

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Paroksetin Teva 20 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg paroksetina (v obliki paroksetinijevega klorida hemihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do skoraj bela, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta, z zarezo na eni strani tablete ter vtisnjeno številko „2“ na eni strani razdelilne zareze in „0“ na drugi strani zareze. Druga stran tablete ima tudi zarezo in vtisnjen napis „P“ na eni strani zareze in „X“ na drugi strani zareze. Tableta se lahko deli na dve enaki polovici.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje

- velike depresivne epizode,
- obsesivno kompulzivne motnje,
- panične motnje z agorafobijo ali brez nje,
- socialne anksiozne motnje oz. socialne fobije,
- generalizirane anksiozne motnje,
- posttravmatske stresne motnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporoča se jemanje paroksetina enkrat dnevno, in sicer zjutraj skupaj s hrano.

Tableto je treba pogoltniti in ne žvečiti.

Huda depresivna epizoda

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Na splošno se začne bolnikom stanje izboljševati že po enem tednu, vendar pa je izboljšanje lahko vidno šele po drugem tednu zdravljenja.

V 3 do 4 tednih po začetku zdravljenja je, kot pri vseh antidepresivih, treba odmerjanje oceniti in ga po potrebi prilagoditi, pozneje pa mora biti odmerjanje skladno s presojo kliničnega stanja. Pri nekaterih bolnikih, ki se nezadostno odzivajo na zdravljenje z 20 mg odmerkom, se lahko skladno z bolnikovim odzivom odmerek postopoma povečuje za 10 mg, vendar samo do največjega odmerka 50 mg na dan.

Bolniki z depresijo se morajo zdraviti dovolj dolgo, vsaj 6 mesecev, da simptomi zanesljivo izginejo.

Obsesivno kompulzivna motnja

Priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Bolniki morajo zdravljenje začeti z odmerkom 20 mg dnevno, potem pa se lahko odmerek postopoma povečuje, v korakih po 10 mg, do priporočenega odmerka. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ni zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi, če se odmerek postopoma povečuje do največjega odmerka 60 mg dnevno.

Bolniki z obsesivno kompulzivno motnjo se morajo zdraviti dovolj dolgo, da simptomi zanesljivo izginejo. To je lahko nekaj mesecev ali celo dlje (glejte poglavje 5.1).

Panična motnja

Priporočeni odmerek je 40 mg dnevno. Bolniki morajo zdravljenje začeti z odmerkom 10 mg dnevno, potem pa se odmerek skladno z bolnikovim odzivom postopno povečuje za 10 mg do priporočenega odmerka. Majhen začetni odmerek se priporoča zato, da bi omejili možno poslabšanje panične simptomatologije, za katero je znano, da se pojavi v zgodnjem obdobju zdravljenja te motnje. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ni zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi, če se odmerek postopoma povečuje do največjega odmerka 60 mg dnevno.

Bolniki s panično motnjo se morajo zdraviti dovolj dolgo, da simptomi zanesljivo izginejo. To je lahko nekaj mesecev ali celo dlje (glejte poglavje 5.1).

Socialna anksiozna motnja/socialna fobija

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ni zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi, če se odmerek postopoma, v korakih po 10 mg, povečuje do največjega odmerka 50 mg dnevno.

Dolgotrajno zdravljenje je treba redno vrednotiti (glejte poglavje 5.1).

Generalizirana anksiozna motnja

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ni zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi, če se odmerek postopoma, v korakih po 10 mg, povečuje do največjega odmerka 50 mg dnevno. Dolgotrajno zdravljenje je treba redno vrednotiti (glejte poglavje 5.1).

Posttravmatska stresna motnja

Priporočeni odmerek je 20 mg dnevno. Če po nekaj tednih zdravljenja s priporočenim odmerkom ni zadostnega odziva, lahko nekaterim bolnikom koristi, če se odmerek postopoma, v korakih po 10 mg, povečuje do največjega odmerka 50 mg dnevno. Dolgotrajno zdravljenje je treba redno vrednotiti (glejte poglavje 5.1).

Splošne informacije

Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja s paroksetinom

Nenadno prenehanje zdravljenja se odsvetuje (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V kliničnih preskušanjih so v fazi ukinjanja zdravila uporabili režim zmanjševanja dnevnega odmerka po 10 mg v tedenskih razmakih. Če se po zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o nadaljevanju zdravljenja s prejšnjim predpisanim odmerkom. Zdravnik lahko nato nadaljuje zmanjševanje odmerka, vendar bolj postopoma.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših osebah so koncentracije paroksetina v plazmi povišane, vendar obseg koncentracij ustreza tistemu, ki so ga opazili pri mlajših. Odmerjanje je treba začeti z začetnim odmerkom za odrasle. Nekaterim bolnikom lahko koristi povečanje odmerka, vendar pa največji odmerek ne sme preseči 40 mg dnevno.

Otroci in mladostniki (od 7 do 17 let)

Paroksetin se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, saj so z nadzorovanimi kliničnimi preskušnji ugotovili, da je paroksetin povezan z večjim tveganjem za samomorilno vedenje in sovražnost. Poleg tega v teh preskušanjih ni bila zadostno dokazana učinkovitost zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Otroci, mlajši od 7 let

Uporabe paroksetina pri otrocih, mlajših od 7 let, niso raziskali. Dokler ne bosta ugotovljeni varnost in učinkovitost, se paroksetin v tej starostni skupini ne sme uporabljati.

Okvara ledvic ali jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina, manjši od 30 ml/min) ali okvaro jeter so zasledili povišano koncentracijo paroksetina v plazmi. Odmerjanje je zato treba omejiti na spodnjo mejo priporočenih odmerkov.

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost za paroksetin ali katerokoli pomožno snov.

Paroksetin je kontraindiciran v kombinaciji z zaviralci monoamin-oksidad (MAO). V izjemnih primerih se lahko v kombinaciji s paroksetinom uporablja linezolid (antibiotik, ki je reverzibilen, neselektiven zaviralec MAO), pod pogojem, da obstajajo možnosti za natančno nadzorovanje simptomov serotoninskega sindroma in spremljanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.5). Zdravljenje s paroksetinom se lahko uvede:

- dva tedna po ukinitvi ireverzibilnega zaviralca monoamin-oksidad ali
- vsaj 24 ur po ukinitvi reverzibilnega zaviralca monoamin-oksidad (npr. moklobemida ali linezolida).

Med ukinitvijo paroksetina in začetkom zdravljenja s katerimkoli zaviralcem monoamin-oksidad mora miniti vsaj en teden.

Paroksetin se ne sme uporabljati v kombinaciji s tioridazinom, saj lahko, podobno kot druga zdravila, ki zavirajo jetrni encim CYP450 2D6, tudi paroksetin poviša vrednosti tioridazina v plazmi (glejte poglavje 4.5). Uporaba samega tioridazina lahko povzroči podaljšanje intervala QTc s pridruženno resno ventrikularno aritmijo, kot je torsade de pointes, in nenadno smrt.

Paroksetin se ne sme uporabljati v kombinaciji s pimozidom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje s paroksetinom je treba uvesti previdno, dva tedna po zaključku zdravljenja z ireverzibilnim zaviralcem monoamin-oksidad ali 24 ur po zaključku zdravljenja z reverzibilnim zaviralcem monoamin-oksidad. Odmerjanje paroksetina je treba povečevati postopoma, dokler se ne pokaže optimalni odziv (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Paroksetin se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. V kliničnih preskušanjih so pri otrocih in mladostnikih, ki so se zdravili z antidepresivi, pogosteje opažali s samomorom povezano vedenje (poskus samomora in razmišljanje o samomoru) in sovražnost (večinoma nasilnost, nasprotovalno vedenje in jezo) v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Če se glede na klinične potrebe zdravnik kljub temu odloči za zdravljenje, mora natančno spremljati bolnika, če bi se morda pri njem pojavili simptomi, povezani s samomorilnostjo. Poleg tega primanjkuje podatkov o varnosti dolgotrajne uporabe pri otrocih in mladostnikih v smislu rasti, dozorevanja ter kognitivnega in vedenjskega razvoja.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje paroksetin. Poleg tega pa se ta stanja lahko pojavijo sočasno s hudo depresivno motnjo. Med zdravljenjem bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami je torej treba izvajati enake previdnostne ukrepe kot med zdravljenjem bolnikov s hudo depresivno motnjo.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba (glejte tudi poglavje 5.1).

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je potrebno opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Akatizija/psihomotorični nemir

Uporaba paroksetina je povezana s pojavom akatizije, za katero so značilni notranji občutek nemira in psihomotorična agitacija, kot je nezmožnost mirnega sedenja ali stanja, običajno v povezavi s subjektivno stisko. Akatizija se najpogosteje pojavi v

prvih nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki imajo te simptome, bi lahko bilo povečanje odmerka škodljivo.

Serotoninski sindrom/maligni nevroleptični sindrom

V povezavi z zdravljenjem s paroksetinom se lahko v redkih primerih, še posebej v primeru sočasnega zdravljenja z drugimi serotoninergičnimi in/ali nevroleptičnimi zdravili, pojavijo serotoninski sindrom ali dogodki, podobni malignemu nevroleptičnemu sindromu. Sindroma lahko vodita v potencialno smrtno nevarna stanja. Če se pojavijo takšni dogodki (zanje je značilna skupina simptomov, kot so hipertermija, rigidnost, mioklonus, nestabilno delovanje avtonomnega živčevja z mogočim hitrim spreminjanjem življenjskih znakov, spremembe duševnega stanja vključno z zmedenostjo, razdražljivostjo, ekstremno agitacijo, ki napreduje v delirij in komo), je treba zdravljenje s paroksetinom ukiniti in uvesti podporno simptomatsko zdravljenje. Zaradi tveganja za serotoninergični sindrom se paroksetin ne sme uporabljati v kombinaciji s prekursorji serotonina (kot sta L-triptofan in oksitriptan) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Manija

Pri bolnikih z manijo v anamnezi je treba, tako kot vse antidepresive, tudi paroksetin uporabljati previdno. Paroksetin je treba ukiniti pri vsakem bolniku, ki prehaja v manično fazo.

Zlomi kosti

Epidemiološke raziskave so pokazale povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki so prejeli nekatere antidepresive, vključno z zaviralci ponovnega prevzema serotonina, kakršen je paroksetin. Tveganje se pojavi med zdravljenjem in je največje prve mesece zdravljenja.

Okvara ledvic ali jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in pri bolnikih z okvaro jeter se priporoča previdnost (glejte poglavje 4.2).

Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo se lahko med zdravljenjem s selektivnim zaviralcem prevzema serotonina spremeni nadzor sladkorja v krvi. Morda bo treba prilagoditi odmerek insulina in/ali peroralnih antidiabetikov.

Epilepsija

Kakor druge antidepresive je treba pri bolnikih z epilepsijo tudi paroksetin uporabljati previdno.

Epileptični napadi

Celotna pojavnost epileptičnih napadov je pri bolnikih, ki se zdravijo s paroksetinom, manjša od 0,1 %. Če se pri bolniku pojavijo epileptični napadi, je treba zdravljenje s tem zdravilom paroksetinom ukiniti.

Elektrokonvulzivna terapija

O sočasni uporabi paroksetina in elektrokonvulzivne terapije je na voljo malo kliničnih izkušenj.

Glavkom

Kot drugi selektivni zaviralci prevzema serotonina lahko tudi paroksetin povzroči midriazo, zato se mora previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo glavkom z zaprtim zakotjem ali glavkom v anamnezi.

Bolezni srca

Pri bolnikih z boleznimi srca je treba upoštevati običajne previdnostne ukrepe.

Hiponatriemija

O hiponatriemiji so poročali redko in predvsem pri starejših osebah. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za hiponatriemijo, na primer zaradi sočasnega zdravljenja ali ciroze. Hiponatriemija večinoma izgine po prenehanju zdravljenja s paroksetinom.

Krvavitve

Pri uporabi selektivnih zaviralcev prevzema serotonina so poročali o kožnih krvavitvah, kot so ekhimoze in purpura. Poročali so tudi o drugih krvavitvah, na primer krvavitvah v prebavilih. Pri starejših bolnikih je tveganje lahko večje.

Previdnost se priporoča pri bolnikih, ki sočasno s selektivnimi zaviralci prevzema serotonina jemljejo peroralne antikoagulanse, zdravila, za katera je znano, da vplivajo na funkcijo trombocitov, ali druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (npr. atipični antipsihotiki, kot je klopazipin, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci ciklooksigenaze tipa 2), in pri bolnikih, ki imajo motnje hemostaze ali bolezni, ki so lahko dejavnik tveganja za krvavitve v anamnezi.

Interakcija s tamoksifenom

Paroksetin lahko zmanjša učinkovitost tamoksifena (glejte poglavje 4.5). Priporoča se, da zdravnik razmisli o uporabi alternativnega antidepresiva z minimalnim vplivom na aktivnost CYP2D6.

Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja s paroksetinom

Po prenehanju zdravljenja se pogosto pojavijo odtegnitveni simptomi, še posebej, če se zdravljenje prekine nenadno (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so ugotovili neželene učinke ob prenehanju zdravljenja pri 30 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin, v primerjavi z 20 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pojavnost odtegnitvenih simptomov ni enaka, kot če učinkovina povzroča navajenost oziroma odvisnost.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je lahko odvisno od več dejavnikov, vključno s trajanjem zdravljenja, odmerkom zdravila in hitrostjo zmanjševanja odmerka.

Poročali so o omotici, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijami, občutki, podobnimi električnim šokom, in tinitusom), motnjah spanja (vključno z intenzivnim sanjami), agitaciji ali anksioznosti, navzei, tremorju, zmedenosti, znojenju, glavobolu, driski, palpacijah, čustveni labilnosti, razdražljivosti in motnjah vida. V glavnem so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa so lahko zelo intenzivni. Ponavadi se pojavijo v prvih nekaj dneh po prenehanju zdravljenja, zelo redko pa so poročali o takih simptomih tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek.

Večinoma ti simptomi minejo sami od sebe in ponavadi izginejo v dveh tednih, vendar lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dalj časa (dva do tri mesece ali več). Zato se ob opuščanju zdravljenja priporoča postopno zmanjševanje odmerka paroksetina v obdobju več tednov ali mesecev, odvisno od bolnikovih potreb (glejte »Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja s paroksetinom« v poglavju 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Serotoninergična zdravila

Kot velja za druge selektivne zaviralce prevzema serotonina, se lahko med sočasno uporabo s serotoninergičnimi zdravili pojavijo učinki, povezani s 5-HT (serotoninski sindrom, glejte poglavje 4.4).

Med uporabo serotoninergičnih zdravil (npr. L-triptofana, triptanov, tramadola, linezolida, selektivnih zaviralcev prevzema serotonina, litija in pripravkov šentjanževke (*Hypericum perforatum*)) v kombinaciji s paroksetinom sta potrebna previdnost in natančnejše klinično spremljanje.

Previdnost se priporoča tudi pri uporabi fentanila za splošno anestezijo ali lajšanju kronične bolečine.

Sočasna uporaba paroksetina in zaviralcev MAO je kontraindicirana zaradi tveganja za serotoninski sindrom (glejte poglavje 4.3).

Pimozid

V študiji s posamičnim majhnim (2 mg) odmerkom pimozida, uporabljenim sočasno s 60 mg paroksetina, so ugotovili povišane koncentracije pimozida (v povprečju za 2,5-krat). To je mogoče razložiti z znanim zaviralnim delovanjem paroksetina na encim CYP2D6. Zaradi ozkega terapevtskega indeksa pimozida in njegove znane zmožnosti, da podaljša interval QT, je sočasna uporaba pimozida in paroksetina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Encimi, ki presnavljajo zdravilo

Indukcija oziroma inhibicija encimov, ki zdravilo presnavljajo, lahko vplivata na presnovo in farmakokinetične lastnosti paroksetina. Pri sočasni uporabi paroksetina in znanega zaviralca encima, ki presnavlja zdravilo, je treba razmisliti o uporabi odmerkov na spodnji meji odmernega intervala. Ocenjuje se, da pri sočasni uporabi znanih induktorjev encima, ki presnavlja zdravilo (npr. karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala ali fenitoina), ali fosamprenavirja/ritonavirja, ni treba prilagoditi začetnega odmerka. Pri vsakem prilagajanju odmerka paroksetina (po uvedbi ali po ukinitvi induktorja encima) je treba upoštevati klinično učinkovitost (prenosljivost in učinkovitost).

Fosamprenavir / ritonavir

Pri zdravih prostovoljcih, ki so 10 dni sočasno prejeli fosamprenavir/ritonavir v odmerku 700/100 mg dvakrat dnevno in paroksetin v odmerku 20 mg enkrat dnevno, so se vrednosti paroksetina v plazmi pomembno znižale (za približno 55 %). Med sočasno uporabo paroksetina so bile vrednosti fosamprenavirja/ritonavirja v plazmi podobne referenčnim vrednostim v drugih študijah, kar kaže, da paroksetin nima pomembnega vpliva na presnovo fosamprenavirja/ritonavirja. Podatki o učinkih

dolgotrajne (več kot 10-dnevne) sočasne uporabe paroksetina in fosamprenavirja/ritonavirja niso na voljo.

Prociklidin

Vsakodnevno jemanje paroksetina značilno poviša vrednosti prociklidina v plazmi. Če nastopi antiholinergični učinek, je treba odmerek prociklidina zmanjšati.

Antikonvulzivi: karbamazepin, fenitoin, natrijev valproat

Kaže, da pri bolnikih z epilepsijo sočasna uporaba ne vpliva na farmakokinetični oziroma farmakodinamični profil.

Paroksetin kot zaviralec encima CYP2D6

Kot drugi antidepresivi, vključno z drugimi selektivnimi zaviralci prevzema serotonina, tudi paroksetin zavira encim CYP2D6 jetrnega citokroma P450. Zaviranje CYP2D6 lahko vodi do povišane plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavlja ta encim. Mednje spadajo nekateri triciklični antidepresivi (npr. klomipramin, nortriptilin in dezipramin), fenotiazinski nevroleptiki (npr. perfenazin in tioridazon, glejte poglavje 4.3), risperidon, atomoksetin, nekateri antiaritmiki skupine 1C (npr. propafenon in flekainid) in metoprolol. Odsvetuje se uporaba paroksetina v kombinaciji z metoprololom, če se ta daje pri srčni insuficienci, zaradi ozkega terapevtskega indeksa metoprolola pri tej indikaciji.

Tamoksifen je predzdravilo, ki se mora aktivirati s presnovo preko CYP2D6. Inhibicija CYP2D6 s paroksetinom lahko zmanjša plazemske koncentracije aktivnega presnovka tamoksifena, še zlasti pri osebah z izrazito presnovo. Priporoča se, da zdravnik razmisli o uporabi alternativnega antidepresiva z minimalnim vplivom na aktivnost CYP2D6.

Alkohol

Kot pri drugih psihotropnih zdravilih je treba bolnikom svetovati, naj v obdobju jemanja paroksetina ne uživajo alkohola.

Peroralni antikoagulansi

Med paroksetinom in peroralnimi antikoagulansi lahko pride do farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Sočasna uporaba paroksetina in peroralnih antokoagulansov lahko vodi v povečano antikoagulantno delovanje in tveganje za krvavitve. Pri bolnikih, ki se zdravijo s peroralnimi antikoagulansi, je zato paroksetin treba uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila, acetilsalicilna kislina in druga antiagregacijska zdravila

Med paroksetinom in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili oz. acetilsalicilno kislino lahko pride do farmakodinamičnega medsebojnega delovanja. Sočasna uporaba paroksetina in nesteroidnih protivnetnih zdravil oz. acetilsalicilne kisline lahko poveča tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Previdnost se priporoča pri bolnikih, ki sočasno s selektivnimi zaviralci prevzema serotonina jemljejo peroralne antikoagulanse, zdravila, za katera je znano, da vplivajo na funkcijo trombocitov ali povečajo tveganje za krvavitve (npr. atipični antipsihotiki, kot je klozapin, fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci ciklooksigenaze tipa 2), in pri bolnikih, ki

imajo v anamnezi motnje hemostaze ali bolezni, ki so lahko dejavnik tveganja za krvavitve.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nekatere epidemiološke študije nakazujejo, da v povezavi z jemanjem paroksetina v prvem trimesečju nosečnosti obstaja rahlo povečano tveganje za pojav kongenitalnih malformacij pri novorojencih zlasti srca in žilja (npr. okvare prekatnega (večinoma) in preddvornega pretina). Mehanizem ni znan. Podatki kažejo, da je v primeru jemanja paroksetina med nosečnostjo stopnja tveganja za okvaro srca in ožilja pri novorojencu manj kot 2/100, kar je primerljivo s pričakovano stopnjo tovrstnih okvar v celotni populaciji, ki je 1/100. Podatki, ki so na voljo, ne kažejo na povečano skupno stopnjo kongenitalnih malformacij.

Paroksetin se sme med nosečnostjo uporabljati samo, če je to nedvomno indicirano. Zdravnik, ki zdravilo predpiše, mora pretehtati možnosti nadomestnega zdravljenja pri ženskah, ki so noseče ali nameravajo zanositi. Nenadno prekinitev zdravljenja med nosečnostjo se odsvetuje (glejte »Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja s paroksetinom« poglavje 4.2).

Če je mati paroksetin uporabljala med pozno nosečnostjo, zlasti v tretjem trimesečju, je treba novorojenca opazovati.

Če se je mati zdravila s paroksetinom med pozno nosečnostjo, se pri novorojencu lahko pojavijo naslednji simptomi: dihalna stiska, cianoza, apneja, napadi/krči, nestabilna telesna temperatura, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemija, hipertonijska, hipotonijska, hiperrefleksija, tremor, nervoznost, razdražljivost, letargija, nenehen jok, zaspanost in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica serotoninergičnih učinkov ali pa gre za odtegnitveno reakcijo. V večini primerov se zapleti začnejo takoj ali kmalu (manj kot 24 ur) po rojstvu.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor) v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za primarno/perzistentno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (PPHN – persistent pulmonary hypertension in the newborn). Opaženo tveganje je bilo približno 5 primerov na 1000 nosečnosti. V splošni populaciji pa se na 1000 nosečnosti pojavi 1 do 2 primera PPHN.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo pa na neposreden škodljiv vpliv na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Majhne količine paroksetina se izločajo v materino mleko. V objavljenih študijah so bile koncentracije v serumu otrok, ki so bili dojeni, nedokazljive (< 2 ng/ml) ali zelo nizke (< 4 ng/ml). Pri teh otrocih niso opazili nobenih učinkov zdravila. Ker ni pričakovati učinkov, se lahko pretehta možnost dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Paroksetin nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in uporabo strojev.

Klinične izkušnje kažejo, da zdravljenje s paroksetinom ni povezano s poslabšanjem kognitivnih ali psihomotoričnih zmognosti. Vendar je treba, kot pri vseh psihoaktivnih

zdravilih, bolnika opozoriti na možnost poslabšane sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev.

Čeprav paroksetin ne povečuje okvare duševnih in motoričnih sposobnosti, ki jo povzroča alkohol, se sočasna uporaba paroksetina in alkohola odsvetuje.

4.8 Neželeni učinki

Intenzivnost in pogostost nekaterih neželenih učinkov, ki so navedeni spodaj, se lahko z neprekinjenim zdravljenjem zmanjšata. Neželeni učinki tako običajno ne vodijo do ukinitve zdravljenja. Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostosti. Pogostost je določena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) vključno s posameznimi primeri, neznana pogostost (pogostnosti na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: nenormalne krvavitve, predvsem na koži in sluznicah (večinoma ekhimoze)

Zelo redki: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: alergijske reakcije (vključno z urtikarijo in angioedemom)

Bolezni endokrinega sistema

Zelo redki: sindrom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: povišane vrednosti holesterola, zmanjšan apetit

Redki: hiponatriemija

O hiponatriemiji so poročali predvsem pri starejših bolnikih in je včasih povezana s sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (SIADH).

Psihiatrične motnje

Pogosti: somnolenca, nespečnost, agitacija, nenormalne sanje (vključno z nočnimi morami)

Občasni: zmedenost, halucinacije

Redki: manične reakcije, anksioznost, depersonalizacija, panični napadi, akatizija (glejte poglavje 4.4). Ti simptomi so lahko tudi posledica osnovne bolezni.

Neznana pogostost: razmišljanje o samomoru, samomorilno obnašanje

Med zdravljenje ali kmalu po prenehanju zdravljenja s paroksetinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4).

Ti simptomi so lahko tudi posledica osnovne bolezni.

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, tremor, glavobol

Občasni: ekstrapiramidne motnje

Redki: konvulzije, sindrom nemirnih nog

Zelo redki: serotoninski sindrom (simptomi lahko vključujejo agitacijo, zmedenost, čezmerno znojenje, halucinacije, hiperrefleksijo, mioklonus, drgetanje, tahikardijo in tremor)

O ekstrapiramidnih motnjah, vključno z orofacialno distonijo, so poročali pri bolnikih, pri katerih so bile že predhodno prisotne motnje gibanja ali pri tistih, ki so se zdravili z nevroleptiki.

Očesne bolezni

Pogosti: zamegljen vid
Občasni: midriaza (glejte poglavje 4.4)
Zelo redki: akutni glavkom

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana pogostost: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: sinusna tahikardija
Redki: bradikardija

Žilne bolezni

Občasni: prehodno povišan ali znižan krvni tlak, ortostatska hipotenzija
Po zdravljenju s paroksetinom so ponavadi poročali o prehodnem povišanju ali znižanju krvnega tlaka pri bolnikih, ki so že predhodno bili hipertenzivni ali anksiozni.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: zehanje

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea
Pogosti: zaprtost, driska, bruhanje, suha usta
Zelo redki: krvavitev iz prebavil

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: povišanje ravnih jetrnih encimov
Zelo redki: jetrni dogodki (npr. hepatitis, včasih povezan z zlatenico in/ali odpovedjo jeter)

Poročali so o povišanih vrednostih jetrnih encimov. Po začetku trženja zdravila so zelo redko poročali o jetrnih dogodkih (npr. hepatitisu, včasih povezanem z zlatenico in/ali odpovedjo jeter). Če je povišanje vrednosti jetrnih testov dolgotrajno, je treba razmisliti o ukinitvi paroksetina.

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: znojenje
Občasni: kožni izpuščaji, pruritus
Zelo redki: preobčutljivostne reakcije na svetlobo

Bolezni sečil

Občasni: retencija urina, urinska inkontinenca

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: spolne motnje
Redki: hiperprolaktinemija/galaktoreja
Zelo redki: priapizem

Bolezni mišično-skeletnega sistema

Redki: artralgiya, mialgiya

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, povečanje telesne mase

Zelo redki: periferni edem

Odtegnitveni simptomi, opaženi ob prenehanju zdravljenja s paroksetinom

Pogosti: omotica, senzorične motnje, motnje spanja, anksioznost, glavobol

Občasni: agitacija, navzea, tremor, zmedenost, znojenje, čustvena labilnost, motnje vida, palpitacije, driska, razdražljivost. Prenehanje zdravljenja s paroksetinom (še posebej, če je nenadno) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Poročali so o omotici, senzoričnih motnjah (vključno s parestezijami, občutki, podobnimi električnim šokom, in tinitusom), motnjah spanja (vključno z intenzivnim sanjanjem), agitaciji ali anksioznosti, navzei, tremorju, zmedenosti, znojenju, glavobolu, driski, palpitacijah, čustveni labilnosti, razdražljivosti in motnjah vida.

Večinoma so ti simptomi blagi do zmerni in minejo sami od sebe, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko hudi in/ali trajajo dalj časa. V primeru, ko zdravljenje s paroksetinom ni več potrebno, se zato priporoča postopno opuščanje zdravljenja z zmanjševanjem odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Neželene učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih pri otrocih

V kratkotrajnih (največ 10- do 12-tedenskih) kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih so pri bolnikih, ki so se zdravili paroksetinom, opazili naslednje neželene učinke, ki so se pojavili vsaj pri 2 % bolnikov in vsaj dvakrat pogosteje kot v skupini s placebom: pogostejše samomorilno vedenje (vključno s poskusi samomora in razmišljanjem o samomoru), samopoškodovno vedenje in povečano sovražnost. Razmišljanje o samomoru in poskusi samomora so bili opaženi predvsem v kliničnih preskušanjih pri mladostnikih z veliko depresivno motnjo. Povečano sovražnost so opazili predvsem pri otrocih z obsesivno kompulzivno motnjo in še posebej pri otrocih, mlajših od 12 let. V primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, so v skupini, ki je prejela paroksetin, pogosteje opazili še naslednje neželene učinke: zmanjšan apetit, tremor, znojenje, hiperkinezijo, agitacijo in čustveno labilnost (vključno z jokom in spreminjanjem razpoloženja).

V študijah, v katerih so uporabili režim zmanjševanja odmerka, so v času zmanjševanja odmerka ali po ukinitvi paroksetina poročali o naslednjih simptomih, ki so se pojavili vsaj pri 2 % bolnikov in vsaj dvakrat pogosteje kot v skupini s placebom: čustvena labilnost (vključno z jokom, spreminjanjem razpoloženja, samopoškodovanjem, razmišljanjem o samomoru in poskusi samomora), nervoznost, omotica, navzea in abdominalna bolečina (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Iz razpoložljivih podatkov o prevelikem odmerjanju paroksetina je razviden širok varnostni profil zdravila. Izkušnje s prevelikim odmerjanjem paroksetina kažejo, da se razen simptomov, ki so omenjeni v poglavju 4.8, lahko pojavijo še bruhanje, povišana telesna temperatura in nehotene mišične kontrakcije. Običajno so brez resnih posledic okrevali tudi bolniki, ki so vzeli odmerek do 2000 mg (brez kombinacije z drugimi zdravili). Občasno so poročali o komi ali spremembah EKG, zelo redko s smrtnim

izidom, vendar je ponavadi šlo za zaužitje kombinacije paroksetina in drugih psihotropnih zdravil z alkoholom ali brez njega.

Zdravljenje

Specifičen antidot ni znan.

Zdravljenje mora obsegati splošne ukrepe, ki se uporabljajo pri prevelikem odmerjanju kateregakoli antidepresiva. Kadar je primerno, je treba izprazniti želodec – s sprožanjem bruhanja, izpiranjem ali obojim. Po izpraznitvi se lahko, če je to možno, v prvih nekaj urah po prevelikem odmerjanju aplicira 20 do 30 g aktivnega oglja z namenom zmanjšanja absorpcije paroksetina. Indicirana je podpora nega s pogostim nadziranjem življenjskih znakov in skrbnim opazovanjem. Oskrba bolnika mora biti v skladu s kliničnim indikacijami.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidepresivi, selektivni zaviralci prevzema serotonina

Oznaka ATC: N06AB05

Mehanizem delovanja

Paroksetin je močan in selektiven zaviralec prevzema 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonin). Domnevno je njegovo antidepresivno delovanje in učinkovitost pri zdravljenju obsesivno kompulzivne motnje, socialne anksiozne motnje/socialne fobije, generalizirane anksiozne motnje, posttravmatske stresne motnje in panične motnje povezano z njegovim specifičnim zaviranjem prevzema serotonina v možganskih nevronih.

Paroksetin kemijsko ni soroden tricikličnim, tetracikličnim in drugim antidepresivom, ki so na voljo.

Paroksetin ima majhno afiniteto za muskarinske holinergerične receptorje in študije na živalih so pokazale šibke antiholinergerične lastnosti. S selektivnim delovanjem so skladne tudi ugotovitve študij *in vitro*, ki kažejo, da ima paroksetin, za razliko od tricikličnih antidepresivov, majhno afiniteto za alfa₁-, alfa₂- in betaadrenoreceptorje, dopaminske (D₂) receptorje, receptorje, podobne kot za 5-HT₁, receptorje za 5-HT₂ in histaminske (H₁) receptorje. Šibko medsebojno učinkovanje s postsinaptičnimi receptorji *in vitro* potrjujejo tudi študije *in vivo*, ki kažejo odsotnost sedativnih lastnosti v centralnem živčnem sistemu in hipotenzivnih lastnosti.

Farmakodinamični učinki

Paroksetin ne okvari psihomotoričnega delovanja in ne krepi sedativnih učinkov etanola.

Kot drugi selektivni zaviralci prevzema serotonina povzroča tudi paroksetin simptome pretirane stimulacije receptorjev za 5-HT, če se daje živalim, ki so pred tem dobile zaviralce monoamin-oksidad (MAO) ali triptofan.

Vedenjske in elektroencefalografske (EEG) študije kažejo, da je paroksetin v odmerkih, ki so na splošno večji od tistih, ki so potrebni za zaviranje prevzema 5-HT, slabo aktivirajoč. Te lastnosti po svoji naravi niso podobne lastnostim amfetamina. Študije na živalih kažejo, da paroksetin ne obremenjuje kardiovaskularnega sistema.

SPC: UK/H/1154/001/IB/001, UK/H/1154/001/IA/002, 003, UK/H/1154/001/II/007, UK/H/1154/001/IB/008,009

Po dajanju zdravim osebam paroksetin nima klinično pomembnega vpliva na krvni tlak, srčni utrip in EKG.

Študije kažejo, da je, v nasprotju z antidepresivi, ki zavirajo prevzem noradrenalina, paroksetin veliko manj nagnjen k zaviranju antihipertenzivnih učinkov guanetidina.

Pri zdravljenju depresivnih motenj je učinkovitost paroksetina primerljiva z učinkovitostjo standardnih antidepresivov. Obstajajo tudi dokazi, da ima lahko paroksetin terapevtsko vrednost pri bolnikih, ki se niso odzvali na standardno zdravljenje.

Jutranje odmerjanje paroksetina nima škodljivega učinka na kakovost ali trajanje spanja. Pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje s paroksetinom, se lahko spanje celo izboljša.

Analiza samomorilnosti pri odraslih

Za paroksetin specifična analiza preskušanj, nadzorovanih s placebom, pri odraslih s psihiatričnimi motnjami je pokazala večjo pogostost samomorilnega vedenja pri mlajših odraslih (starih od 18 do 24 let), ki so se zdravili s paroksetinom, kot v skupini s placebom (2,19 % v primerjavi z 0,92 %). V višjih starostnih skupinah takega povečanja niso opazili. Pri odraslih s hudo depresivno motnjo (vse starostne skupine) je bila pogostost samomorilnega vedenja večja pri bolnikih, ki so se zdravili s paroksetinom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (0,32 % v primerjavi z 0,05 %). Vsi primeri so bili poskusi samomora, vendar so pri uporabi paroksetina o večini poskusov samomora (8 od 11) poročali pri mlajših odraslih (glejte tudi poglavje 4.4).

Odziv na odmerek

V študijah s fiksnimi odmerki je bila krivulja odziva na odmerek ravna, kar v smislu učinkovitosti ne daje prednosti uporabi večjih odmerkov od priporočenih. Vendar obstajajo klinični podatki, ki kažejo, da bi lahko bilo povečanje odmerka pri nekaterih bolnikih koristno.

Dolgoročna učinkovitost

Dolgoročna učinkovitost paroksetina pri zdravljenju depresije je bila dokazana z 52-tedensko vzdrževalno študijo, ki je bila zasnovana tako, da je preprečevala ponovitev bolezni: bolezen se je ponovila pri 12 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin (20-40 mg dnevno), in pri 28 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Dolgoročno učinkovitost paroksetina pri zdravljenju obsesivno kompulzivne motnje so raziskali v treh 24-tedenskih vzdrževalnih študijah, ki so bile zasnovane tako, da so preprečevale ponovitev bolezni. V eni od treh študij je bila dosežena značilna razlika v odstotku bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila – do ponovitve je prišlo pri 38 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin, in 59 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Dolgoročno učinkovitost paroksetina pri zdravljenju panične motnje so dokazali s 24-tedensko vzdrževalno študijo, ki je bila zasnovana tako, da je preprečevala ponovitev bolezni: bolezen se je ponovila pri 5 % bolnikov, ki so prejeli paroksetin (10-40 mg dnevno), oziroma pri 30 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Študijo je podprla 36-tedenska vzdrževalna študija.

Dolgoročna učinkovitost paroksetina pri zdravljenju socialne anksiozne motnje, generalizirane anksiozne motnje in posttravmatske stresne motnje ni bila zadostno dokazana.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji se paroksetin dobro absorbira in se presnavlja pri prvem prehodu skozi jetra. Zaradi metabolizma prvega prehoda je količina paroksetina v sistemskem obtoku manjša od tiste, ki se absorbira iz prebavil. Ob obremenitvi telesa z večjim enkratnim odmerkom ali z več odmerki pride do delne zasičenosti učinka prvega prehoda in do zmanjšane plazemskega očistka. To povzroči nesorazmerno povečanje koncentracij paroksetina v plazmi in s tem nestalne farmakokinetične parametre, kar se kaže v nelinearni farmakokinetiki. Nelinearnost pa je na splošno majhna in omejena samo na tiste osebe, pri katerih se z majhnimi odmerki dosežejo majhne koncentracije v plazmi. Ravnotežno stanje sistemskih vrednosti je doseženo 7 do 14 dni po začetku zdravljenja s farmacevtskimi oblikami s takojšnjim ali nadzorovanim sproščanjem. Ni videti, da bi se med dolgotrajnim zdravljenjem farmakokinetične lastnosti spremenile.

Porazdelitev

Paroksetin se obsežno porazdeli v tkiva. Farmakokinetični izračuni kažejo, da je v plazmi samo 1 % vsega paroksetina v telesu. Pri terapevtskih koncentracijah je približno 95 % paroksetina v plazmi vezanega na beljakovine. Odvisnosti med koncentracijami paroksetina v plazmi in kliničnim učinkom (neželeni učinki in učinkovitost) niso zasledili.

V materino mleko in fetuse laboratorijskih živali prehaja samo majhna količina paroksetina.

Presnova

Glavni paroksetinovi metaboliti so polarni in konjugirani produkti oksidacije in metilacije ter se z lahkoto izločajo. Glede na to, da so relativno farmakološko neaktivni, je malo verjetno, da bi prispevali k terapevtskemu učinku paroksetina. Presnova ne vpliva na selektivno delovanje paroksetina, t.j. na prevzem serotonina s strani nevronov.

Izločanje

Na splošno se z urinom v nespremenjeni obliki izloči manj kot 2 % odmerka paroksetina, v obliki metabolitov pa se izloči približno 64 % odmerka. Okoli 36 % odmerka se izloči z blatom, verjetno prek žolča, od česar predstavlja nespremenjeni paroksetin manj kot 1 % odmerka. Paroksetin se torej izloča skoraj izključno s presnovo.

Izločanje metabolitov je dvofazno, na začetku kot posledica metabolizma prvega prehoda, nato pa pod nadzorom sistema izločanja paroksetina.

Razpolovni čas izločanja je spremenljiv, ponavadi pa je približno 1 dan.

Posebne skupine bolnikov

Starejši in bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Pri starejših osebah in osebah s hudo okvaro ledvic ali okvaro jeter so koncentracije paroksetina v plazmi višje, vendar pa obseg koncentracij v plazmi še vedno ustreza obsegu pri zdravih odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije so opravili pri opicah rhesus in albino podganah; pri obeh vrstah je presnovna pot podobna kot pri ljudeh. Kot je pričakovati pri lipofilnih aminih, vključno s tricikličnimi antidepresivi, so pri podganah zasledili kopičenje fosfolipidov. V študijah na primatih, ki so trajale do enega leta, niso opazili kopičenja fosfolipidov pri odmerkih, ki so bili šestkrat večji od priporočenega obsega kliničnih odmerkov.

Kancerogenost

V dveletnih študijah, ki so jih opravili na miših in podganah, paroksetin ni učinkoval tumorogeno.

Genotoksičnost

V nizu testov *in vitro* in *in vivo* niso opazili genotoksičnosti.

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah so pokazale, da je paroksetin prizadel plodnost samcev in samic. Pri podganah so opazili večjo smrtnost mladičev in zapozneno osifikacijo. Zadnji učinek je bil verjetno povezan s toksičnostjo za samice in ne velja za neposreden učinek na fetuse/novorojence.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat

povidon K30

natrijev karboksimetil škrob (vrsta A)

magnezijev stearat

Filmska obloga

titanov dioksid (E171)

metilceluloza

makrogol 400

polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozornega PVC/PVdC in aluminija.

Pretisni omoti iz belega neprozornega PVC/PVdC in aluminija.

Pretisni omoti v kartonskih škatlah, ki vsebujejo: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih navodil.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

TEVA Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Nizozemska

8 ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1738/09

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

9.11.2009

10 DATUM REVIZIJE BESEDILA

03.09.2010