ilmingud, eriti kui seda kasutatakse kombinatsioonis koos teiste serotoniinergiliste ja/või neuroleptiliste ravimitega. Kuna need sündroomid võivad viia potentsiaalselt eluohtlike seisunditeni, tuleb selliste ilmingute (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) korral ravi paroksetiiniga katkestada ja alustada sümptomaatilist toetavat ravi. Serotoniinergilise sündroomi tekkeohu tõttu ei tohi paroksetiini kasutada kombinatsioonis koos serotoniini lähteainetega (nagu L-trüptofaan, oksitriptaan). (vt lõik 4.3 ja lõik 4.5).

Mania

Nagu kõigi antidepressantidega, tuleb paroksetiini kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on anamneesis mania. Paroksetiini kasutamine tuleb lõpetada kõigil patsientidel, kes lähevad üle maniakaalsesse faasi.

Maksa-/neerukahjustus

Raske neerukahjustuse või maksakahjustusega patsientel on soovitatav ettevaatus. (vt lõik 4.2).

Suhkurtõbi

Diabeedihaigetel võib ravi selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitoriga (SSRI-ga) muuta veresuhkru kontrolli. Vajalikuks võib osutada insuliini ja/või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuse kohandamine. Lisaks on teostatud uuringuid, mis viitavad, et pravastatiini ja paroksetiini koosmanustamisel võib glükoosi tase veres suurened (vt lõik 4.5).

Epilepsia

Nagu teiste antidepressantidega, tuleb paroksetiini epilepsiaga patsientidel kasutada ettevaatusega.

Krambid

Paroksetiiniga ravitud patsientidel on üldine krampide esinemissagedus alla 0,1%. Ravimi kasutamine tuleb lõpetada kõigil patsientidel, kellel tekivad krambid.

Elekterkrampravi (EKR)

Kliiniline kogemus paroksetiini ja EKR samaaegse kasutamise kohta on vähene.

Glaukoom

Nagu teised SSRI-d, võib paroksetiin põhjustada müdriaasi ning seda tuleb ettevaatusega kasutada kinnise nurga glaukoomiga või glaukoomi anamneesiga patsientidel.

Südamehaigused

Südamehaigustega patsientidel tuleb rakendada tavalisi ettevaatusabinõusid.

Hüponatreemia

Harva, põhiliselt eakatel, on teatatud hüponatreemiast. Ettevaatlik tuleb olla ka nendel patsientidel, kellel on oht hüponatreemia tekkeks, näiteks samaaegselt kasutatavate ravimite ja tsirroosi tõttu. Tavaliselt hüponatreemia taandub pärast paroksetiini ravi katkestamist.

Verejooks

SSRI-de kasutamisel on olnud teateid naha veritsushäiretest, nagu ekhümoos ja purpur. Teatatud on ka muudest verejooksudest, näiteks seedetrakti verejooks. Eakatel patsientidel võib see oht olla suurem. Ettevaatus on soovitatav patsientide puhul, kes võtavad SSRI-sid samaaegselt koos suukaudsete antikoagulantidega, teadaolevalt trombotsüütide funktsiooni mõjutavate ravimitega või muude verejooksuohu suurendada võivate ravimitega (nt atüüpilised antipsühhootikumid nagu klosapiin, fenotiasiinid, enamik tritsüklilisi antidepressante, atsetüülsalitsüülhape, MSPVA-d, COX-2 inhibiitorid) ning samuti patsientidel, kellel on anamneesis verejookse või seisundeid, millega kaasneb eelsoodumus verejooksu tekkeks.

Koostoime tamoksifeeniga

Mõned uuringud on näidanud, et paroksetiini pöördumatu CYP2D6 inhibeerimise tulemusel võib tamoksifeeni efektiivsus (hinnatakse rinnavähi retsidiivi/suremuse riski alusel) samaaegsel kasutamisel koos paroksetiiniga väheneda (vt lõik 4.5). Võimalusel tuleks paroksetiini vältida ajal, kui patsient vajab tamoksifeeni.

Mao pH-d mõjutavad ravimid

Suukaudset suspensiooni saavate patsientide puhul võib mao pH tase mõjutada paroksetiini plasmakontsentratsiooni. *In vitro* andmed on näidanud, et toimeaine vabanemiseks suspensioonist on vajalik happeline keskkond. Seetõttu võib imendumine olla vähenenud patsientidel, kellel esineb maos kõrge pH tase või aklorhüüdrüa, näiteks pärast mõnede ravimite (antatsiidid, histamiini H₂-retseptori antagonistid, prootonpumba inhibiitorid) kasutamist, teatud haigusseisundite puhul (nt atroofiline gastriit, pernitsioosne aneemia, krooniline *Helicobacter pylori* infektsioon) ja pärast operatsioone (vagotoomia, gastrektoomia). Paroksetiini ravimvormi muutmisel peaks arvesse võtma selle sõltuvust pH-st (näiteks võib mao kõrge pH tasemega patsientidel pärast tableti vahetamist suukaudse suspensiooni vastu väheneda paroksetiini plasmakontsentratsioon). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui soovitakse alustada mao pH taset tõstvate ravimite kasutamisega või lõpetatakse nendega ravimine. Sellistes olukordades võib osutada vajalikuks annuse kohandamine.

Paroksetiini ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätusümptomid

Ravi lõpetamisel tekivad sageli võõrutusnähtud, eriti kui ravi lõpetatakse järsku (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes tekkisid ravi lõpetamise järgselt kõrvalnähtud 30% paroksetiiniga ravitud patsientidest ja 20% platseeboga ravitud patsientidest. Võõrutusnähtude teke ei ole sama, mis sõltuvuse tekitamine.

Võõrutusnähtude tekkerisk võib sõltuda mitmetest teguritest, sealhulgas ravi kestus ja ravimi annus ning annuse vähendamise kiirus.

Teatatud on pearinglusest, tundlikkushäiretest (sh paresteesia, elektrilöögi tunne ja tinnitus), unehäiretest (sh elavad unenäod), agitatsioonist või ärevusest, iiveldusest, treemorist, segasusest, higistamisest, peavalust, kõhulahtisusest, südamepekslemisest, emotsionaalsest ebastabiilsusest, ärrituvusest ja nägemishäiretest. Üldjuhul on need sümptomid kerged kuni mõõdukad, kuid mõnel patsiendil võivad need olla 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 üldjuhul iseeneslikult 2 nädala jooksul, kuigi võivad

mõnel inimesel püsida kauem (2...3 kuud või enam). Seetõttu on soovitatav ravi lõpetamisel paroksetiini annuse järk-järguline vähendamine mitme nädala või kuu jooksul, vastavalt patsiendi vajadustele (vt "Paroksetiinravi lõpetamisel ilmnevad ärajätusümptomid" lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Serotoniinergilised ravimid

Nagu teiste SSRI-dega, võib serotoniinergiliste ravimite koosmanustamine viia 5-HT-ga seotud toimete esinemiseni (serotoniini sündroom: vt lõik 4.4). Kui serotoniinergilisi ravimeid [nagu L-trüptofaan, triptaanid, tramadool, linesoliid, metüülioniinkloriid (metüleensinine), SSRI-d, liitium, petidiin ja naistepunaürdi (*Hypericum perforatum*) preparaadid] kombineeritakse koos paroksetiiniga, on vajalik ettevaatus ja patsiendi hoolikam kliiniline jälgimine. Ettevaatus on samuti vajalik koos fentanüüluga, mida kasutatakse üldanesteesias või kroonilise valu ravis. Paroksetiini ja MAO inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud serotoniini sündroomi riski tõttu (vt lõik 4.3).

Pimosiid

Uuringus, milles manustati üks väike annus (2 mg) pimosiidi samaaegselt koos 60 mg paroksetiiniga, täheldati pimosiidi kontsentratsiooni tõusu keskmiselt 2,5 korda. Seda võib seletada paroksetiini teadaolevate CYP2D6 inhibiitorite omadustega. Pimosiidi kitsa terapeutilise vahemiku ning tema teadoleva QT-intervalli pikendava toime tõttu, on pimosiidi ja paroksetiini samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimit metaboliseerivad ensüümid

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

Kui paroksetiini manustatakse koos teadaoleva ravimeid metaboliseeriva ensüümi inhibiitoriga, tuleb kaaluda paroksetiini kasutamist annusevahemiku alumises osas olevates annustes.

Kui paroksetiini manustatakse koos teadaolevate ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerijatega (nt karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fenütoiin) või koos fosamprenaviiri/ritonaviiriga, ei peeta esialgse annust kohandamist vajalikuks. Mistahes paroksetiini annuse kohandamine (kas pärast ensüümi indutseerija kasutamise alustamist või lõpetamist) peab toimuma vastavalt kliinilisele toimele (talutavus ja efektiivsus).

Fosamprenaviir/ritonaviir

700/100 mg fosamprenaviiri/ritonaviiri manustamine kaks korda päevas koos 20 mg paroksetiiniga tervetel vabatahtlikel 10 päeva jooksul vähendas oluliselt paroksetiini plasmakontsentratsiooni (ligikaudu 55%). Fosamprenaviiri/ritonaviiri plasmakontsentratsioonid samaaegsel manustamisel paroksetiiniga olid sarnased teiste uuringute referentsväärtustega, mis näitab, et paroksetiinil ei olnud olulist toimet fosamprenaviiri/ritonaviiri metabolismile. Puuduvad andmed fosamprenaviiri/ritonaviiri ja paroksetiini pikaajalise (rohkem kui 10 päeva vältava) koosmanustamise kohta.

Protsükliidiin

Paroksetiini igapäevane manustamine suurendab märkimisväärselt protsükliidiini plasmakontsentratsioone. Antikolinergiliste toimete ilmnemisel tuleb protsükliidiini annust vähendada.

Antikonvulsandid

Karbamasepiin, fenütoiin, naatriumvalproaat. Samaaegne manustamine ei paista põhjustavat epilepsiaga patsientidel muudatusi farmakokineetikas ega dünaamikas.

Paroksetiini CYP2D6 inhibeermise toime

Nagu teised antidepressandid (kaasa arvatud teised SSRI-d) inhibeeri paroksetiin maksa tsütokroom P450 ensüümi CYP2D6. CYP2D6 inhibeermine võib viia antud ensüümi poolt metaboliseeritavate samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioonide suurenemiseni. 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 I.C klassi antiarütmikumid (nt propafenoon ja flekainiid) ning metoprolool. Paroksetiini ei soovitata manustada kombinatsioonis koos südamepuudulikkuse raviks kasutatava metoprolooliga viimase kitsa terapeutilise indeksi tõttu antud näidustuse puhul.

Tamoksifeenil on oluline aktiivne metaboliit endoksifeen, mida toodetakse CYP2D6 vahendusel ja mis vastutab olulisel määral tamoksifeeni efektiivsuse eest. Pöördumatu CYP2D6 inhibitsioon paroksetiini poolt viib endoksifeeni plasmakontsentratsiooni vähenemiseni (vt lõik 4.4).

Alkohol

Nagu teiste psühhotroopsete ravimitega, tuleb patsientidele soovitada paroksetiini võtmise ajal vältida alkoholi tarvitamist.

Suukaudsed antikoagulandid

Paroksetiini ja suukaudsete antikoagulantide vahel võivad tekkida farmakodünaamilised koostoimed. Paroksetiini ja suukaudsete antikoagulantide samaaegne kasutamine võib viia verehübimist takistava toime ja verejooksuohu suurenemiseni. Seetõttu peab paroksetiini ettevaatusega kasutama patsientidel, keda ravitakse suukaudsete antikoagulantidega. (vt lõik 4.4)

MSPVA-d ja atsetüülsalitsüülhape ning teised trombotsüütide funktsiooni pärssivad ravimid

Paroksetiini ja MSPVA-de/atsetüülsalitsüülhappe vahel võivad tekkida farmakodünaamilised koostoimed. Paroksetiini ja MSPVA-de/atsetüülsalitsüülhappe samaaegne kasutamine võib viia verejooksuohu suurenemiseni. (vt lõik 4.4)

Ettevaatus on soovitatav patsientide puhul, kes võtavad SSRI-sid samaaegselt koos suukaudsete antikoagulantide, trombotsüütide funktsiooni mõjutavate või verejooksuohu suurendavate ravimitega (nt atüüpilised antipsühhootikumid nagu klosapiin, fenotiasiinid, enamik tritsüklilisi antidepressante, atsetüülsalitsüülhappe, MSPVA-d, COX-2 inhibiitorid) ning samuti patsientidel, kellel on anamneesis verejookse või seisundeid, millega võib kaasned a eelsoodumus verejooksu tekkeks.

Mao pH-d mõjutavad ravimid

In vitro andmed on näidanud, et paroksetiini vabanemine suukaudsest suspensioonist sõltub pH-st. Seetõttu võivad mao pH-d mõjutavad ravimid (näiteks antatsiidid, prootonpumba inhibiitorid ja histamiini H₂-retseptorite antagonistid) muuta suukaudset suspensiooni kasutataval patsientidel paroksetiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

Pravastatiin

Uuringutes on täheldatud koostoime esinemist paroksetiini ja pravastatiini vahel, mis viitab, et nende preparaatide koosmanustamine võib viia glükoosi taseme suurenemiseni veres. Suhkurtõvega patsientidel, kes saavad nii paroksetiini kui pravastatiini, võib olla vajalik suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite ja/või insuliini annuste kohandamine (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mõned epidemioloogilised uuringud viitavad kaasasündinud väärarengute, eriti kardiovaskulaarsete väärarengute (nt vatsakeste ja kodade vaheseina defektid), riski suurenemist seoses paroksetiini kasutamise raseduse esimese trimestri ajal. Mehhanism ei ole teada. Andmetele tuginedes võib oletada, et risk saada südameveresoonekahjustusega vastsündinu pärast seda, kui ema on raseduse ajal paroksetiini kasutanud, on väiksem kui 2/100-le, võrreldes nende defektide oodatava esinemissagedusega üldpopulatsioonis, kus see on ligikaudu 1/100-le.

Paroksetiini tohib raseduse ajal kasutada vaid äärmisel vajadusel. Raviarst peab kaaluma alternatiivseid ravivõimalusi naistel, kes on rasedad või kes planeerivad rasestuda. Raseduse ajal tuleb hoiduda ravi järsust lõpetamisest (vt "Paroksetiinravi lõpetamisel ilmnevad äräjätusümptomid" lõik 4.2).

Vastsündinuid tuleb jälgida, kui ema on kasutanud paroksetiini raseduse hilises staadiumis, eriti kolmandal trimestril.

Pärast paroksetiini kasutamist raseduse lõpuosas võivad vastsündinul ilmned järgmised sümptomid: respiratoorne distress, tsüanoos, apnoe, krampid, kehatemperatuuri ebastabiilsus, toitumisraskused, oksendamise, hüpoglükeemia, hüpertoonia, hüpotoonia, hüperrefleksia, treemor, ärevus, ärrituvus, letargia, pidev nutmine, unisus ja unehäired. Nende sümptomite põhjuseks võivad olla kas serotonergilised toimed või ärajätusümptomid. Enamikel juhtudest algavad tüsistused vahetult või varsti (< 24 tundi) pärast sünnitust.

Epidemioloogilised andmed on viidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises staadiumis, võib tõsta vastsündinutel püsiva pulmonaalse hüpertensiooni (PPHN) riski. Täheldatud risk oli ligikaudu 5 juhtumit 1000 raseduse kohta. Tavapopulatsioonis esineb 1 kuni 2 PPHN juhtumit 1000 raseduse kohta.

Loomkatsetes ilmnas reproduktsioonitoksilisus, 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 ng/ml) või väga väike (<4 ng/ml) ja neil lastel ei täheldatud ravimi toime ilminguid. Kuna kuna mingeid toimeid vastsündinule ei ole oodata, võib kaaluda imetamist.

Fertiilsus

Loomuuringute andmed on näidanud, et paroksetiin võib mõjutada sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). *In vitro* andmed inimestelt pärit uuritava materjaliga viitavad küll mõningasele sperma kvaliteeti mõjutavale toimele, ent osade SSRI-de (sh paroksetiin) puhul haigusjuhtudes kirjeldatud mõju sperma kvaliteedile näib olevat pöörduv. Inimese viljakust mõjutavat toimet pole siiani täheldatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kliiniline kogemus on näidanud, et ravi paroksetiiniga ei ole seotud kognitiivse ega psühhomotoorse funktsiooni häiretega. Siiski, nagu kõigi psühhoaktiivsete ravimite korral, tuleb patsienti hoiatada võimalikust toimest autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele.

Kuigi paroksetiin ei tugevda alkoholi poolt põhjustatud vaimseid ja motoorseid häireid, ei ole paroksetiini ja alkoholi samaaegne kasutamine soovitatav.

4.8 Kõrvaltoimed

Mõnede allloetletud kõrvaltoimete intensiivsus ja esinemissagedus võivad väheneda ravi jätkumisel ega vii üldjuhul ravi lõpetamiseni. Kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage $\geq 1/10$; sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$; harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$; väga harv $< 1/10\ 000$; teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: ebanormaalne veritusus, peamiselt naha ja limaskestade veritsus (enamasti verevalum).

Väga harv: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

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

Endokriinsüsteemi häired

Väga harv: antidiureetilise hormooni mittekoohase sekretsiooni sündroom (SIADH).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: kolesterooli taseme tõus, söögiisu langus.

Aeg-ajalt: suhkurtõvega patsientidel on teatatud muutustest glükeemilises kontrollis (vt lõik 4.4).
Harv: hüponatreemia.
Hüponatreemiat on teatatud peamiselt eakatel patsientidel ning mõnikord on see tingitud antidiureetilise hormooni mittekohase sekretsiooni sündroomist (SIADH).

Psühhiaatrilised häired

Sage: unisus, unetus, agiteeritus, ebanormaalsed unenäod (sealhulgas õudusunenäod).
Aeg-ajalt: segasus, hallutsinatsioonid.
Harv: maniakaalsed reaktsioonid, ärevus, depersonalisatsioon, paanikahood, akatiisia (vt lõik 4.4).
Esinemissagedus teadmata: suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine.
Paroksetiinravi 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

Väga sage: kontsentreerumishäired.
Sage: pearinglus, treemor, peavalu.
Aeg-ajalt: ekstrapüramidaalhäired.
Harv: krampid, rahutute jalgade sündroom.
Väga harv: serotoniini sündroom (sümptomiteks võivad olla agitatsioon, segasus, higistamine, hallutsinatsioonid, hüperrefleksia, müokloonus, värinad, tahhükardia ja treemor).
Teateid ekstrapüramidaalhäirete (sh orofatsiaalne düstoonia) kohta on saadud mõnikord patsientidelt, kellel esinesid liikumishäired või kes kasutasid neuroleptilisi ravimeid.

Silma kahjustused

Sage: ähmane nägemine.
Aeg-ajalt: müdriaas (vt lõik 4.4).
Väga harv: äge glaukoom.

Kõrva ja labürindi kahjustused

teadmata: tinnitus.

Südame häired

Aeg-ajalt: siinustahhükardia.
Harv: bradükardia.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: vererõhu mööduv tõus või langus, posturaalne hüpotensioon.
Paroksetiinravi järgselt on teatatud vererõhu mööduvat tõusust või langusest, 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: maksahäired (nagu hepatiit, mõnikord koos ikterusega ja/või maksapuudulikkusega).
Kirjeldatud on maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Turustamisjärgselt on samuti väga harva teatatud maksahäirete esinemisest (nagu hepatiit, mõnikord koos ikterusega ja/või maksapuudulikkusega).

Paroksetiinravi katkestamist tuleb kaaluda, kui maksatalitluse testide tulemustes esinevad pikaajalised tõusud.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: higistamine.

Aeg-ajalt: nahalööbed, sügelus.

Väga harv: rasked nahareaktsioonid (kaasaarvatud multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs), urtikaaria, valgustundlikkusreaktsioonid.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: uriinipeetus, uriinipidamatus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: seksuaalfunktsiooni häired.

Harv: hüperprolaktineemia/galaktorröa.

Väga harv: priapism.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv: liigesvalu, lihasvalu.

Teadmata: luumurd.

Epidemioloogilised uuringud, mis on läbi viidud peamiselt 50-aastastel ja vanematel patsientidel, näitavad suurenenud riski luumurdude tekkeks SSRI-sid ja TCA-sid saavatel patsientidel. Selle riski tekkemehhanism ei ole teada.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: astenia, kehakaalu suurenemine.

Väga harv: perifeersed tursed.

PAROKSETIINRAVI LÕPETAMISEL ILMNEVAD ÄRAJÄTUSÜMPTOMID

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

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

Paroksetiinravi lõpetamine (eriti järsk) viib tavaliselt ärajätusümptomite tekkeni. Teatatud on pearinglusest, tundlikkushäiretest (sh paresteesia, elektrilöögi tunne ja tinnitus), unehäiretest (sh hirmuunenäod), agitatsioonist või ärevusest, iiveldusest, treemorist, segasusest, higistamisest, peavalust, kõhulahtisusest, südamepekslemisest, emotsionaalsest ebastabiilsusest, ärrituvusest ja nägemishäiretest.

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 paroksetiinravi ei ole enam vajalik, tuleb see lõpetada annust järk-järgult vähendades (vt lõik 4.2 ning lõik 4.4).

KÕRVALTOIMED LASTE KLIINILISTEST UURINGUTEST

Täheldatud on järgmisi kõrvaltoimeid:

Sagenenud suitsidaalne käitumine (sh suitsiidikatsed ja –mõtted), ennastkahjustav käitumine ja suurenenud vaenulikkus. Suitsiidimõtteid ja –katseid täheldati peamiselt depressiooniga noorukite kliinilistes uuringutes. Suurenenud vaenulikkust esines eeskätt obsessiivkompulsiivse häirega lastel ja eriti alla 12-aastastel lastel.

Muud täheldatud kõrvaltoimed: söögiisu langus, treemor, higistamine, hüperkineesia, agitatsioon, emotsionaalne labiilsus (sh nutmine ja meeleolu kõikumine), veritsustega seotud kõrvaltoimed, peamiselt naha ja limaskestade veritsused.

Kõrvaltoimed, mida täheldati pärast paroksetiini ärajätmist/annuse järkjärgulist vähendamist: emotsionaalne labiilsus (sh nutmine, meeleolu kõikumine, enesevigastamine, suitsiidimõtted ja –katsed), närvilisus, pearinglus, iiveldus ja kõhuvalu (vt lõik 4.4). Kliiniliste uuringute kohta lastel vt lisateavet lõigust 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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Olemasolevad andmed paroksetiini üleannustamise kohta näitavad laiu ohutuspiire.

Paroksetiini üleannustamisel on lisaks kõrvaltoimete lõigus (lõik 4.8) kirjeldatud toimetele teatatud ka palavikust ja tahtmatutest lihaskokkutõmmetest. Patsiendid on üldjuhul paranenud ilma tõsiste tagajärgedeta, isegi kuni 2000 mg annuste manustamise järgselt. Mõnikord on teatatud koomast või muutustest 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 ei ole teada.

Ravi peab koosnema nendest üldistest meetmetest, mida rakendatakse iga antidepressandi üledoosi puhul. Võimalusel korral kaaluda 20...30 g aktiivsõe manustamist mõni tund pärast üledoosi võtmist, et vähendada paroksetiini imendumist. Näidustatud on toetav ravi elutähtsate näitajate sagedase ja patsiendi hoolika jälgimisega. Patsienti tuleb ravida vastavalt kliinilisele pildile.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antidepressandid – selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, ATC-kood: N06A B05

Toimemehhanism

Paroksetiin on tugev ja valikuline 5-hüdroksütrüptamiini (5-HT, serotoniin) tagasihaarde inhibiitor ja tema depressioonivastane toime ning efektiivsus obsessiiv-kompulsiivse häire, sotsiaälrevushäire/sotsiaalfobia, generaliseerunud ärevushäire, posttraumaatilise stressihäire ja paanikahäire ravis arvatakse olevat seotud spetsiifilise serotoniini tagasihaarde inhibeerimisega aju neuronites.

Paroksetiin ei sarnane keemiliselt tritsükliliste, tetratsükliliste ega teiste saadaolevate antidepressantidega.

Paroksetiinil on nõrk afiinsus muskariini kolinergiliste retseptorite suhtes ja loomuringud on viidanud ainult nõrkadele antikolinergilistele oamdustele.

Vastavalt sellele selektiivsele toimele on *in vitro* uuringud viidanud sellele, et erinevalt tritsüklilistest antidepressantidest on paroksetiinil nõrk afiinsus alfa1, alfa2 ja beeta-adrenoretseptorite, dopamiini (D2), 5-HT1 taoliste, 5-HT2 ja histamiini (H1) retseptorite suhtes. See toime puudumine postsünaptilistesse retseptoritesse *in vitro* kinnitab *in vivo* uuringutes täheldatud KNS pärssivate ja hüpotensiivsete omaduste puudumist.

Farmakodünaamilised toimed

Paroksetiin ei halvenda psühhomotoorikat ning ei potentseeri etanooli pärssivat toimet.

Nagu teised 5-HT tagasihaarde inhibiitorid põhjustab paroksetiini manustamine loomadele, kellele on eelnevalt manustatud monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoreid või trüptofaani, 5-HT retseptorite ülemäärast stimulatsiooni.

Käitumis- ja EEG uuringud viitavad sellele, et paroksetiini nõrk aktiveeriv toime avaldub annuste puhul, mis on üldjuhul suuremad 5-HT tagasihaarde inhibeerimiseks vajalikest annustest. Aktiveerivad omadused erinevad oma olemuselt amfetamiini sarnasest toimest.

Loomuuringud osutavad sellele, et paroksetiin ei mõjuta kardiovaskulaarset süsteemi. Pärast manustamist revetele isikutele ei põhjusta paroksetiin kliiniliselt olulisi muutusi vererõhus, südame löögisageduses ja EKG-s.

Uuringutest on ilmnud, et erinevalt noradrenaliini tagasihaaret inhibeerivatest antidepressantidest on paroksetiinil oluliselt väiksem soodumus inhibeerida guanetidiini antihüpertensiivseid toimeid.

Depressiivsete häirete ravis on paroksetiini efektiivsus võrreldav standardsete antidepressantidega.

Samuti on mõningaid tõendeid selle kohta, et paroksetiin võib olla terapeutilise toimega patsientide, kes ei ole vastanud standardravile.

Paroksetiini manustamine hommikuti, ei kahjusta une kvaliteeti ega kestust. Veel enam, on tõenäoline, et patsientide uni paraneb, kui nad vastavad paroksetiinravile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanute suitsidaalsuse analüüs

Psühhiaatriliste häiretega täiskasvanutel läbi viidud paroksetiinispetsiifiline platseebokontrolliga uuringute analüüs näitas paroksetiiniga ravitud noortel täiskasvanutel (vanuses 18...24 aastat) suitsidaalse käitumise suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga (2,19% vs 0,92%). Vanemates vanusrühmades sellist esinemissageduse suurenemist ei täheldatud. Depressiooniga täiskasvanutel (igas vanuses) oli suitsidaalse käitumise esinemissagedus paroksetiiniga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes suurem (0,32% vs 0,05%); kõik juhud olid enesetapukatsed. Siiski toimus enamik nendest paroksetiinravil olnud patsientide enesetapukatsetest (8/11-st) noortel täiskasvanutel (vt ka lõik 4.4).

Ravivastuse sõltuvus annusest

Fikseeritud annuse uuringutes ilmneb lauge annuse-ravivastuse kõver, mis ei anna mingit alust eeldada tõhusamat toimet soovitatust suuremate annuste kasutamisel. Siiski on mõned kliinilised andmed, mis viitavad sellele, et annuse suurendamisest võib mõnedel patsientidel kasu olla.

Pikaajaline efektiivsus

Paroksetiini pikaajalist efektiivsust depressiooni korral on demonstreeritud 52-nädalases säilitusravi uuringus, mis oli disainitud haiguse ägenemise vältimise uurimiseks: 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 säilitusravi uuringus, mis oli disainitud haiguse ägenemise vältimise uurimiseks. 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 säilitusravi uuringus, mis oli disainitud haiguse ägenemise vältimise uurimiseks: 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.

Lapsed

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: sagenenud suitsidaalne käitumine (sh suitsiidimõtted ja -mõtted), ennastkahjustav käitumine ja suurenenud vaenulikkus. Suitsiidimõtteid ja -katseid täheldati peamiselt depressiooniga noorukite kliinilistes uuringutes. Suurenenud vaenulikkust esines eeskätt obsessiivkompulsiivse häirega lastel ja eriti alla 12-aastastel lastel. Muud kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini paroksetiini kui platseebo puhul, olid: söögiisu langus, treemor, higistamine, hüperkineesia, agitatsioon, emotsionaalne labiilsus (sh nutmine ja meeleolu kõikumine).

Uuringutes, kus kasutati annuse järkjärgulise 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 nutmine,

meeleolu kõikumine, enesevigastamine, suitsiidimõtted ja -katsed), närvilisus, pearinglus, iiveldus ja kõhuvalu (vt lõik 4.4).

Viies paralleelrühmaga uuringus ravi kestusega 8 nädalat kuni 8 kuud täheldati paroksetiini ravirühmas veritsustega seotud kõrvaltoimeid (peamiselt naha ja limaskestade veritsusi) sagedusega 1,74% võrreldes 0,74%-ga platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Paroksetiin imendub suu kaudu manustamisel hästi ja metaboliseerub esmasel passaažil. Esmase passaaži metabolism 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 passaaži efekti osalist küllastumist ja plasma kliirensi vähenemist. Selle tulemuseks on paroksetiini plasmakontsentratsiooni mitteproportsionaalne suurenemine ja sellest tulenevalt ei ole farmakokineetilised parameetrid konstantsed, mille tulemuseks on mittelineaarne kineetika. Siiski, mittelineaarsus on üldiselt väike ja piirneb isikutega, kellel saavutatakse väikeste annuste korral madal ravimi kontsentratsioon plasmas.

Tasakaaluseisundi süsteemsed tasemed saavutatakse 7...14 ööpäeva jooksul pärast ravi alustamist toimeainet kiirelt või kontrollitult vabastavate ravimvormidega ja farmakokineetika ei näi muutuvat pikaajalise ravi ajal.

Jaotumine

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

Terapeutiliste kontsentratsioonide korral on ligikaudu 95% paroksetiinist seotud plasmavalkudega.

Paroksetiini plasmakontsentratsioonide ja kliinilise toime (kõrvaltoimed ja toime efektiivsus) vahel ei ole leitud seost.

Biotransformatsioon

Kõige tähtsamad paroksetiini metaboliidid on kiiresti eritatavad polaarsed ja konjugeeritud oksüdatsiooni ja metüleerimis saadused. Oma farmakoloogilise aktiivsuse puudumise tõttu on ülimalt ebatõenäoline, et nad mõjutavad paroksetiini ravitoimeid.

Metabolism ei halvenda paroksetiini selektiivset toimet 5-HT neuronaalsesse ülekandesse.

Eritumine

Muutumatu kujul eritub uriiniga üldreeglina alla 2% manustatud annusest, samas kui metaboliidid moodustavad ligikaudu 64% annusest. Ligikaudu 36% manustatud annusest eritub roojaga, tõenäoliselt sapi kaudu, kus paroksetiini esineb muutumatu kujul alla 1% annusest. Seega, elimineeritakse paroksetiin peaaegu täielikult metabolism käigus.

Metaboliitide eritumine on kahefaasiline, olles esmalt esmase passaaži resultaat ja järgnevalt kontrollitud paroksetiini süsteemse eliminatsiooni poolt.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on varieeruv, kuid on üldjuhul ligikaudu 1 ööpäev.

Patsientide erigrupid

Eakad ja neeru/maksakahjustus

Eakatel isikutel ning raske neerukahjustusega või maksakahjustusega isikutel suurenevad paroksetiini plasmakontsentratsioonid, kuid plasmakontsentratsioonide vahemik kattub tervete täiskasvanud isikute omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilised uuringud on läbi viidud reesusahvidel ja albiinorottidel; mõlemal juhul sarnaneb metabolism inimesel kirjeldatuga. Nagu lipofiilsete amiinide (sh tritsüklilised antidepressandid) puhul on oodata, ilmnes rottidel fosfolipidoos. Fosfolipidoosi ei täheldatud primaatidega tehtud uuringutes, mis kestsid kuni 1 aasta ja kus kasutati 6 korda soovitatud kliinilistest annustest suuremaid annuseid.

Kartsinogenees: Hiirte ja rottidega kahe aasta kestel läbiviidud uuringutes ei olnud paroksetiini kartsinogeenset toimet.

Genotoksilisus: Genotoksilisust ei täheldatud mitmetes *in vitro* ja *in vivo* testides.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidel on näidanud, et paroksetiin mõjutab isas- ja emasloomade viljakust, vähendades nii viljakuseindeksit kui ka raseduste määra. Rottidel täheldati poegade suurenenud suremust ja hilinenud luustumist. Viimased toimed olid tõenäoliselt seotud toksilisusega emasloomadele ning neid ei loeta otseseks toimeks lootele/vastsündinule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu: kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), hüpromelloos, magneesiumstearaat.

Tableti kate: hüpromelloos, makrogool 400, makrogool 6000, polüsorbaat 80, titaandioksiid, E171.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 õhukese polümeerikattega tabletti (3 blisterriba, igas 10 õhukese polümeerikattega tabletti) valges läbipaistmatus PVC/Al blisteris ja volditud pappkarbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.,
H-1103 Budapest,
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

20 mg tabletid: 420903

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3.10.2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015