

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arketis 10 mg, 10 mg tabletid
Arketis 20 mg, 20 mg tabletid
Arketis 30 mg, 30 mg tabletid
Arketis 40 mg, 40 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Arketis 10 mg: Üks tablett sisaldab 10 mg paroksetiini (veevaba paroksetiinvesinkloriidina)
Arketis 20 mg: Üks tablett sisaldab 20 mg paroksetiini (veevaba paroksetiinvesinkloriidina)
Arketis 30 mg: Üks tablett sisaldab 30 mg paroksetiini (veevaba paroksetiinvesinkloriidina)
Arketis 40 mg: Üks tablett sisaldab 40 mg paroksetiini (veevaba paroksetiinvesinkloriidina)
INN. *Paroxetinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Arketis 10 mg: kaksikkumerad valkjad ümmargused tabletid kirjega 10 ühel poolel.

Arketis 20 mg: lamedad, kaldservadega valkjad tabletid, sisse pressitud kirjega 20 ühel poolel ja poolitusjoonega teisel poolel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Arketis 30 mg: lamedad, kaldservadega valkjad poolitusjoonega tabletid. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Arketis 40 mg: kapslikujulised valkjad poolitusjoonega tabletid. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

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

Soovitavalt manustatakse paroksetiini üks kord ööpäevas hommikuti koos toiduga.

Tablett tuleb alla neelata tervelt, mitte närida.

Suukaudseks manustamiseks.

Depressioon

Soovitav ööpäevane annus on 20 mg. Üldiselt ilmneb paranemine pärast ühe nädala möödumist, kuid võib ilmneda ka alates teisest ravinädalast.

Nagu kõigi antidepressantide kasutamisel, tuleb annus täpsustada ja vajadusel kohandada vastavalt kliinilisele vajadusele 3...4 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

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 ilmnenud, 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

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 võimaliku 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/sotsiaalsooobia

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 ärajätusümptomid

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 talumatud sümptomid, võib kaaluda eelnevalt kasutatud annuse uuesti kasutusele võtmist. Seejärel võib arst jätkata annuse vähendamist, kuid väiksemate osade kaupa.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel võib paroksetiini plasmakontsentratsioon suurenedada, kuid kontsentratsioonivahemik kattub nooremate patsientide omaga. Annustamist tuleb alustada täiskasvanu algannusega. Annuse suurendamine võib mõne patsiendi puhul olla näidustatud, kuid maksimaalne annus ei tohi ületada 40 mg ööpäevas.

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

Paroksetiini ei ole näidustatud laste ja noorukite raviks, sest kliinilistes uuringutes paroksetiini esines rohkem suitsiidikäitumist ja vaenulikkust. Lisaks ei ole nendes kliinilistes uuringutes küllaldaselt efektiivsust näidatud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Alla 7-aastased lapsed

Paroksetiini kasutamist alla 7-aastaste laste ravis ei ole uuritud. Paroksetiini ei tohi neil kasutada, kuna ravimi kasutamise ohutust ja efektiivsust ei ole selles patsientide grupis tõestatud.

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 paroksetiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Paroksetiini ei tohi kasutada kombinatsioonis monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega.

Erandlikel asjaoludel võib kombineerida paroksetiini linesoliidiga (antibiootikum, mis on pöörduva toimega mitteselektiivne MAO), kui on tagatud abivahendid serotoniini sündroomi sümptomite põhjalikuks jälgimiseks ja vererõhu jälgimiseks (vt lõik 4.5).

Paroksetiini ravi 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 paroksetiini ravi lõpetamisest.

Paroksetiini ei tohi kasutada koos tioridasiiniga, kuna sarnaselt teiste CYP450 2D6 pärssivate ravimitega võib paroksetiini põhjustada tioridasiini plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 4.5). Tioridasiini monoterapia 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

Paroksetiini ravi 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 ja noorukid (<18-aastased)

Paroksetiini ei ole näidustatud alla 18-aastaste laste ja noorukite raviks. Kliinilistes uuringutes täheldati antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel sagedamini suitsidaalset käitumist (suitsiidikäitumised 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 kognitiiv-käitumuslikku arengut.

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtetega, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga. See risk püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmned

esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemisilmingute tekkimiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurenedä.

Suitsiidiga 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 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 annuste muutuste järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida terviseseisundit 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/psühhomoorne rahutus

Paroksetiini kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab sisemine rahutus ja psühhomotoorne agitatsioon, näiteks suutmatus rahulikult istuda või seista, mis tavaliselt seondub subjektiivse distressiga. 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 patsiendil algab maniakaalne faas, tuleb paroksetiini kasutamine lõpetada.

Maksa-/neerukahjustus

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

Suhkurtõbi

Diabeedihaigetel võib ravi SSRI-dega muuta vere glükeemilist kontrolli. Vajalikuks võib osutada insuliini ja/või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuse korrigeerimine.

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 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 suurenedada. 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 ravimid, COX-2 inhibiitorid) ning samuti patsientidel, kellel on anamneesis verejookse või seisundeid, millega kaasneb eelsoodumus verejooksu tekkeks.

Koostoime tamoksifeeniga

Paroksetiin, tugev CYP2D6 inhibiitor, võib vähendada endoksifeeni, tamoksifeeni ühe kõige olulisema aktiivse metaboliidi, kontsentratsiooni. Seetõttu tuleks mil iganes võimalik, tamoksifeeni ravi ajal paroksetiini manustamist vältida (vt lõik 4.5).

Paroksetiinravi lõpetamisel ilmnevad ärajätusümptomid

Ravi lõpetamisel tekivad sageli ärajätunähud, eriti kui ravi lõpetatakse järsku (vt lõik 4.8 Kõrvaltoimed). 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 tinnitus), unehäireid (sh hirmunenäod), 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 lõpetamist, 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 soovitatakse ravi lõpetada annust järk-järgult vähendades mitme nädala või kuu jooksul, vastavalt patsiendi vajadusele (vt lõik 4.2 - Paroksetiinravi lõpetamisel ilmnevad sümptomid).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Serotoniinergilised ravimid

Nagu ka teiste SSRI-de puhul, võib samaaegsel serotoniinergiliste ravimite kasutamisel suurenedada 5-HT-ga seotud toimete esinemissagedus (serotoniini sündroom: vt lõik 4.4). Kui serotoniinergilisi ravimeid (nagu näiteks L-trüptofaan, triptaanid, tramadool, linesoliid, metüülioniinkloriid

(metüleensinine), 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 väikese 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.

Paroksetiinravi alustamisel ei ole annuse muutmise vajalik, kui seda manustatakse koos ravimit metaboliseerivate ensüümide indutseerijatega (nt karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal, fenütoiin) või koos fosamprenaviir/ritonaviiriga. Kui alustatakse või lõpetatakse ravi ensüüme indutseeriva ravimiga, tuleb vajadusel paroksetiini annust korrigeerida sõltuvalt kliinilisest toimest (talutavusest ja efektiivsusest).

Fosamprenaviir/ritonaviir

700/100 mg fosamprenaviiri/ritonaviiri manustamine kaks korda ööpäevas 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 põhjastanud 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 metoprolool. Paroksetiini ei soovitata manustada koos südamepuudulikkuse raviks kasutatava metoprolooliga viimase kitsa terapeutilise indeksi tõttu antud näidustuse puhul.

Kirjanduse andmed näitavad, et CYP2D6 inhibiitorite ja tamoksifeeni vaheliste farmakokineetiliste koostoimete tulemusel väheneb tamoksifeeni ühe aktiivsema metaboliidi, endoksifeeni, plasmasisaldus 65...75%. Mõnedes uuringutes on näidatud tamoksifeeni toime vähenemist koosmanustamisel mõnede SSRI-rühma antidepressantidega. Kuna tamoksifeeni toime vähenemist välistada ei ole võimalik, tuleks igal võimalusel tugevatoimeliste CYP2D6 inhibiitoritega (sh paroksetiin) kooskasutamist hoiduda (vt lõik 4.4).

Alkohol

Sarnaselt teiste psühhotroopsete ravimitega on soovitatav paroksetiinravi 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 verejooksu oht. 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 verejooksu oht (vt lõik 4.4).

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kes kasutavad SSRI-sid 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 aelsoodumus verejooksu tekkeks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et paroksetiin võib mõjutada sperma kvaliteeti (vt lõik 5.3). Inimmaterjaliga saadud *in vitro* andmed näitavad mõningast toimet sperma kvaliteedile, kuigi juhupõhistes raportites mõnede SSRI-de (sh paroksetiin) kohta on näidatud, et mõju sperma kvaliteedile on pöörduv. Mõju inimese fertiilsusele ei ole seni täheldatud.

Rasedus

Mõned epidemioloogilised uuringud on näidanud kaasasündinud väärarengute, peamiselt kardiovaskulaarsete (nt vatsakeste ja ka kodade vaheseina defektid) riski suurenemist seoses paroksetiini kasutamisega raseduse esimese trimestri ajal. Toimemehhanism ei ole teada. Andmetele tuginedes võib oletada, et risk saada südameveresoonekahjustusega vastsündinu pärast seda, kui ema on raseduse ajal paroksetiin 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).

Vastsündinut tuleb jälgida, kui ema on kasutanud paroksetiini raseduse lõpuosas, eriti kolmandal trimestril.

Kui ema kasutab paroksetiini raseduse lõpuosas, võivad vastsündinul ilmned järgmised sümptomid: respiratoorne distress, tsüanoos, apnoe, krampid, temperatuuri kõikumine, imemisraskused, oksendamine, hüpoglükeemia, lihastoonuse tõus, lihastoonuse langus, hüperrefleksia, treemor, närvilisus, ärrituvus, letargia, püsiv nutt, unisus ja unehäired. Nende sümptomite näol võib tegemist olla nii serotoniinergiliste toimete 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 suurendada püsiva pulmonaalse hüpertensiooni riski vastsündinutel (*persistent pulmonary*

hypertension in the newborn, PPHN). Täheldatud risk oli ligikaudu 5 juhtumit 1000 raseduse kohta. Tavapopulatsioonis esineb 1 kuni 2 pulmonaalse hüpertensiooni juhtumit 1000 raseduse kohta.

Loomkatsetes ilmnis 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 nendel lastel ei täheldatud ravimi toime ilminguid. Kuna ravim kahjulikku toimet imikule eeldatavasti ei avalda, 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 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 ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),

harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$),

väga harv ($< 1/10000$),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: veritsus, peamiselt naha ja limaskestade veritsus (enamasti ekhümoos).

Väga harv: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: allergilised reaktsioonid (kaasa arvatud urtikaaria ja angioödeem).

Endokriinsüsteemi häired

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: kolesteroolitaseme tõus, söögiisu langus.

Harv: hüponatreemia.

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

Psühhiaatrilised häired

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

Aeg-ajalt: segasus, hallutsinatsioonid

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

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

Sage: pearinglus, treemor, peavalu, kontsentreerumishäired.

Aeg-ajalt: ekstrapüramidaalhäired.

Harv: krambid, rahutute jalgade sündroom (RJS).

Väga harv: serotoniini sündroom (sümptomite hulka võivad kuuluda agiteeritus, 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.

Aeg-ajalt: müdriaas (vt lõik 4.4).

Väga harv: äge glaukoom.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Teadmata: tinnitus.

Südamehäired

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.

Aeg-ajalt: seedetrakti verejooks.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Väga harv: maksahäired (nt hepatiit, mis on mõnikord seotud ikteruse 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 (sh *erythema multiforme*, Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs), 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.

Klassiefekt

Epidemioloogilised uuringud, mis on läbi viidud peamiselt 50-aastastel ja vanematel patsientidel, on näidanud luumurdude tekke suurenenud riski SSRI-sid ja TCA-sid kasutavatel 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: peeringlus, 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 peeringlust, 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 paroksetiini ravi ei ole enam vajalik, tuleb see lõpetada annust järk-järgult vähendades (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Pediaatrilistes kliinilistes uuringutes esinenud 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, peeringlus, iiveldus ja kõhuvalu (vt lõik 4.4).

Laste kliiniliste uuringute kohta vt lisainfot lõik 5.1.

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.

Raviks rakendatakse samu üldiseid meetmeid nagu iga teise antidepressandi üleannuse korral. Mõned tunnid pärast üleannustamist võib kaaluda 20...30 g aktiivsöe manustamist paroksetiini imendumise vähendamiseks. Tuleb jälgida patsiendi elutähtsaid funktsioone ja rakendada toetavat ravi. Patsienti tuleb ravida vastavalt kliinilisele seisundile.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Paroksetiin on tugev valikuline 5-hüdroksütrüptamiin (5-HT, serotoniin) tagasihaarde inhibiitor, mille antidepressiivne mehhanism ja efektiivsus obsessiiv-kompulsiiivse häire, sotsiaälärevushäire/sotsiaalfoobia, 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. 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 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.

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.

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 paroksetiinraviga 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 ja generaliseerunud ärevushäire ning 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 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).

Viie paralleelgrupiga läbi viidud uuringus ravi kestvusega 8 nädalat kuni 8 kuud, täheldati veritsustega seotud kõrvaltoimeid, peamiselt naha ja limaskestade veritsusi, paroksetiini grupis 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 toimeaine kiire või kontrollitud vabanemisega ravimvormide kasutamisel 7...14 ööpäeva jooksul, tõenäoliselt ei muutu ravimi farmakokineetika pikaajalisel kasutamisel.

Jaotumine

Paroksetiin jaotub ulatuslikult kudedes ja 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.

Metabolism

Paroksetiini metabolismi (oksüdatsioon, metüleerumine) 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 neuronaalsele 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 hulga. 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 6 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 uuringutest rottidega on ilmnunud paroksetiini mõju isas- ja emasloomade viljakusele, mis väljendus vähenenud fertiilsusindeksis ja tiinestumiste arvus. Rottidel täheldati poegade suurenenud suremust ja hilinenud luustumist. Viimased toimed on tõenäoliselt seotud ema mürgistusega ning neid ei loeta otseseks toimeks lootele/vastsündinule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiained

Mikrokristalne tselluloos (E460)

Kaltsiumvesinikfosfaat dihidraat (E341)

Kroskarmelloosnaatrium (E468)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Magneesiumstearaat (E470b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriid foolium-alumiinium foolium blisterpakendid, milles 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 180, või 500 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.
p.o box 51409, Limassol
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Arketis 10 mg: 530706

Arketis 20 mg: 530606

Arketis 30 mg: 530806

Arketis 40 mg: 530506

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.03.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2012