

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Парикс 20 mg таблетки
Parix 20 mg tablets
Парикс 30 mg таблетки
Parix 30 mg tablets
Парикс 40 mg таблетки
Parix 40 mg tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	2015 0149 / 50 / 51
Разрешение №	64125-7 / 11-12-2023
ВГ/МА/МР -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Парикс 20 mg: Всяка таблетка съдържа 20 mg пароксетин (Paroxetine) като пароксетин хидрохлорид безводен (as Paroxetine Hydrochloride Anhydrous).

Парикс 30 mg: Всяка таблетка съдържа 30 mg пароксетин (Paroxetine) като пароксетин хидрохлорид безводен (as Paroxetine Hydrochloride Anhydrous).

Парикс 40 mg: Всяка таблетка съдържа 40 mg пароксетин (Paroxetine) като пароксетин хидрохлорид безводен (as Paroxetine Hydrochloride Anhydrous).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Парикс 20 mg: почти бели плоски с фасета и делителна черта таблетки, с надпис „20“ от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Парикс 30 mg: почти бели, плоски с фасета и делителна черта таблетки. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

Парикс 40 mg: почти бели таблетки с форма на капсула и делителна черта. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на:

- Големи депресивни епизоди
- Обсесивно-компулсивно разстройство
- Паническо разстройство със или без агорафобия
- Социално тревожно разстройство / Социална фобия
- Генерализирано тревожно разстройство
- Посттравматично стресово разстройство

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ГОЛЕМИ ДЕПРЕСИВНИ ЕПИЗОДИ

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Обикновено подобрението при пациентите настъпва една седмица след започване на лечението, но е видимо едва след втората седмица от лечението.



Както и при всички други антидепресанти дозата трябва да бъде преценявана и адаптирана, ако е необходимо, в рамките на 3 до 4 седмици след започване на лечението, а след това по клинична преценка. При някои пациенти, при които няма задоволителен отговор на дозата от 20 mg, дозата може да бъде постепенно повишавана с по 10 mg до максимално 50 mg дневно в зависимост от отговора на пациента.

Пациентите с депресия трябва да бъдат лекувани за продължителен период от поне 6 месеца, за да се гарантира отшумяване на симптомите.

ОБСЕСИВНО-КОМПУЛСИВНО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Пациентите трябва да започнат лечението с 20 mg дневно, а дозата може да бъде постепенно повишавана с по 10 mg до препоръчителната доза. Ако няколко седмици след започване на лечението отговорът е незадоволителен, при някои пациенти може да има полза от повишаване на дозата постепенно до максимално 60 mg дневно.

Пациентите с ОКР трябва да бъдат лекувани продължително, за да се гарантира отшумяване на симптомите. Този период може да продължи няколко месеца или по-дълго (вижте точка 5.1).

ПАНИЧЕСКО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 40 mg дневно. Пациентите трябва да започнат лечението с 10 mg дневно, а дозата трябва да се повишава постепенно с по 10 mg до препоръчителната доза в зависимост от отговора на пациента. Препоръчва се ниска начална доза, за да се минимизира потенциалното влошаване на паническата симптоматика, която обикновено се появява в началото на лечението на това разстройство. Ако няколко седмици след началото на лечението отговорът е незадоволителен, при някои пациенти може да е от полза постепенно повишение на дозата до максимално 60 mg дневно.

Пациентите с паническо разстройство трябва да бъдат лекувани продължителен период от време, за да се гарантира изчезване на симптомите. Този период може да продължи няколко месеца или по-дълго (вижте точка 5.1).

СОЦИАЛНО ТРЕВОЖНО РАЗСТРОЙСТВО/ СОЦИАЛНА ФОБИЯ

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако няколко седмици след началото на лечението отговорът е незадоволителен, при някои пациенти може да е от полза постепенно повишаване на дозата с по 10 mg до максимално 50 mg дневно. При дългосрочна употреба състоянието на пациента трябва да се проследява редовно (вижте точка 5.1).

ГЕНЕРАЛИЗИРАНО ТРЕВОЖНО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако няколко седмици след началото на лечението отговорът е незадоволителен, при някои пациенти може да е от полза постепенно повишаване на дозата с по 10 mg до максимално 50 mg дневно. При дългосрочна употреба състоянието на пациента трябва да се проследява редовно (вижте точка 5.1).

ПОСТТРАВМАТИЧНО СТРЕСОВО РАЗСТРОЙСТВО

Препоръчителната доза е 20 mg дневно. Ако няколко седмици след началото на лечението отговорът е незадоволителен, при някои пациенти може да е от полза постепенно повишаване на дозата с по 10 mg до максимално 50 mg дневно. При дългосрочна употреба състоянието на пациента трябва да се проследява редовно (вижте точка 5.1).

ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ



СИМПТОМИ НА ОТНЕМАНЕ ПРИ ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ПАРИКС:

Внезапното преустановяване на лечението трябва да се избягва (вижте точка 4.4 и точка 4.8). Режимът на намаляване на дозата, използван при клиничните изпитвания, включва понижаване на дневната доза с 10 mg на интервал от една седмица. При поява на симптоми на отнемане при понижаване на дозата или преустановяване на лечението може да се обмисли възобновяване на лечението с прилаганата преди това доза. Впоследствие лекарят може да продължи понижаването на дозата, но на по-големи интервали.

Специални популации:

- **Деца и юноши (7–17 години)**

Парикс не трябва да се прилага за лечение на деца и подрастващи, тъй като при клиничните проучвания е установено, че пароксетин се асоциира с повишен риск от суицидно поведение и враждебност. В допълнение, при тези проучвания не е демонстрирана адекватна ефикасност (вижте точка 4.4 и точка 4.8).

- **Деца под 7-годишна възраст**

Употребата на пароксетин не е проучвана при деца под 7-годишна възраст. Пароксетин не трябва да се прилага, докато не бъде установена безопасността и ефикасността при тази възрастова група.

- **Пациенти в старческа възраст**

При пациенти в старческа възраст се наблюдава повишение на плазмените концентрации на пароксетин, но диапазона на плазмените концентрации се припокрива с този, наблюдаван при помлади пациенти. Лечението трябва да бъде започнато с дозата за възрастни. При някои пациенти може да е от полза повишение на дозата, но максималната дневна доза не трябва да превишава 40 mg дневно.

- **Бъбречно/ чернодробно увреждане**

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/минута) и такива с чернодробно увреждане се наблюдава повишение на плазмените концентрации на пароксетин. Поради тази причина дозата трябва да бъде ограничена до най-ниската в дозовия интервал.

Начин на приложение

Препоръчва се Парикс да бъде приеман веднъж дневно сутрин с храна.

Таблетката трябва да се поглъща, а не да се дъвче.

Перорално приложение.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пароксетин е противопоказан в комбинация с моноаминооксидазни инхибитори (МАОИ). При извънредни обстоятелства линезолид (антибиотик, който е обратим неселективен МАОИ) може да се прилага в комбинация с пароксетин при условие, че са налице подходящи условия за постоянно наблюдение за симптоми на серотнинов синдром и мониториране на артериалното налягане (вижте точка 4.5).

Лечение с пароксетин може да бъде започнато:

- Две седмици след преустановяване на лечение с необратими МАОИ, или



- Поне 24 часа след преустановяване на лечение с обратими МАОИ (например, моклобемид, линезолид, метилен хлорид (метиленово синьо – предоперативен визуализиращ агент, който е неселективен обратим МАОИ)).

Трябва да мине поне една седмица между преустановяването на лечение с пароксетин и започване на лечение с който и да е МАОИ.

Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация с тиоридазин, тъй като подобно на другите лекарства, които инхибират чернодробния ензим CYP450 2D6, пароксетин може да повиши плазмените концентрации на тиоридазин (вижте точка 4.5). Самостоятелният прием на тиоридазин може да доведе до удължаване на QTc интервала с асоциирана тежка камерна аритмия като torsades de pointes и внезапна смърт.

Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация с пимозид (вижте точка 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението с пароксетин трябва да бъде започнато внимателно две седмици след преустановяване на лечението с необратими МАОИ или 24 часа след преустановяване на лечението с обратими МАОИ. Дозата на пароксетин трябва да бъде повишавана постепенно до достигане на оптимален отговор (вижте точка 4.3 и точка 4.5).

Педиатрична популация

Пароксетин не трябва да се прилага за лечение на деца и подрастващи под 18-годишна възраст. При клиничните проучвания при деца и юноши под 18-годишна възраст, лекувани с антидепресанти, по-често са наблюдавани суицидно поведение (суицидни опити и мисли) и враждебност (основно агресия, опозиционно поведение и гняв), отколкото при деца и подрастващи, лекувани с плацебо. Ако, въз основа на клинична необходимост, въпреки това е взето решение за лечение, пациентът трябва да бъде внимателно проследяван за поява на суицидни мисли. В допълнение, липсват дългосрочни данни за безопасност при деца и подрастващи по отношение на растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

Суицидни опити/ мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията се асоциира с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидни събития). Този риск персистира до установяване на значима ремисия. Тъй като може и да не настъпи подобрение през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани до настъпване на такова подобрение. Клинично доказано е, че рискът от суицидно поведение може да се повиши в ранните етапи на възстановяване.

Останалите психични състояния, за които се предписва пароксетин, може също да бъдат свързани с повишен риск от суицидни събития. В допълнение, тези състояния може да са съпътствани от тежък депресивен епизод. Поради тази причина, трябва да се спазват същите предпазни мерки при лечението на пациенти с други психични разстройства, както при тези с тежък депресивен епизод.

При пациенти с анамнеза за суицидни събития или тези, изясняващи в значителна степен суицидни мисли преди започване на лечението съществува по-голям риск от суицидни мисли и опити и те трябва да бъдат проследявани отблизо по време на лечението.

Метаанализът на плацебо контролирани клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти под 25-годишна възраст (вижте също точка 5.1).



Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите и особено на пациентите с висок риск по време на лечението и особено в неговото начало или при промяна на дозата. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да са информирани за необходимостта от проследяване за клинично влошаване, суицидно поведение и мисли и трябва да потърсят медицинска помощ незабавно при поява на такива симптоми.

Акатизия/ психомоторно безпокойство

Употребата на пароксетин се асоциира с развиване на акатизия, която се характеризира с вътрешно усещане за безпокойство и психомоторна възбуда като невъзможност за спокойно стоене или седене, обикновено асоциирани със субективен дистрес. По-вероятно е развиването на това състояние през първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които развият подобни симптоми, повишение на дозата може да бъде вредно.

Серотонинов синдром/ Невролептичен малигнен синдром

В редки случаи във връзка с лечение с пароксетин, особено в комбинация с други серотонинергични и/ или невролептични лекарства, пациентите могат да развият серотонинов синдром или невролептичен малигнен синдром. Тъй като тези симптоми могат доведат до потенциално животозастрашаващи състояния, лечението с пароксетин трябва да бъде преустановено при поява на подобни симптоми (характеризирани се с група симптоми като хипертермия, ригидност, миоклонични гърчове, нестабилност на вегетативната нервна система с възможни бързи флуктуации на жизнените показатели, промени в психичния статус, включително обърканост, раздразнителност, крайна възбуда, прогресираща до делириум и кома), трябва да се започне симптоматично поддържащо лечение. Пароксетин не трябва да се прилага в комбинация с прекурсори на серотонина (като L-триптофан, окситриптан), поради риск от серотонинергичен синдром (вижте точка 4.3 и точка 4.5).

Мания

Както при всички антидепресанти, пароксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за мания. Лечението с пароксетин трябва да бъде преустановено при всеки пациент, който влиза в манийна фаза.

Бъбречно/ чернодробно увреждане

Препоръчва се внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при тези с чернодробно увреждане (вижте точка 4.2).

Диабет

При пациенти с диабет лечението със SSRI може да промени гликемичния контрол. Може да се наложи адаптиране на дозата на инсулин и/ или пероралния хипогликемичен продукт. В допълнение са налични проучвания, които показват, че са възможни повишени нива на глюкоза в кръвта при съвместно приложение на пароксетин и правастатин (вижте точка 4.5).

Епилепсия

Както и другите антидепресанти, пароксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти с епилепсия.

Гърчове

Като цяло честотата на гърчове е по-малко от 0.1% при пациенти, лекувани с пароксетин. Приемът на лекарството трябва да бъде преустановен при всички пациенти, които получат гърчове.

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ)

Опитът при съвместно приложение на пароксетин и ЕКТ е недостатъчен.



Глаукома

Както и другите SSRI, пароксетин може да предизвика мидриаза и поради тази причина трябва да се прилага с внимание при пациенти със закритоъгълна глаукома или анамнеза за глаукома.

Сърдечни състояния

Обичайните предпазни мерки трябва да се съблюдават при пациенти със сърдечни заболявания.

Хипонатриемия

Хипонатриемия е докладвана рядко, основно при пациенти в старческа възраст. Необходимо е внимание при пациентите с риск от хипонатриемия, например такива на съпътстващо лечение или с цироза. Хипонатриемията като цяло е обратима при преустановяване на лечението с пароксетин.

Кръвоизливи

Съобщавани са кожни кръвоизливи като екхимози и пурпура при употребата на SSRI. Има съобщения и за други хеморагични прояви, като кръвене от стомашно-чревния тракт и гинекологично кръвене. При пациентите в старческа възраст рискът от кръвене, което не е свързано с менструация е повишен.

Препоръчва се внимание при пациенти, които приемат SSRI съвместно с перорални антикоагуланти, лекарства, за които е известно, че повлияват функцията на тромбоцитите и други лекарства, които повишават риска от кръвене (например, атипични антипсихотични лекарства като клозапин, финотиазин, повечето трициклически антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, НСПВС, инхибитори на COX-2), както и при пациенти с анамнеза за хеморагични нарушения или състояния, които предразполагат към кръвоизливи (вижте точка 4.8).

SSRIs/SNRIs могат да увеличат риска от послеродово кръвотечение (вижте точки 4.6, 4.8).

Взаимодействие с тамоксифен

Пароксетин, като мощен инхибитор на CYP2D6, може да доведе до понижени концентрации на ендоксифен, един от най-важните метаболити на тамоксифен. Поради тази причина трябва да се избягва прием на пароксетин по време на лечение с тамоксифен, ако това е възможно (вижте точка 4.5).

Сексуална дисфункция

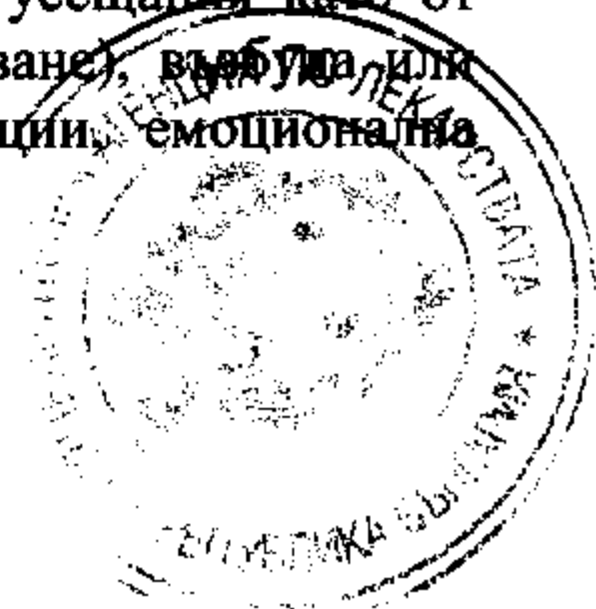
Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)/инхибиторите на обратното захващане на серотонина и норадреналина (SNRIs) могат да причинят симптоми на сексуална дисфункция (вж. точка 4.8). Има съобщения за продължителна сексуална дисфункция, при която симптомите продължават въпреки прекъсването на приема на SSRIs/SNRI.

Симптоми на отнемане при преустановяване на лечението с пароксетин

Симптомите на отнемане при преустановяване на лечението с пароксетин са чести, особено ако преустановяването е внезапно (вижте точка 4.8). В клинични проучвания нежелани реакции, наблюдавани при преустановяване на лечението са настъпили при 30% от пациентите, лекувани с пароксетин, в сравнение с 20% от пациентите, лекувани с плацебо. Честотата на симптомите на отнемане не е същата както при лекарствата, водещи до пристрастяване и зависимост.

Рискът от поява на симптоми на отнемане може да зависи от няколко фактора, включително продължителността на лечение, дозата и скоростта на намаляне на дозата.

Съобщавани са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия, усещания като от електрически шок и тинитус), сънни нарушения (включително интензивно сънуване), ~~възбуда или~~ тревожност, гадене, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална



нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения. Обикновено тези симптоми са леки до умерени, но при някои пациенти могат да са тежки по интензитет. Обикновено те се появяват през първите няколко дни от преустановяването на лечението, но са докладвани и редки случаи на подобни симптоми при пациенти, които непреднамерено са пропуснали доза. Обичайно тези симптоми са самоограничаващи се и изчезват в рамките на 2 седмици, въпреки че при някои пациенти те могат да продължат по-дълго (2 – 3 месеца или повече). Поради тази причина се препоръчва дозата пароксетин да бъде постепенно намалявана при преустановяване на лечението за период от няколко седмици или месеца в зависимост от нуждите на пациента (вижте „Симптоми на отнемане при преустановяване на лечението с пароксетин в точка 4.2).

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Серотонинергични лекарства

Както и при другите SSRI, съвместното приложение на серотонинергични лекарства може да доведе до нежелани реакции, асоциирани с 5-HT (серотонинов синдром: вижте точка 4.4). Препоръчва се внимание и непосредствено клинично наблюдение, когато пароксетин се приема съвместно със серотонинергични лекарствени продукти (като L-триптофан, триптани, опиоди/бупренорфин/трамадол, линезолид, метиленов хлорид (метиленово синьо), SSRI, литий, петидин и лекарства, съдържащи жълт кантарион). В допълнение се препоръчва внимание при употребата на фентанил, използван при обща анестезия или за лечение на хронична болка. Съвместната употреба на пароксетин и МАОИ е противопоказана поради риск от серотонинов синдром, потенциално живото застрашаващо състояние (вижте точка 4.3).

Пимозид

В изпитване с еднократна ниска доза пимозид (2 mg), приложена съвместно с 60 mg пароксетин са демонстрирани повишени нива пимозид средно около 2,5 пъти. Това може да бъде обяснено с доказаните свойства на пароксетин да инхибира CYP2D6. Поради тесния терапевтичен индекс на пимозид и способността му да удължава QT интервала, съвместното приложение на пимозид и пароксетин е противопоказано (вижте точка 4.3).

Лекарство-метаболизиращи ензими

Метаболизмът и фармакокинетиката на пароксетин могат да бъдат повлияни от индукцията или инхибирането на лекарство-метаболизиращи ензими.

Когато пароксетин се приема съвместно с лекарства, за които е известно, че инхибират лекарства-метаболизиращите ензими, трябва да се обмисли приложението на доза пароксетин в ниската част от дозовия интервал.

Не е необходимо начално адаптиране на дозата, когато лекарството се прилага съвместно с индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими (например карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин) или с фозампренавир/ ритонавир. Всяка промяна в дозата на пароксетин (или след започване, или след преустановяване на приема на ензимен индуктор) трябва да се прави в зависимост от клиничния ефект (поносимост и ефикасност).

Нервно-мускулни блокери

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина могат да намалят плазмената холинестеразна активност, което да доведе до удължаване на блокиращото нервно-мускулно действие на мивакуриум и суксаметониум.

Фозампренавир/ ритонавир

Съвместното приложение на фозампренавир/ ритонавир 700/ 100 mg два пъти дневно и пароксетин 20 mg дневно при здрави субекти за 10 дни е понижило съществено плазмените концентрации на пароксетин с приблизително 55%. Плазмените нива на фозампренавир/ ритонавир



при съвместно приложение с пароксетин са били сходни с референтните стойности от други изпитвания, което показва, че пароксетин няма значим ефект върху метаболизма на фозампренавир/ ритонавир. Няма налични данни за ефектите от дългосрочна съвместна употреба на пароксетин и фозампренавир/ ритонавир за повече от 10 дни.

Проциклидин

Ежедневното приложение на пароксетин повишава значимо плазмените нива на проциклидин. При поява на антихолинергични ефекти дозата проциклидин трябва да бъде намалена.

Антиконвулсанти

Карбамазепин, фенитоин, натриев валпроат: Съвместното приложение не показва ефекти върху фармакокинетиката/ фармакодинамиката при пациенти с епилепсия.

CYP2D6 инхибиторна активност на пароксетин

Както и другите антидепресанти, включително SSRI, пароксетин инхибира чернодробния цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибирането на CYP2D6 може да доведе до повишение на плазмените концентрации на едновременно прилаганите лекарствени продукти, метаболизирани от този ензим. Те включват определени антидепресанти (например, клопирамин, нортриптилин и дезипрамин), фенотиазинови невролептици (например, перфеназин и тиоридазин, вижте точка 4.3), рисперидон, атомоксетин, определени антиаритмици клас 1с (например, пропafenон и флекаинид) и метопролол. Не се препоръчва приемът на пароксетин в комбинация с метопролол, когато същия се приема при сърдечна недостатъчност, поради тесния терапевтичен индекс на метопролол при тази индикация.

В литературни данни е докладвано фармакокинетично взаимодействие между CYP2D6 инхибиторите и тамоксифен, което е показало 65-75% понижение в плазмените нива на една от по-активните форми на тамоксифен, а именно ендоксифен. В някои проучвания е докладвана намалена ефикасност на тамоксифен при съместна употреба с някои SSRI антидепресанти. Тъй като намаленият ефект на тамоксифен не може да бъде изключен, съвместната употреба с мощни CYP2D6 инхибитори (включително пароксетин) трябва да се избягва, когато това е възможно (вижте точка 4.4).

Алкохол

Както и при другите психотропни лекарства, пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват приема на алкохол, докато приемат пароксетин.

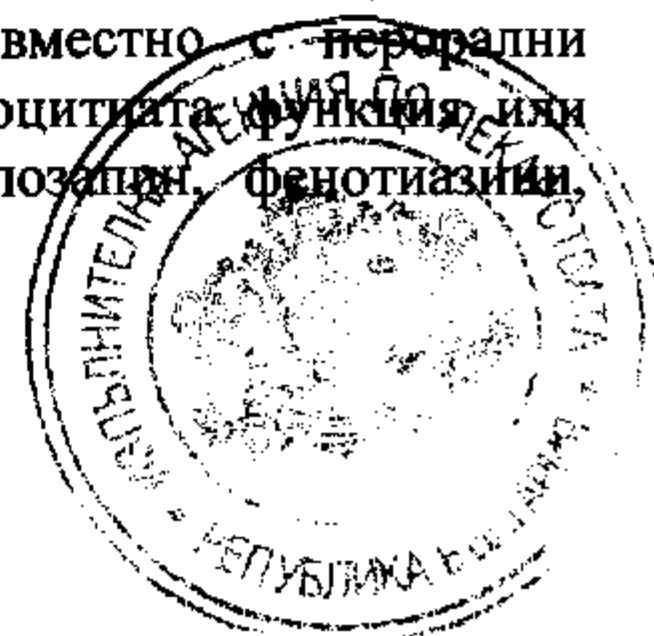
Перорални антикоагуланти

Между пароксетин и пероралните антикоагуланти може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Съвместната употреба на пароксетин и перорални антикоагуланти може да доведе до повишение на антикоагулантната активност и риск от кръвоизливи. Поради тази причина пароксетин трябва да се прилага с внимание при пациенти, които приемат перорални антикоагуланти (вижте точка 4.4).

НСПВС, ацетилсалицилова киселина и други лекарства, повлияващи тромбоцитната функция

Между пароксетин и НСПВС/ ацетилсалицилова киселина може да настъпи фармакодинамично взаимодействие. Съвместната употреба на пароксетин и НСПВС/ ацетилсалицилова киселина може да доведе до повишен риск от кръвоизливи (вижте точка 4.4).

Препоръчва се внимание при пациенти, които приемат SSRI съвместно с перорални антикоагуланти, с лекарства, за които е известно, че повлияват антитромбоцитната функция, или повишават риска от кървене (например, атипични антипсихотици като клозапин, фенотиазини).



повечето трициклични антидепресанти, ацетилсалицилова киселина, НСПВС, COX-2 инхибитори), както и при пациенти с анамнеза за кръвоизливи или такива, предразположени към кървене.

Правастатин

При някои проучвания е наблюдавано взаимодействие между пароксетин и правастатин, което предполага, че съвместното приложение на пароксетин и правастатин може да повиши нивата на глюкоза в кръвта. Пациентите със захарен диабет, които получават едновременно пароксетин и правастатин, може да се нуждаят от адаптиране на дозата на пероралните хипогликемични агенти и/или инсулин (вижте точка 4.4).

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Някои епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от вродени малформации, в частност сърдечно-съдови (например, дефекти на междукламерната и междупредсърдната преграда), асоциирани с употребата на пароксетин през първия триместър от бременността. Механизмът е неизвестен. Наличната информация предполага, че рискът от раждане на дете със сърдечно-съдов дефект след употреба на пароксетин от майката е по-малък от 2/ 100 в сравнение с очакваната честота на подобни дефекти от приблизително 1/ 100 при общата популация.

Пароксетин трябва да се прилага по време на бременност само при наличие на строги индикации. Необходимо е лекуващият лекар да прецени възможностите за алтернативно лечение при жени, които са бременни или планират да забременеят. Внезапното преустановяване на приема трябва да се избягва по време на бременността (вижте „Симптоми на отнемане при преустановяване на лечението с пароксетин“, точка 4.2).

Новородените трябва да бъдат наблюдавани, ако майката е приемала пароксетин в късните стадии на бременността, особено през третия триместър.

Следните симптоми може да се появят при новородени, когато майката е приемала пароксетин в късните стадии на бременността: респираторен дистрес, цианоза, апнея, гърчове, температурна нестабилност, затруднения при хранене, повръщане, хипогликемия, хипертония, хипотония, хиперрефлексия, тремор, страхливост, раздразнителност, летаргия, непрекъснат плач, сънливост и трудност при заспиване. Тези симптоми могат да се дължат или на серотонинергични ефекти, или на симптоми на отнемане. В по-голямата част от случаите тези усложнения настъпват веднага или скоро (< 24 часа) след раждането.

Епидемиологични проучвания подсказват, че употребата на SSRI по време на бременността, в частност в късните стадии на бременността, може да повиши риска от персистираща белодробна хипертония при новороденото (ПБХН). Наблюдаваният риск е приблизително 5 случая на 1000 бременности. В общата популация са наблюдавани 1 до 2 случая на 1000 бременности.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, но не индикират преки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/ феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.3).

Обсервационните данни показват повишен риск (по-малко от 2 пъти) от послеродово кръвотечение след експозиция на SSRI/SNRI в рамките на последния месец преди раждането (вж. точки 4.4 и 4.8).



Кърмене

Малки количества пароксетин се екскретират в кърмата. В публикувани проучвания, серумните концентрации при кърмени деца са били неоткриваеми ($< 2 \text{ ng/ml}$) или много ниски ($< 4 \text{ ng/ml}$) и при тези новородени не са наблюдавани признаци на ефектите на лекарството. Тъй като не се очакват ефекти, възможността за употреба на пароксетин по време на кърмене може да се обмисли.

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че пароксетин може да повлияе качеството на спермата (вижте точка 5.3). *In vitro* данните с човешки материал предполагат, че може да се наблюдава ефект върху качеството на спермата. Въпреки това, докладваните случаи при хора при прием на някои SSRI (включително пароксетин), показват, че ефектът върху качеството на спермата е обратим. До момента не е наблюдаван ефект върху фертилитета при хора.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клиничният опит е показал, че лечението с пароксетин не се асоциира с увреждане на когнитивната или психомоторната функция. Въпреки това, както при всички психоактивни лекарства, пациентите трябва да бъдат предупредени да внимават при шофиране или работа с машини.

Въпреки, че пароксетин не повишава нарушенията на умствените и двигателни умения, причинени от алкохол, съвместната употреба на пароксетин и алкохол не се препоръчва.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Някои от нежеланите реакции, описани по-долу може да намалееят по интензитет и честота с продължаване на лечението и като цяло не изискват преустановяване на лечението. Нежеланите лекарствени реакции за изредени съобразно система-орган-клас и честота. Честотата се дефинира както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: левкопения, анормално кървене, главно по кожата и лигавиците (включително екхимоза и гинекологично кървене).

Много редки: тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Много редки: тежки и потенциално фатални алергични реакции (включително анафилактични реакции и ангиоедем).

Ендокринни нарушения

Много редки: синдром на неправилната секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишени нива на холестерол, понижен апетит.

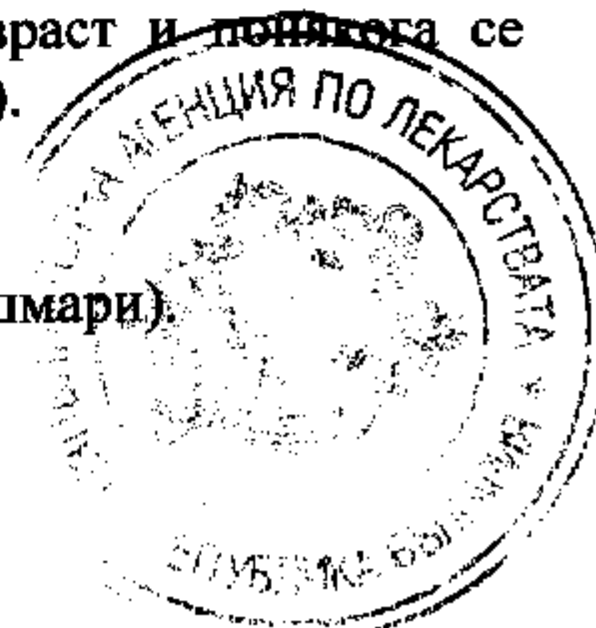
Нечести: променен гликемичен контрол е съобщаван при пациенти с диабет (вижте точка 4.4).

Редки: хипонатриемия.

Хипонатриемия е съобщавана предимно при пациенти в старческа възраст и понякога се дължи на синдрома на неправилната секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

Психични нарушения

Чести: сънливост, безсъние, възбуда, анормални сънища (включително кошмари).



Нечести: обърканост, халюцинации.

Редки: маниакални реакции, тревожност, деперсонализация, панически атаки, акатизия (вижте точка 4.4).

С неизвестна честота: суицидни мисли и поведение, агресия, бруксизъм.

Случаите на суицидни мисли и поведение са докладвани по време на лечение с пароксетин или непосредствено след преустановяване на лечението (вижте точка 4.4).

Случаи на агресия за наблюдавани при постмаркетинговия опит.

Тези симптоми могат да се дължат и на скрито заболяване.

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, тремор, главоболие, нарушена концентрация.

Нечести: екстапирамидни нарушения.

Редки: гърчове, синдром на неспокойните крака (RLS).

Много редки: серотонинов синдром (симптомите може да включват възбуда, обърканост, диафореза, халюцинации, хиперрефлексия, миоклонус, студени тръпки, тахикардия и тремор).

Съобщенията за екстрапирамидни нарушения, включително орофациална дистония са получени при пациенти със съпътстващи двигателни нарушения или при такива, които приемат невролептични лекарства.

Очни нарушения

Чести: замъглено зрение.

Нечести: мидриаза (вижте точка 4.4).

Много редки: остра глаукома.

Нарушения на ухото и лабиринта

С неизвестна честота: тинитус.

Сърдечни нарушения

Нечести: синусова тахикардия.

Редки: брадикардия.

Съдови нарушения

Нечести: преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане, постурална хипотония.

Преходно повишаване или понижаване на кръвното налягане е докладвано след лечение с пароксетин обикновено при пациенти със съществуваща хипертония или тревожност.

Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения

Чести: прозяване.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене.

Чести: запек, диария, повръщане, сухота в устата.

Много редки: кървене от стомашно-чревния тракт.

С неизвестна честота: микроскопски колит.

Хепатобилиарни нарушения

Редки: повишени чернодробни ензими.

Много редки: чернодробни събития (като хепатит, понякога свързан с жълтеница и/или чернодробна недостатъчност).

Докладвано е повишение на чернодробните ензими.



Постмаркетингови съобщения за чернодробни събития (като хепатит, понякога свързан с жълтеница и/ или чернодробна недостатъчност) също са докладвани много рядко.

Необходимо е да се обмисли преустановяване на употребата на пароксетин, ако се наблюдава дългосрочно повишение на чернодробните ензими при функционалните тестове.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: изпотяване.

Нечести: кожни обриви, пруритус.

Много редки: много тежки кожни нежелани реакции (включително еритема мултиформе, Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза), уртикария, реакции на фоточувствителност.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: задръжка на урина, инконтиненция.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: сексуална дисфункция.

Редки: хиперпролактинемия/ галакторея, менструални нарушения (включително менорагия, метрорагия, аменорея, забавяне на менструация и нередовна менструация).

Много редки: приапизъм.

С неизвестна честота: ослеродово кръвотечение. Това събитие е съобщавано за класа лекарства SSRI/SNRI (вж. точки 4.4 и 4.6).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: артралгия, миалгия.

Епидемиологични проучвания, проведени основно при пациенти на и над 50-годишна възраст, показват повишен риск от костни фрактури при пациенти, приемащи SSRI и трициклични антидепресанти. Механизмът, водещ до този риск не е известен.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения, повишаване на телото.

Много редки: периферен едем.

СИМПТОМИ НА ОТНЕМАНЕ ПРИ ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ПАРОКСЕТИН

Чести: замаяност, сетивни нарушения, нарушения на съня, тревожност, главоболие.

Нечести: възбуда, гадене, тремор, обърканост, потене, емоционална нестабилност, зрителни нарушения, палпитации, диария, раздразнителност.

Преустановяването на приема на пароксетин (особено когато е внезапно) често води до симптоми на отнемане. Докладвани са замаяност, сетивни нарушения (включително парестезия, усещане за електрически шок и тинитус), нарушения на съня (включително интензивно сънуване), възбуда или тревожност, гадене, тремор, обърканост, потене, главоболие, диария, палпитации, емоционална нестабилност, раздразнителност и зрителни нарушения.

Обикновено тези симптоми са леки до умерени и самоограничаващи се, но при някои пациенти могат да са тежки и/ или продължителни. Поради тази причина се препоръчва при продължително лечение с пароксетин, преустановяването на приема да става постепенно чрез понижаване на дозата (вижте точка 4.2 и точка 4.4).



НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, УСТАНОВЕНИ ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ КЛИНИЧНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ

Наблюдавани са следните нежелани реакции:

Повишена честота на суицидни поведения (включително суицидни опити и мисли), самонараняване и повишена враждебност. Суицидни мисли и опити са наблюдавани основно при клиничните проучвания при подрастващи с тежко депресивно разстройство. Повишена враждебност се е появявала главно при деца с обесивно-компулсивно разстройство, и особено при деца на възраст до 12 години.

В допълнение са били наблюдавани и следните реакции: понижен апетит, тремор, потене, хиперкинезия, възбуда, емоционална лабилност (включително плач и промени в настроението), кървене, главно на кожата и лигавиците.

Реакциите, наблюдавани след преустановяване/ намаляване на пароксетин са: емоционална лабилност (включително плач, промяна в настроението, самонараняване, суицидни мисли и опити), нервност, замаяност, гадене и абдоминална болка (вижте точка 4.4).

Вижте точка 5.1 за повече информация относно педиатричните клинични проучвания.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми и признаци

От наличната информация при предозиране на пароксетин е доказана широка граница на безопасност.

Опитът при предозиране на пароксетин е показал, че в допълнение към симптомите, посочени в точка 4.8 са докладвани и повишена температура и неволеви мускулни контракции. Обикновено пациентите се възстановяват без сериозни последици, дори когато са приели дози до 2000 mg еднократно. Понякога са съобщавани събития като кома или ЕКГ промени, много рядко с фатален изход, обикновено когато пароксетин е приеман съвместно с други психотропни лекарства със или без алкохол.

Овластяване на симптомите

Не е известен специфичен антидот.

Лечението трябва да включва общите мерки за лечение на предозиране с антидепресанти.

Ако е възможно няколко часа след предозирането може да се обмисли приложение на 20-30 g активен въглен, за да се намали абсорбцията на пароксетин. Необходими са поддържащи мерки с често мониториране на жизнените показатели и внимателно наблюдение. Лечението на пациента трябва да следва клиничните индикации.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Антидепресанти – селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин, АТС код: N06AB05.

Механизъм на действие

Пароксетин е мощен и селективен инхибитор на 5-хидрокситриптаминово захващане (5-НТ, серотонин) и неговото антидепресивно действие и ефективност при лечение на obsесивно-компулсивно разстройство, социално тревожно разстройство/ социална фобия, генерализирано тревожно разстройство, посттравматично стресово разстройство и паническо разстройство се счита за свързано със специфичното му инхибиране на 5-НТ захващане в мозъчните неврони.

Пароксетин химически не принадлежи към трицикличните, тетрацикличните и другите налични антидепресанти.

Пароксетин има слаб афинитет към мускариновите холинергични рецептори, а проучванията при животни показват слаби антихолинергични свойства.

В съответствие със селективното му действие, *in vitro* проучванията показват, че за разлика от трицикличните антидепресанти, пароксетин има нисък афинитет към α_1 , α_2 и бета-адренорецепторите, допаминови (D2), 5-НТ1-подобни, 5-НТ2-подобни и хистаминови (H1) рецептори. Тази липса на взаимодействие с постсинаптичните рецептори *in vitro* е потвърдена от *in vivo* проучвания, които са демонстрирали липса на депресивно действие върху ЦНС и хипотензивни свойства.

Фармакодинамични ефекти

Пароксетин не уврежда психомоторната функция и не потенцира депресивните ефекти на етанол.

Както и при другите селективни инхибитори на обратното захващане на 5-НТ, пароксетин предизвиква симптоми на прекомерна 5-НТ рецепторна стимулация, когато е прилаган при животни, след прием на моноаминоксидазни инхибитори (МАОИ) или триптофан.

Проучвания на поведението и ЕЕГ са показали, че в дози над необходимите за инхибиране на 5-НТ захващането пароксетин не притежава по-голяма активност. Активността му не е „амфетамин-подобна“.

Проучванията при животни показват, че пароксетин се понася добре от сърдечно-съдовата система. Пароксетин не води до съществени изменения в кръвното налягане, пулса и ЕКГ след прием от здрави субекти.

Проучванията показват, че за разлика от антидепресантите, които инхибират обратното захващане на норадреналин, пароксетин има много по-малка склонност да инхибира антихипертензивните ефекти на гуанетидина.

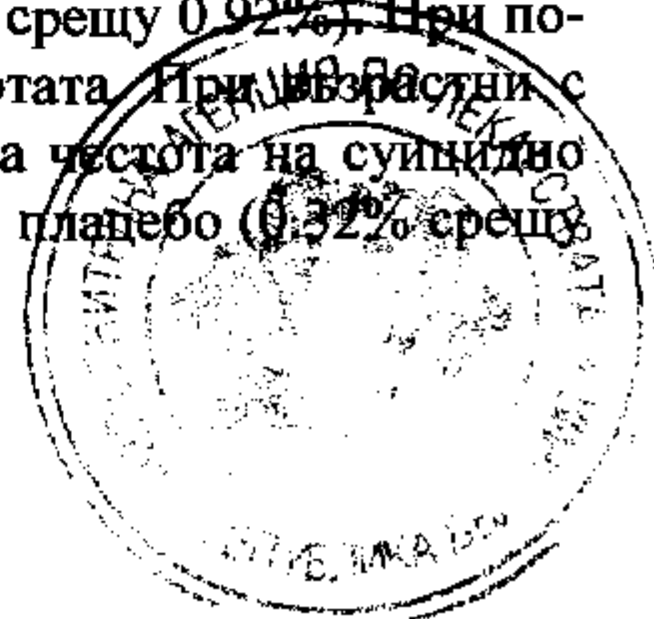
При лечението на депресивни разстройства пароксетин проявява ефикасност, сравнима със стандартните антидепресанти.

Съществуват доказателства, че пароксетин може да бъде полезен за пациенти, които не отговарят на стандартно лечение.

Сутрешната доза пароксетин няма неблагоприятни ефекти нито върху качеството, нито върху продължителността на съня. Освен това е вероятно сънят на пациентите да се подобри, ако те отговарят на лечението с пароксетин.

Анализ на суицидността при възрастни

Специфичен анализ на ефикасността на пароксетин в плацебо контролирани проучвания при възрастни с психични разстройства е показал по-висока честота на суицидно поведение при млади възрастни (18-24 години), лекувани с пароксетин в сравнение с плацебо (2.19% срещу 0.92%). При по-възрастните субекти в групата не е наблюдавано такова повишение на честотата. При възрастни с тежко депресивно разстройство (от всички възрасти) е наблюдавана повишена честота на суицидно поведение при пациенти, лекувани с пароксетин, в сравнение с тези, лекувани с плацебо (9.32% срещу



0.05%); всички събития са били суицидни опити. Въпреки това, повечето от тези опити при пароксетин (8 от 11) са били при млади възрастни (вижте също точка 4.4).

Дозов отговор

При проучванията с фиксирана доза е наблюдавана плоска крива на съотношението доза – отговор, която не предполага предимство по отношение на ефикасността при по-високи от препоръчаните дози. Въпреки това са налице клинични данни, които предполагат, че повишаването на дозата може да е от полза при някои пациенти.

Дългосрочна ефикасност

Дългосрочната ефикасност на пароксетин е показана в 52-седмично поддържащо проучване с дизайн за превенция на рецидив: при 12% от пациентите, получаващи пароксетин (20–40 mg дневно) е наблюдаван рецидив, в сравнение с 28% от пациентите, лекувани с плацебо.

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при лечение на обесивно-компулсивно разстройство е проучвана при три 24-седмични поддържащи проучвания с дизайн за превенция на рецидив. Едно от трите проучвания е постигнало съществена разлика в пропорциите на рецидивирание между пароксетин (38%) в сравнение с плацебо (59%).

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при лечение на паническо разстройство е демонстрирана при 24-седмично поддържащо проучване с дизайн за превенция на рецидив: при 5% от пациентите, приемали пароксетин (10–40 mg дневно) е наблюдаван рецидив, в сравнение с 30% от пациентите, приемали плацебо. Този факт е подкрепен от 36-седмично поддържащо проучване.

Дългосрочната ефикасност на пароксетин при лечение на социално тревожно разстройство, генерализирано тревожно разстройство и посттравматично стресово разстройство не е достатъчно доказана.

Нежелани лекарствени реакции, установени при педиатричните клинични проучвания

В краткосрочни (до 10-12 седмици) клинични проучвания при деца и юноши са наблюдавани следните нежелани реакции при пациенти, лекувани с пароксетин, с честота поне 2% от пациентите и при процент поне два пъти по-голям, отколкото при плацебо: повишение на суицидните поведения (включително суицидни опити и мисли), самонараняване и повишена враждебност. Суицидните мисли и опити са наблюдавани основно при клинични проучвания при юноши с тежко депресивно разстройство. Повишена враждебност е наблюдавана особено при деца с обесивно-компулсивно разстройство, и в частност при деца на възраст под 12 години. Други нежелани реакции, наблюдавани при пароксетин в сравнение с плацебо са: понижен апетит, тремор, потене, хиперкинезия, възбуда, емоционална лабилност (включително плач и промени в настроението).

При проучвания с намаляване на дозата, симптомите, докладвани при намаляване на дозата или след преустановяване на лечението с пароксетин с честота поне 2% от пациентите и при процент поне два пъти по-голям, отколкото при плацебо са: емоционална лабилност (включително плач, промени в настроението, самонараняване, суицидни мисли и опити), нервност, замаяност, гадене и коремна болка (вижте точка 4.4).

При пет паралелни групови проучвания с продължителност на лечението от осем седмици до осем месеца са наблюдавани нежелани реакции, свързани с кървене, основно на кожата и лигавиците, с честота 1.74% при пациенти, лекувани с пароксетин, в сравнение с 0.74% при пациенти, лекувани с плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства



Абсорбция

Пароксетин се абсорбира добре след перорален прием и преминава метаболизъм при първо преминаване през черния дроб. Поради това, количеството пароксетин в системната циркулация е по-малко от това, което се абсорбира в стомашно-чревния тракт. Частично насищане от ефекта на първо преминаване и понижаване на плазмения клирънс настъпват, когато се повиши натоварването на организма с по-висока еднократна доза или при многократни дози. Това води до непропорционално повишаване на плазмените концентрации на пароксетин, което означава, че фармакокинетичните параметри не са константни, водещи до нелинейна кинетика. Въпреки това, нелинейността като цяло е малка и се ограничава до тези субекти, които имат ниски плазмени нива при ниски дози.

Системните нива в стационарно състояние се постигат за 7 до 14 дни след започване на лечението с лекарствена форма с незабавно или контролирано освобождаване, а фармакокинетиката не се променя при дългосрочно лечение.

Разпределение

Пароксетин се разпределя широко в тъканите, а фармакокинетичните изчисления показват, че само 1% от количеството пароксетин в тялото остава в плазмата.

Приблизително 95% от наличния пароксетин се свързва с плазмените белтъци в терапевтични концентрации.

Не е установена връзка между плазмените концентрации на пароксетин и клиничния ефект (нежелани реакции и ефикасност).

Биотрансформация

Главните метаболити на пароксетин са полярни и конюгирани продукти на оксидацията и метилирането, които се очистват лесно. От гледна точка на тяхната относителна липса на фармакологична активност, най-вероятно те допринасят за терапевтичните ефекти на пароксетин.

Метаболизмът не компрометира селективното действие на пароксетин върху невронното захващане на 5-НТ.

Елиминиране

Екскрецията чрез урината на непроменен пароксетин като цяло е по-малка от 2% от дозата, докато тази на метаболитите е около 64% от дозата. Около 36% от дозата се екскретира с изпражненията, вероятно чрез жлъчката, от които непроменен пароксетин представлява по-малко от 1% от дозата. По този начин пароксетин се елиминира почти изцяло чрез метаболизма.

Метаболитната екскреция е двуфазна, първоначално резултат от метаболизма на първо преминаване и, впоследствие, контролирано от системната елиминация на пароксетин.

Елиминационният полуживот варира, но обикновено е около 1 ден.

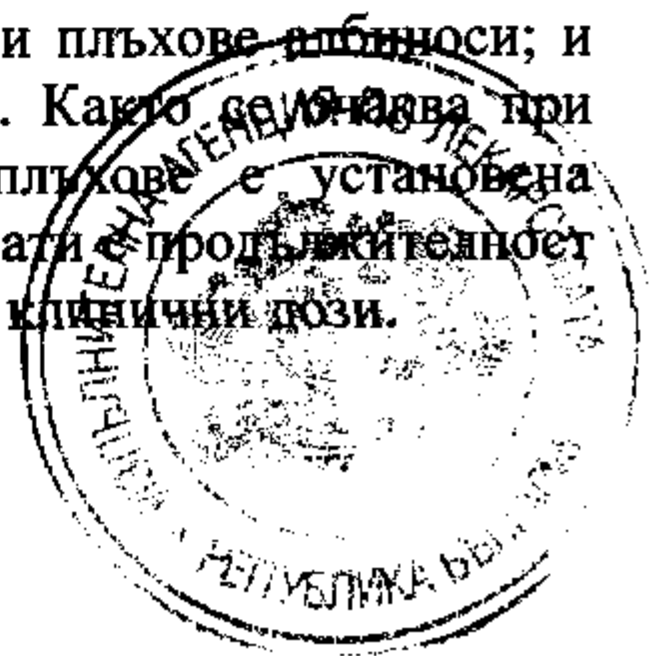
Специални популации

Пациенти в старческа възраст и пациенти с бъбречно/ чернодробно увреждане

Повишени плазмени концентрации на пароксетин се наблюдават при пациенти в старческа възраст, при пациенти с тежко бъбречно увреждане или при такива с чернодробно увреждане, но диапазона на плазмените концентрации се припокрива с този при здрави възрастни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания са били провеждани при резус-маймуни и плъхове-албиноси; и при двете групи метаболитният път е бил сходен с този, описан при хора. Капто се наблюдава при липофилните амини, включително трицикличните антидепресанти, при плъхове е установена фосфолипидоза. Фосфолипидоза не е наблюдавана при проучванията при примати с продължителност до една година при дози, които са били до 6 пъти по-високи от препоръчаните клинични дози.



Карциногенеза: При двугодишни проучвания, проведени при мишки и плъхове, пароксетин не е изявил туморогенен ефект.

Генотоксичност: Генотоксичност не е наблюдавана в набор от *in vitro* и *in vivo* тестове.

Проучвания на репродуктивната токсичност при плъхове са показали, че пароксетин засяга мъжкия и женския фертилитет като намалява индекса на фертилитета и честотата на забременяване. При плъхове е наблюдавана повишена смъртност на новородените и забавена осификация. По-късните ефекти вероятно са свързани с токсичност при майката и не се приемат за преки ефекти върху плода/новороденото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза (Е 460)

Калциев хидрогенфосфат дихидрат (Е 341)

Кроскармелоза натрий (Е 468)

Силициев диоксид, колоиден, безводен (Е 551)

Магнезиев стеарат (Е 470b).

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни или матови блистери от PVC/ Al фолио, поставени в картонена кутия, съдържаща 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 180 или 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str., 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Парикс 20 mg:

Reg. №: 20150149

Парикс 30 mg:



Reg. №: 20150150

Парикс 40 mg:

Reg. №: 20150151

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 май 2015 г.

Дата на последно подновяване: 28 април 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/ 2023

