

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Paroxetin Actavis 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 20 mg paroksetiini (mis vastab 22,2 mg veevabale paroksetiinvesinikkloriidile) INN. *Paroxetinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ümmargune kaksikkumer valge kuni kreemikas õhukese polümeerikattega tablett, läbimõõt 10 mm, millel on murdejoon mõlemal serval ja külgedel. Ühele servale on sisse pressitud P, teisele servale 20.

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

Depressioon

Soovitav ööpäevane annus on 20 mg. Üldiselt ilmneb paranemine pärast ühe nädala möödumist, kuid võib ilmned ka alates teisest ravinädalast. Nagu kõigi antidepressantide kasutamisel, tuleb annus täpsustada ja vajadusel kohandada vastavalt kliinilisele vajadusele 3...4 nädala möödumisel pärast ravi algust. Mõnedel 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

Soovitav 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 järkjärgult suurendada kuni maksimaalse annuseni 60 mg ööpäevas.

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

Paanikahäire

Soovitav 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.

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

Sotsiaalärevushäire/sotsiaalfoobia

Soovitav 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

Soovitav 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

Soovitav 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

Eakal patsiendil võib paroksetiini plasmakontsentratsioon suurened, kuid kontsentratsioonivahemik kattub osaliselt nooremate patsientide omaga. Annustamist tuleb alustada täiskasvanu algannusega. Mõnedel patsientidel võib osutada annuse suurendamine kasulikuks, kuid ööpäevast annust 40 mg ei tohi ületada.

Lapsed

Paroksetiini ei kasutata laste ja alla 18-aastaste noorukite raviks (vt lõik 4.4).

Neeru-/maksakahjustus

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

Manustamisviis

Soovitavalt manustatakse paroksetiini üks kord ööpäevas hommikuti koos toiduga. Tablett tuleb alla neelata tervelt, mitte närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, maapähklite, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Sojaletsitiin (E322) võib sisaldada sojaproteiini ning tekitada seetõttu maapähklitele või sojale tundlikel inimestel allergilisi reaktsioone.

Paroksetiin on vastunäidustatud kombinatsioonis monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega. Erandlikel asjaoludel võib paroksetiini kombineerida linesoliidiga (antibiootikum, mis on pöörduva toimega mitte-selektiivne MAO inhibiitor), kui on tagatud abivahendid serotoniini sündroomi sümptomite 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 maksa ensüüme CYP450 2D6 pärssivate ravimitega võib paroksetiin põhjustada tioridasiini plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 4.5). Tioridasiini monoterapia võib viia QT-intervalli pikenemise ja sellega seotud tõsiste ventrikulaarsete rütmihäirete (nt *torsade de pointes*) ja äkksurma tekkeni.

Paroksetiini ei tohi kasutada kombinatsioonis pimosiidiga (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

Paroksetiini ei tohi kasutada laste ja alla 18-aastaste 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 siiski lähtuvalt kliinilistest vajadustest on võetud vastu otsus ravida, tuleb patsienti hoolikalt suitsidaalse käitumise ilmingute suhtes jälgida. 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 ilmnedes esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurenedas.

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 platseebkontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga (vt 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 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 serotoninergiliste 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 hüperglükeemiliste ravimite annuse korrigeerimine.

Lisaks on läbi viidud uuringud, mis näitavad, et paroksetiini ja pravastatiini koosmanustamisel võib vere glükoositase tõusta (vt lõik 4.5).

Epilepsia

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

Krambid

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

Elekterkrampravi (EKR)

EKR ja paroksetiini kooskasutamise kohta on vähe kliinilisi kogemusi.

Glaukoom

Sarnaselt teistele serotoniini tagasihaarde inhibiitoritele võib paroksetiin põhjustada müdriaasi ning seda tuleb ettevaatusega manustada suletudnurga glaukoomi või glaukoomi 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 veritsust, näiteks verevalumite ja purpuri teket. Kirjeldatud on ka muid, näiteks seedetrakti verejookse. Eakatel patsientidel võib see oht suureneka.

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kes kasutavad SSRI'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 ained, COX-2 inhibiitorid) ning samuti patsientidel, kellel on anamneesis verejookse või seisundeid, millega kaasneb eelsoodumus verejooksu tekkeks.

Koostoime tamoksifeeniga

Mõnedes uuringutes on ilmnenud, et tamoksifeeni tõhusus (hinnatakse rinnavähi retsidiivi/suremuse riski alusel) võib paroksetiiniga samaaegsel kasutamisel väheneda, sest paroksetiin inhibeerib pöördumatult CYP2D6 isoensüümi (vt lõik 4.5). Võimalusel ei tohi paroksetiini kasutada ajal, kui patsient saab rinnavähi raviks või ennetuseks tamoksifeeni.

Abiained:

Sojaletsitiin (E322) võib sisaldada sojaproteiini ning tekitada seetõttu maapähklitele või sojale tundlikel inimestel allergilisi reaktsioone.

Paroksetiinravi ärajätmisel täheldatud ärajätunähud

Ravi lõpetamisel tekivad sageli ärajätunähud, eriti kui ravi lõpetatakse järsku (vt lõik 4.8).

Kliinilistes uuringutes tekkisid ravi lõpetamise järgselt kõrvaltoimed 30% patsientidest paroksetiinravi grupis ja 20% patsientidest, kes said platseebot. Ärajätunähtude teke ei ole sama sõltuvuse tekkega.

Ärajätusümptomite risk võib sõltuda mitmetest teguritest, sealhulgas ravi kestvus ja annus ning selle vähendamise kiirus.

Kirjeldatud on pearinglust, tundlikkushäireid (sh paresteesia ja elektrilöögi tunne ning tinnitus), unehäireid (sh hirmuunenäod), agiteeritust 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 ärajätmist, kuid neid sümptomeid on väga harva kirjeldatud patsientidel, kellel on kogemata jäänud annus manustamata.

Need sümptomid taanduvad tavaliselt iseeneslikult 2 nädala jooksul, kuigi võivad mõnel inimesel püsida kauem (2...3 kuud või enam). Seetõttu on soovitatav paroksetiin jätta ära annust järk-järgult vähendades mitme nädala või kuu jooksul, vastavalt patsiendi vajadusele (vt lõik 4.2 *Paroksetiinravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähud*).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Serotoninergilised ravimid

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

Pimosiid

Uuringus, kus kasutati pimosiidi väikest üksikannust (2 mg) koos 60 mg paroksetiiniga täheldati pimosiidi kontsentratsiooni tõusu keskmiselt 2,5 korda. Seda võib seletada paroksetiini teadaolevate CYP2D6 inhibiitorite omadustega. Pimosiidi kitsa terapeutilise indeksi ja QT-intervalli pikendava 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 inhibeermise omadused, tuleb kasutada paroksetiini võimalikult väikest toimivat annust.

Paroksetiinravi alustamisel ei ole annuse muutmise vajalik, kui seda manustatakse koos ravimit metaboliseerivate ensüümide indutseerijatega (nt karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fenütoiin) või fosamprenaviiri/ritonaviiriga. Iga järgmist annust tuleb vajadusel korrigeerida (nii ensüümi inhibiitoriga ravi alustamisel kui ka lõpetamisel) sõltuvalt kliinilisest toimest (talutavusest ja efektiivsusest).

Fosamprenaviir/ritonaviir

700/100 mg fosamprenaviiri/ritonaviiri manustamine kaks korda öö 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 inhibeermise toime

Sarnaselt teistele antidepressantidele, kaasa arvatud teistele SSRI'dele, inhibeermise 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 metoprolooliga viimase kitsa terapeutilise indeksi tõttu antud näidustuse puhul.

Tamoksifeenil on oluline aktiivne metaboliit endoksifeen, mida toodetakse CYP2D6 vahendusel ja mis parandab oluliselt tamoksifeeni tõhusust. Paroksetiini inhibeerib pöördumatult CYP2D6 isoensüümi, põhjustades endoksifeeni plasmakontsentratsiooni langust (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 suureneda verehüübimist takistav toime ja verejooksuohu. Seetõttu peab paroksetiini ettevaatusega kasutama patsientidel, kes saavad ravi suukaudsete antikoagulantidega (vt lõik 4.4).

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

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

Pravastatiin

Uuringutes on täheldatud paroksetiini ja pravastatiini vahelist koostoimet, mis viitab asjaolule, et paroksetiini ja pravastatiini koosmanustamise tagajärjel võib vere glükoositase tõusta. Diabeediga patsientidel, kes saavad raviks nii paroksetiini kui pravastatiini, võib osutuda vajalikuks suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite ja/või insuliini annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et paroksetiini võib mõjutada sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). *In vitro* andmed inimese spermaga viitavad teatud toimele sperma kvaliteedile, kuid mõned SSRI-ga (sh paroksetiini) teostatud katseandmed on näidanud, et mõju sperma kvaliteedile tundub olevat pöörduv. Mõju inimese viljakusele ei ole seni täheldatud.

Mõned kliinilised uuringud on näidanud, et SSRI-d (sh paroksetiini) võivad mõjutada sperma kvaliteeti. See toime pöördub pärast ravi lõppu. Nendes uuringutes ei ole vaadeldud mõju viljakusele, kuid mõnedel meestel võib sperma kvaliteedi muutus mõjutada viljakust.

Rasedus

Mõned epidemioloogilised uuringud on näidanud kaasasündinud väärarengute, eeskätt kardiovaskulaarsete (nt vatsakeste ja kodade vaheseina defektid) suurenenud riski seoses paroksetiini kasutamise raseduse esimese trimestri ajal. Mehhanism ei ole teada. Andmetele tuginedes võib oletada, et risk saada südameveresoonkonna kahjustusega vastsündinu pärast seda, kui ema on raseduse ajal paroksetiini kasutanud, on väiksem kui 2/100-le, võrreldes nende defektide tekkega üldise populatsiooni hulgas, kus see on 1/100-le.

Paroksetiini tohib raseduse ajal kasutada vaid äärmisel vajadusel. Paroksetiini väljakirjutav arst peab kaaluma rasedatel ja rasedust planeerivatel naistel alternatiivseid ravivõimalusi. Raseduse ajal tuleb vältida ravi järsku katkestamist (vt lõik 4.2. *Paroksetiini ravi lõpetamisel ilmnevad ärajätunähud*). Kui ema on kasutanud paroksetiini raseduse lõpuosas, eriti kolmandal trimestril, tuleb vastsündinut jälgida.

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

Epidemioloogilised andmed viitavad sellele, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse lõpus, võib tõsta püsiva pulmonaalse hüpertensiooni riski vastsündinutel. Täheldatud risk oli ligikaudu 5 juhtu 1000 raseduse kohta. Üldpopulatsioonis esineb 1 kuni 2 pulmonaalse hüpertensiooni juhtu 1000 raseduse kohta.

Loomkatsetes ilmses 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 ng/ml) või väga väike (<4 ng/ml) ning neil lastel ei täheldatud ravimi toime ilminguid. Tõenäoliselt ei avalda ravim kahjulikku toimet imikule, mistõttu võib kaaluda ravi ajal rinnaga toitmist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kliiniline kogemus on näidanud, et paroksetiin ei vähenda kognitiivset või psühhomotoorset funktsiooni. Nagu kõigi psühhoaktiivsete ravimite korral, tuleb patsienti hoiate ravimi võimalikust toimest autojuhtimise või masinate käsitsemise 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. Esinemissagedused on esitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel), sealhulgas üksikjuhud.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: ebatavaline veritsus, peamiselt naha ja limaskestade veritsus (enamasti verevalum).
Väga harv: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: rasked ja potentsiaalselt letaalsed allergilised reaktsioonid (kaasa arvatud anafülaktoised reaktsioonid ja angioödem).

Endokriinsüsteemi häired

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: kolesterooli sisalduse tõus, söögiisu langus.

Aeg-ajalt: diabeetikutel on teatatud muutustest glükeemilises kontrollis (vt lõik 4.4).

Harv: hüponatreemia.

Hüponatreemias on teatatud peamiselt eakatel patsientidel ja selle põhjuseks on mõnikord antidiureetilise hormooni puuduliku sekretsiooni sündroom (SIADH).

Psühhiaatrilised häired

Sage: unisus, unetus, agiteeritus, tavapäratud unenäod (sh õudusunenäod).

Aeg-ajalt: segasus, hallutsinatsioonid.

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

Sagedus teadmata: suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine.

Paroksetiini ravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (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 (RLS).

Väga harv: serotoniini sündroom (sümptomite hulka võivad kuuluda erutus, segasus, higistamine, hallutsinatsioonid, hüperrefleksia, müokloonus, külmavärinad, tahhükardia ja treemor).

Teateid ekstrapüramidaalsümptomite kohta, kaasa arvatud orofastsiaalne düstoonia, on saadud mõnikord patsientidelt, kellel esinesid liikumishäired või kes kasutasid neuroleptikume.

Silma kahjustused

Sage: nägemise hägustumine.

Harv: 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 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 tõus.

Väga harv: maksahäired (nt hepatiit, mis on mõnikord seotud ikteruse ja/või maksapuudulikkusega).

Kirjeldatud on maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Turuletulekujärgselt on samuti väga harva

kirjeldatud maksahaiguste esinemist (nt 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 (sh multiformne erüteem, 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.

Väga harv: priapism

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv: artralgia, müalgia.

Peamiselt üle 50-aastastel patsientidel läbiviidud epidemioloogilistes uuringutes ilmnes SSRI-sid ja tritsüklilisi antidepressante saavatel patsientidel luumurdude suurenemise risk. Mehhanism, mis seda riski suurendab, on teadmata.

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

Ravi lõpetamisel tekivad sageli ärajätunähud, eriti kui ravi lõpetatakse järsku. Kirjeldatud on pearinglust, tundlikkushäireid (sh paresteesia, elektrilöögi tunne ja tinnitus), 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 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 lõigud 4.2 ning 4.4).

Lapsed

Täheldati järgmiste kõrvaltoimete teket.

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 ja alla 12-aastastel lastel.

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

Pärast paroksetiinravi lõpetamist/annuse vähendamise perioodil ilmnenud kõrvaltoimed on: emotsionaalne labiilsus (sh nutt, meeleolu kõikumine, enesevigastamine, suitsiidimõtted ja -katse), närvilisus, pearinglus, iiveldus ja kõhuvalu (vt lõik 4.4). Täpsema teabe saamiseks pediaatriliste kliiniliste uuringute kohta vt 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 ja nähud

Olemasolevad andmed paroksetiini üleannustamise kohta näitavad laiu ohutuspiire. Paroksetiini üleannustamisel on lisaks kõrvaltoimete lõigus (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.

Ravi on sümptomaatiline ja toetav nagu iga teise antidepressandi üleannuse korral. Võimalusel kaaluda 20...30 g aktiivsöe manustamist mõni tund pärast üledoosi võtmist, et vähendada paroksetiini imendumist. Näidustatud on toetav ravi ning patsiendi elutähtsate funktsioonide jälgimine. 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 selektiivne 5-hüdroksütrüptamiin (5-HT, serotoniini) tagasihaarde inhibiitor, mida kasutatakse obsessiiv-kompulsiivse häire, sotsiaalärevushäire/sotsiaalfoobia, generaliseerunud ärevushäire, posttraumaatilise stressihäire ja paanikahäire korral, sest tema toime on seotud serotoniini spetsiifilise tagasihaardega aju neuronites. Paroksetiin ei sarnane keemiliselt tritsüklilistele, tetratsüklilistele ja teistele antidepressantidele. Paroksetiin on m-koliinergiliste retseptorite suhtes nõrga afiinsusega. Loomuuringud 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 postsünaptilistes retseptoritesse *in vitro* kinnitab *in vivo* uuringutes täheldatud KNS pärssivate ja hüpoteensivsete 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. Loomuuringud 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.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanute suitsidaalsuse analüüs

Psühhiaatriliste häiretega täiskasvanutel läbiviidud paroksetiin-spetsiifiline platseebokontrolliga 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 enesetapukatset. Siiski toimus enamik nendest paroksetiinravil 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 näidatud 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.

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: suurenenud suitsidaalne käitumine (sh suitsiidimõtted 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).

Viies paralleelgrupiga uuringus kestusega kaheksa nädalat kuni kaheksa kuud tekkis paroksetiinravi saanud patsientidel valdavalt naha ja limaskestade veritsusega seotud kõrvaltoimeid sagedusega 1,74%, sama näitaja oli platseeborühmas 0,74%.

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 kontsentratsioonile mitteproportsionaalne 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 toimeaine kiire või kontrollitud vabanemisega ravimvormide kasutamisel 7...14 ööpäeva jooksul, tõenäoliselt ei muutu ravimi farmakokineetika pikaajalisel kasutamisel.

Jaotumine

Paroksetiini jaotub ulatuslikult kudedes ja farmakokineetilised arvutused näitavad, et plasmas leidub ainult 1% paroksetiini. Terapeutiliste kontsentratsioonide korral on ligikaudu 95% paroksetiini seotud plasmavalkudega. Puudub seos paroksetiini plasmakontsentratsioonide ja kliinilise toime (kõrvaltoimed ja toime efektiivsus) vahel. Paroksetiini eritub inimese rinnapiima väikeses koguses ja loomkatsetes läbib paroksetiini platsentaarbarjääri vähesel määral.

Biotransformatsioon

Paroksetiini metabolismi - oksüdatsiooni, metüleerumise käigus tekivad polaarsed ja konjugeeritud metaboliidid, mis kergesti erituvad. Arvestades, et neil puudub farmakoloogiline toime, ei mõjuta nad ka tõenäoliselt paroksetiini ravitoimet.

Metabolism ei mõjuta paroksetiini selektiivsust serotoniini neuronaaalsele ülekandele.

Eritumine

Alla 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul, ligikaudu 64% metaboliitidena. 36% manustatud annusest eritub roojaga, tõenäoliselt sapi kaudu. Muutumatu on roojas alla 1% manustatud ravimi hulgast. Enamus paroksetiini 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 6 korda suurem terapeutilisest annusest.

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

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

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega on näidanud, et paroksetiini mõjutab isas- ja emasloomade viljakust, vähendades fertiilsusindeksit ja tiinuste määra. Rottidel täheldati poegade suurenenud suremust ja hilinevat luustumist. Viimased toimed on tõenäoliselt seotud ema mürgistusega ning neid ei loeta otseseks toimeks lootele/vastsündinule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiained

Tableti sisu:

Magneesiumstearaat
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Mannitool
Mikrokristalne tselluloos

Tableti kate:

Metakrüülhappe metüülmetakrülaatkopolümeer (Eudragit E100)
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E 171)
Talk
Sojaletsitiin (E 322)
Ksantaankummi (E 415)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blister: hoida blister välispakendis.
Polüpropüleen(PP)konteiner: hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterriba, valmistatud läbisurutavast alumiiniumfooliumist, paksus 20 mikronit, üks külg läikiv, kõva, sile, tuhm külg lakitud, läikiv külg kuumlakitud, sobib kinnitamiseks PVC (polüvinüülkloriidi) külge.

Blisterpakend sisaldab 20, 30, 60, 100 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga blisterriba sisaldab 10 tabletti.

Valge silindriline konteiner valge ümmarguse LDPE-st (madala tihedusega polüetüleen) korgiga, milles on niiskust imav aine (silikageel). Pakendi suurused: 20, 30, 60, 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Nordic A/S
Ørnegårdsvej 16
2820 Gentofte

Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

491405

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.09.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.02.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2015