

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ГОТОВ ЛЕК

DEPROZEL / ДЕПРОЗЕЛ 20 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 20 mg пароксетин во облик на пароксетин хлорид хемихидрат.
Списокот на помошни супстанции побарајте го во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Депрозел 20 mg филм-обложени таблети се бели до речиси бели, тркалезни биконвексни филм-обложени таблети, со втисната ознака „2“ на едната страна и „0“ на другата страна од разделната линија и ознака „PX“ на другата страна на таблетата. Таблетите можат да се скршат на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Лекување на:

- епизода на голема депресија,
- опсесивно-компулзивно нарушување,
- панично нарушување со или без агорафобија,
- социјално анксиозно нарушување/социјална фобија,
- генерализирано анксиозно нарушување,
- посттрауматско стресно нарушување.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Епизода на голема депресија Препорачаната доза е 20 mg дневно. Подобрувањето на пациентите вообичаено започнува по недела дена, но некогаш може да се забележи дури по втората недела на терапијата. Како и останатите антидепресиви, ефектот на дозата треба да се следи и доколку е потребно, дозата да се прилагоди од 3 до 4 недели по почетокот на терапијата, а понатаму да се прилагодува според клиничката потреба. Кај некои пациенти, кај кои со дозата од 20 mg не е постигнат задоволителен одговор, дозата може постепено да се зголемува за по 10 mg, до најмногу 50 mg на ден, зависно од одговорот на пациентот. Пациентите со депресија треба да се лекуваат доволно долго (најмалку 6 месеци), за да исчезнат симптомите.

Опсесивно-компулзивно нарушување

Препорачаната доза е 40 mg дневно. Терапијата треба да се започне со доза од 20 mg/ден, а потоа постепено да се зголемува за по 10 mg до препорачаната доза. Ако и по неколку недели терапија со препорачаната доза на пароксетин нема соодветен клинички одговор, кај некои пациенти



може да се постигне подобрување со постепено зголемување на дозата до најмногу 60 mg пароксетин на ден.

Пациентите со опсесивно-компулзивно нарушување треба да се лекуваат доволно долго за да исчезнат на симптомите на болеста. Може да биде период од неколку месеци или уште подолго (видете дел 5.1.).

Панично нарушување

Препорачана доза е 40 mg пароксетин на ден. Лекувањето започнува со 10 mg пароксетин на ден и дозата постепено се зголемува за по 10 mg, според одговорот на пациентот, до препорачаната доза. Се препорачува ниска почетна доза за да се избегне можно влошување на симптомите на паника, до што обично доаѓа во раната фаза на лекувањето на ова нарушување. Ако и по неколку недели терапија со препорачаната доза на пароксетин нема соодветен клинички одговор, кај некои пациенти може да се постигне подобрување со постепено зголемување на дозата до најмногу 60 mg пароксетин на ден.

Пациентите со панично нарушување треба да се лекуваат доволно долго за да исчезнат симптомите на болеста. Може да биде период од неколку месеци или уште подолго (видете дел 5.1.).

Социјално анксиозно нарушување/социјална фобија

Препорачаната доза е 20 mg дневно. Ако кај пациентот не се забележи подобрување на состојбата во рок од неколку недели, тогаш кај некои пациенти може да се постигне подобрување со постепено зголемување на дозата за по 10 mg до најмногу 50 mg дневно. Долготрајната употреба треба редовно да се проценува (видете дел 5.1.).

Општо анксиозно нарушување

Препорачаната доза е 20 mg дневно. Ако кај пациентот не се забележи подобрување на состојбата во рок од неколку недели, тогаш кај некои пациенти може да се постигне подобрување со постепено зголемување на дозата за по 10 mg до најмногу 50 mg дневно. Долготрајната употреба треба редовно да се проценува (видете 5.1.).

Пострауматско стресно нарушување

Препорачаната доза е 20 mg дневно. Ако при препорачаната доза одговорот биде недоволен и по неколку недели, кај некои пациенти може да се постигне подобрување со постепено зголемување на дозата за по 10 mg до најмногу 50 mg дневно. Долготрајната употреба треба редовно да се проценува (видете дел 5.1.).

Општи информации

Симптоми поврзани со прекилот на употребата на пароксетин
Нагло прекинување на терапијата треба да се избегнува (видете дел 4.4 и 4.8). Во спроведените клинички испитувања бил применет режим на постепено намалување на дозата за по 10 mg во интервали од една недела. Доколку при намалување на дозата се јават симптоми кои не може да се поднесат, треба да се земе предвид враќање на претходно пропишаната



доза. Потоа лекарот може повторно да почне да ја намалува дозата, но поспоро.

Посебни групи пациенти

Постари пациенти

Кај постари пациенти се јавуваат зголемени концентрации на пароксетин во плазмата, но опсегот на концентрации се преклопува со оној забележан кај помлади испитаници. Дозирањето треба да се започне со дозата препорачана за возрасни. Зголемувањето на дозата може да биде корисно за некои пациенти, но највисоката доза не треба да надминува 40mg дневно.

Деца и адолесценти (7-17 години)

Пароксетин не треба да им се дава на деца и адолесценти, затоа што контролираните клинички испитувања покажале дека земањето на пароксетин било поврзано со зголемен ризик од самоубиствено однесување и непријателство. Покрај тоа, тие испитувања не покажале ни соодветна терапевтска ефикасност (видете дел 4.4. и 4.8).

Деца помлади од 7 години

Употребата на пароксетин кај деца помлади од 7 години не е испитувана. Пароксетин не треба да се употребува за оваа возрасна група сè додека не се докажат неговата безбедност и ефикасност за оваа старосна група.

Пациенти со нарушена бубрежна/црнодробна функција

Кај пациенти со тешко нарушена бубрежна функција (клиренс на креатинин помал од 30 mL/min) или со нарушена црнодробна функција растат концентрациите на пароксетин во плазмата. Затоа, дозата треба да се сведе на долната граница од препорачаниот опсег на дозирање.

Начин на употреба

Се препорачува пароксетин да се употребува по еднаш дневно, наутро, со оброк.

Таблетата треба да се проголта, да не се цвака.

4.3. Контраиндикации

Позната пречувствителност на пароксетин или на која било од помошните супстанции наведени во дел 6.1.

Пароксетин е контраиндициран во комбинација со инхибитори на моноаминооксидаза (MAO). Во исклучителни околности, линезолид (антибиотик кој е реверзибилен инхибитор на MAO) може да биде даден во комбинација со пароксетин ако има услови за близок надзор на симптоми на серотонински синдром и следење на крвниот притисок (видете дел 4.5).

Терапијата со пароксетин може да се започне:

- 2 недели по прекин на терапијата со ирреверзибилни MAO-инхибитори или
- најмалку 24 часа по прекин на терапијата со реверзибилни MAO-инхибитори (на пр: моклобемид, линезолид, метилтионинум хлорид (метиленско сино)).

Треба да помине најмалку 1 недела помеѓу прекилот на терапијата со пароксетин и почетокот на терапијата со кој било MAO-инхибитор.



Пароксетин не смее да се употребува во комбинација со тиоридазин бидејќи, како и сите други лекови кои го инхибираат хепаталниот ензим CYP450 2D6, пароксетин може да го зголеми нивото на тиоридазин во плазмата (видете дел 4.5.). Поединечната употреба на тиоридазин може да го продолжи QT-интервалот со придружна појава на сериозни вентрикуларни аритмии како што е *torsades de pointes* дури и ненадејна смрт. Пароксетин не смее да се употребува истовремено со пимозид (видете дел 4.5.).

4.4. Посебни предупредувања и посебни мерки за претпазливост

Терапијата со пароксетин треба да се започне внимателно по најмалку две недели од прекилот на лекувањето со иреверзибилен MAO-инхибитор или 24 часа по прекилот на терапијата со реверзибилен MAO-инхибитор. Дозата на пароксетин треба постепено да се зголемува сè додека не се постигне оптимален одговор (видете дел 4.3 и 5.4).

Педијатриска популација

Пароксетин не смее да се користи за терапија на деца и адолесценти под 18 години. Во клиничките испитувања, самоубиствено однесување (обид за самоубиство и самоубиствени мисли) како и непријателство (првенствено агресија, спротивставување и бес) биле почесто забележани меѓу децата и адолесцентите лекувани со антидепресиви во споредба со оние лекувани со плацебо. Ако според клиничката потреба, лекарот сепак донесе одлука за лекување со овој лек, пациентот треба внимателно да се следи заради можна појава на самоубиствени симптоми. Дополнително, досегашните податоци за долготрајна безбедност кај деца и адолесценти во однос на растот, созревањето, како и менталниот и друштвениот развој не се доволни.

Самоубиство/самоубиствени мисли

Депресијата е поврзана со зголемен ризик од појава на самоубиствени мисли, самоповредување и самоубиство (настани поврзани со самоубиство). Ризикот од самоубиство може да потрае сè до постигнување на стабилна ремисија. Со оглед на тоа дека не мора да дојде до подобрување во текот на првите неколку недели од терапијата или подолго, потребно е пациентите внимателно да се следат до настапување на подобрувањето. Вообичаеното клиничко искуство со сите антидепресиви е дека ризикот од самоубиство може да се зголеми во почетните фази на опоравувањето.

Другите психијатриски состојби за кои се пропишува пароксетин може, исто така, да се поврзани со покачен ризик од самоубиствено однесување. Ваквите состојби можат да бидат коморбидни при тешко депресивно нарушување. Истите мерки за претпазливост кои се спроведуваат кога се лекуваат пациенти со тешко депресивно нарушување треба да се спроведуваат и кога се лекуваат пациенти со други психијатриски нарушувања.

Кај пациенти со историја на настани поврзани со самоубиство, како и кај оние кои покажуваат значителен степен на самоубиствени мисли пред почетокот на терапијата, е познато дека имаат поголем ризик од самоубиствени мисли или обиди за самоубиство и треба внимателно да се следат за време на терапијата. Мета-анализите на плацебо-контролирани клинички испитувања на антидепресиви кај возрасни пациенти со психијатриски нарушувања,



пациентите помлади од 25 години покажале зголемен ризик од самоубиствено однесување кај групата која добивала антидепресиви во споредба со групата која добивала плацебо (видете дел 5.1.).

Кај млади пациенти на возраст 18-29 години постои можност од зголемен ризик од самоубиствено однесување.

Потребно е внимателно следење на пациентите, особено на оние со висок ризик треба им се даде придружна терапија особено при започнување со терапијата и при промена на дозата. Пациентите (и негувателите на пациентите) треба да бидат информирани дека има потреба од следење на какво било клиничко влошување, појава на самоубиствени мисли/однесување или размислување за самоповредување и веднаш да побараат лекарска помош ако се појават овие симптоми.

Акатизија/психомоторен немир

Употребата на пароксетин била поврзана со развој на акатизија, која се манифестира со внатрешно чувство на немир и психомоторна агитација, на пример, неспособност да се седи или стои мирно обично поврзано со субјективна вознемиреност. Акатизија најчесто се јавува во текот на првите неколку недели од терапијата. Кај пациентите кои ќе развијат такви симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Серотонински синдром/невролептичен малиген синдром

Во ретки случаи, може да се јави развој на состојби слични серотонински синдром или невролептички малиген синдром поврзани со терапијата со пароксетин, особено кога се дава во комбинација со други серотонинергични и/или невролептични лекови. Бидејќи овие синдроми можат да доведат до состојби опасни по живот, терапијата со пароксетин треба да се прекине ако се јават такви случаи (кои се карактеризираат со збир на симптоми како на пример хипертермија, ригидност, миоклонус, автономна нестабилност со можни брзи флуктации на виталните знаци, промени на менталниот статус вклучувајќи конфузија, раздразливост, екстремна агитација која прогресира до делириум и кома) и треба да се воведат супортивно симптоматско лекување. Пароксетин не треба да се користи во комбинација со серотонински прекурсор (на пример L-триптофан, окситриптан) заради ризикот од серотонински синдром (видете дел 4.3 и 4.5).

Манија

Како и другите антидепресиви, пароксетин мора внимателно да се употребува кај пациенти со историја на манија. Доколку пациентот влезе во манична фаза, терапијата со пароксетин треба да се прекине.

Нарушување на бубрези/црн дроб

Се препорачува претпазливост кај пациенти со тешко бубрежно оштетување и кај оние со ослабена функција на црниот дроб (видете дел 4.2).

Дијабетес

Кај пациенти со дијабетес, лекувањето со SSRI (англ. кратенка - селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин) може да ја намали контролата на гликемијата. Можеби ќе треба да се прилагоди дозата на инсулин и/или перорални хипогликемици. Дополнително, има испитувања кои



укажуваат дека може да се јави зголемување на гликоза во крв кога пароксетин и правастатин се земаат заедно (видете дел 4.5).

Епилепсија

Како и кај другите антидепресиви, пароксетин треба претпазливо да се користи кај пациенти со епилепсија.

Конвулзии

Општо, инциденцијата на напади е помала од 0,1% кај пациенти лекувани со пароксетин. Ако се појават напади, давањето на пароксетин мора да се прекине.

Електроконвулзивна терапија

Постои само ограничено клиничко искуство за истовремено лекување со пароксетин и електроконвулзивна терапија.

Глауком

Како и со другите селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (англ. *selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI*), пароксетин може да предизвика мидријаза и треба претпазливо да се користи кај пациенти со глауком со тесен агол или со историја на глауком.

Срцеви нарушувања

Вообичаените мерки за претпазливост треба да се спроведуваат кај пациенти со срцеви нарушувања.

Хипонатремија

Хипонатремија е ретко забележана, главно кај повозрасни. Кај пациенти со ризик од хипонатремија е неопходна претпазливост, на пример при истовремено земање на други лекови и при цироза. Хипонатремијата генерално поминува по престанок на земање на пароксетин.

Хеморагија

При земање на SSRI биле забележани абнормалности поврзани со кожни крвавења како ехимоза и пурпура. Забележани биле и други хеморагични манифестации на пр. гастроинтестинална хеморагија и гинеколошка хеморагија. Ризикот за на настани на крвавење кои се неповрзани со менструација може да биде зголемен кај повозрасните пациенти. SSRI/SNRI може да го зголемат ризикот од постпартална хеморагија (видете делови 4.6. и 4.7.)

Се советува претпазливост кај пациенти кои земаат SSRI истовремено со перорални антикоагуланси, лекови за кои се знае дека влијаат на функцијата на тромбоцитите како и други лекови кои можат да го зголемат ризикот од крвавење (на пр. атипични антипсихотици како клозапин и фенотиазини, повеќето трициклични антидепресиви (TCA), ацетилсалицилна киселина, нестероидни антиревматици (NSAID), инхибитори на циклоксигеназа (COX-2), како и кај пациенти со позната склоност на крвавења или состојби кои може да предизвикаат склоност кон крвавење.



Интеракција со тамоксифен

Пароксетин, силен инхибитор на CYP2D6, може да доведе до намалување на концентрацијата на ендоксифен, еден од најважните активни метаболити на тамоксифен. Затоа, ако е можно, пароксетин треба да се избегнува за време на терапијата со тамоксифен (видете дел 4.5).

Симптоми поврзани со прекилот на употребата на пароксетин

Симптомите поврзани со прекилот на употребата на пароксетин се вообичаени, особено ако прекилот е нагол (видете дел 4.8). Во клиничките испитувања, несаканите дејства забележани при прекин на терапијата се јавиле кај 30% од пациентите лекувани со пароксетин во споредба со 20% од пациентите лекувани со плацебо. Симптомите поврзани со прекилот на употребата на пароксетин не се исти со симптомите кои се јавуваат при земање на лекови кои создаваат навика или зависност.

Ризикот од појава на симптоми поврзани со прекилот на примената може да зависи од неколку фактори, вклучувајќи го траењето на лекувањето и големината на дозата, како и брзината на намалување на дозата. Забележани се вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија, чувство на електричен шок), нарушувања на сонот (вклучувајќи живописни соништа), агитација или анксиозност, мачнина, тремор, збунетост, потење, главоболка, дијареја, палпитации, емоционална нестабилност, раздразливост и нарушувања на видот. Обично овие симптоми се благи до умерени, сепак, кај некои пациенти тие може да бидат со силен интензитет. Вообичаено се појавуваат во првите денови по прекилот на лекувањето, но многу ретко се забележани и кај пациенти кои случајно ја пропуштиле дозата. Обично овие симптоми се самоограничувачки и обично се повлекуваат за 2 недели, иако кај некои лица може да потраат и подолго време (2-3 месеци или подолго). Затоа, се советува дозата на пароксетин постепено да се намалува при прекин на терапијата во текот на неколку недели или месеци, зависно од потребите на пациентот (видете дел 4.2).

Сексуална дисфункција

Селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRI) / инхибитори на повторно преземање на серотонин и норадреналин (SNRI) може да предизвикаат симптоми на сексуална дисфункција (видете дел 4.7). Има извештаи за долготрајна сексуална дисфункција каде што симптомите продолжуваат и покрај прекинувањето на SSRI/SNRI.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Серотонергични лекови

Како и другите инхибитори на повторно преземање на серотонин, истовремената примена со серотонергични лекови може да доведе до појава на дејства поврзани со 5-HT (серотонински синдром: видете дел 4.4). Се препорачува претпазливост и строг клинички надзор при истовремена употреба на серотонергични лекови (на пр. L-триптофан, триптани, трамадол, линезолд, метилтиониниум хлорид (метиленско сино) инхибитори на повторно преземање на серотонин, литиум, петидин, бупренорфин и препарати на кантарион-*Hypericum perforatum*) со пароксетин. Се препорачува претпазливост и кога фентанил се употребува за општа



анестезија или за лекување на хронична болка. Истовремената употреба на пароксетин и MAO-инхибитори е контраиндицирана заради ризикот од серотонински синдром (видете дел 4.3).

Пимозид

при испитување на еднократна ниска доза на пимозид (2 mg) било увидено зголемено ниво на пимозид за просечно 2,5 пати кога се применувал заедно со 60 mg пароксетин. Ова може да се објасни преку познатите CYP2D6 инхибиторни својства на пароксетин. Поради тесниот терапевтски индекс на пимозид и неговата позната способност за продолжување на QT-интервалот, истовремената употреба на пимозид и пароксетин е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Ензими кои го индуцираат/инхибираат метаболизмот на лекот

На метаболизмот и фармакокинетиката на пароксетин може да влијаат лекови кои ги индуцираат или инхибираат хепаталните ензими. Кога пароксетин треба да се употребува истовремено со познат инхибитор на метаболизмот, мора да се употребуваат дози близу долната граница на препорачаниот опсег.

Не е потребно почетно прилагодување на дозата на пароксетин при негова истовремена употреба со познати ензими кои го индуцираат метаболизмот (пр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитон, рифампицин) и/или со фосампренавир/ритонавир. Секое дополнително прилагодување на дозата (по запичнување или по прекинување на ензимскиот индуктор) зависи од клиничкиот ефект (подносливост и ефикасност).

Невромускулни блокатори

SSRIs може да ја намалат активноста на плазматската холинестераза што доведува до продолжување на невромускулното блокирачко дејство на мивакуриум и суксаметониум.

Фосампренавир/ритонавир

Истовремено давање на фосампренавир/ритонавир 700/1000 mg по двапати на ден со пароксетин 20 mg дневно кај здрави доброволци во тек на 10 дена значително го намалиле нивото на пароксетин во плазмата за околу 55%. Нивоата во плазмата на фосампренавир/ритонавир при истовременото давање со пароксетин биле еднакви на референтните вредности од другите испитувања, кои укажале дека пароксетинот нема значаен ефект на метаболизмот на фосампренавир/ритонавир. Нема достапни податоци за ефектите на долготрајно истовремено давање на пароксетин и фосампренавир/ритонавир подолго од 10 дена.

Проциклидин

Секојдневната примена на пароксетин значително ги зголемува плазматските нивоа на проциклидинот. Доколку се забележат антихолинергички дејства, дозата на проциклидин треба да се намали.

Антиконвулзиви: карбамазепин, фенитоин, натриум валпроат



Се чини дека истовремената примена на овие лекови со пароксетин не влијае врз нивниот фармакокинетски/фармакодинамски профил кај пациенти со епилепсија.

Јачина на инхибиторното дејство на пароксетин врз CYP2D6

Како што е случај и со другите антидепресиви, вклучувајќи и други инхибитори на повторно преземање на серотонин, пароксетин го инхибира хепаталниот цитохром P450 ензим CYP2D6. Инхибирањето на CYP2D6 може да доведе до покачени плазматски концентрации на истовремено употребени лекови кои се метаболизираат со тој ензим. Тие вклучуваат одредени трициклични антидепресиви (на пр. кломипрамин, нортриптилин, и дезипрамин), фенотиазински невролептици (на пр. перфеназин и тиоридазин, видете дел 4.3), рisperидон, атомоксетин, некои антиаритмици од групата Ic (на при. пропafenон и флекаинид) и метопролол. Не се препорачува истовремена употреба на пароксетин со метопролол кај пациенти со срцева инсуфициенција, заради тесниот терапевтски индекс на метопролол при оваа индикација.

Во литературата е пријавена фармакокинетска интеракција помеѓу инхибиторите на CYP2D6 и тамоксифен, што покажува 65-75% намалување на плазматските нивоа на една од поактивните форми на тамоксифен, т.е. ендоксифен. Во некои испитувања била пријавена намалена ефикасност на тамоксифен при истовремена употреба на некои SSRI антидепресиви. Бидејќи не може да се исклучи намален ефект на тамоксифен, треба да се избегнува негова истовремена примена со силни инхибитори на CYP2D6 (вклучително и пароксетин) (видете дел 4.4).

Алкохол

Како што е случајот со другите психотропни лекови, на пациентите треба се советуваат да избегнуваат алкохол додека земаат пароксетин.

Перорални антикоагуланси

Може да се јави фармакодинамска интеракција помеѓу пароксетин и пероралните антикоагуланси. Истовремена употреба на пароксетин и перорални антикоагуланси може да доведе до зголемена антикоагулантна активност и ризик од крвавење. Затоа, пароксетин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои се лекуваат со перорални антикоагуланси (видете дел 4.4).



НСАИЛ, ацетилсалицилна киселина и други антиромботици

Може да се јави фармакодинамска интеракција помеѓу пароксетин и нестероидни антиревматици/ацетилсалицилна киселина. Нивната истовремена употреба може да доведе до зголемен ризик од крвавење (видете дел 4.4).

Се советува претпазливост при истовремена употреба на инхибитори на повторно преземање на серотонин со перорални антикоагуланси, лекови кои влијаат на тромбоцитната функција или го зголемуваат ризикот од крвавење (на пр. атипични антипсихотици на пример клозапин, фенотиазини, повеќето трициклични антидепресиви, ацетилсалицилна киселина, нестероидни антиревматици, COX-2 инхибитори) како и кај пациенти со историја на нарушувања на згрутчување на крвта или склоност на крвавење.

Правастатин

Била забележана интеракција помеѓу пароксетин и правастатин во испитувања кои укажуваат дека истовремената примена на пароксетин и правастатин може да доведе до зголемување на нивото на гликоза во крвта. Кај пациенти со дијабетес мелитус кои примаат и пароксетин и правастатин може биде потребно прилагодување на дозата на пероралните хипогликемични агенси и/или инсулин (видете дел 4.4).

4.6 Бременост, доење и плодност

Употреба за време на бременост

Некои епидемиолошки испитувања укажуваат на малку зголемен ризик од вродени малформации, особено кардиоваскуларни (на пр. вентрикуларен и атријален септален дефект) поврзани со употребата на пароксетин за време на првото тримесечје. Механизмот не е познат. Податоците наведуваат на дека ризикот за кардиоваскуларни малформации кај новороденчето после изложување на мајката на пароксетин се јавува кај помалку од 2/100 во споредба со очекуваниот однос за такви малформации од околу 1/100 кај општата популација.

За време на бременост, пароксетин треба да се користи единствено ако е строго индициран. Лекарот кој пропишува пароксетин на бремени жени или жени кои планираат да забременат треба да размисли и за други терапии. Нагло прекинување треба да се избегнува за време на бременост (видете дел 4.2).

Опсервациските податоци покажале зголемен ризик (помалку од двапати) за постпартална хеморагија по изложување на SSRI/SNRI за време на месецот пред породувањето (видете дел 4.4 и 4.8).

Новороденчињата треба да се следиат ако мајката продолжила со употреба на пароксетин во доцната фаза на бременоста, особено ако го земала во третото тримесечје.

После употреба на пароксетин од страна на мајката во доцната фаза на бременост, кај новороденчето може да се јават следните симптоми: респираторен дистрес, цијаноза, апнеа, конвулзии, промени на телесната температура, тешкотии при хранење, повраќање, хипогликемија, хипертонија, хипотонија, хиперрефлексија, тремор, нервоза, раздразливост, летаргија, плачливост, поспаност и нарушено спиење. Овие симптоми можелеби се должат на серотонинергичните дејства или станува збор за симптоми на апстиненција. Во повеќето случаи, компликациите започнуваат веднаш или набргу (< 24 часа) по породувањето.

Епидемиолошките податоци покажуваат дека употребата на инхибитори на повторно преземање на серотонин за време на бременост (особено во доцна бременост) може да доведе до зголемен ризик од долготрајна пулмонална хипертензија кај новороденчињата. Ваков ризик бил забележан кај приближно 5 случаи на 1000 бремености додека зачестеноста кај општата популација е од 1 до 2 случаи на 1000 бремености.

Испитувањата спроведени на животни покажале репродуктивна токсичност, но не откриле директни штетни влијанија на бременоста, развојот на ембрионот/фетусот, породувањето или постнаталниот развој (видете дел 5.3.).

Употреба за време на лактација

Мали количини на пароксетин се излучуваат во мајчиното млеко. Во објавените резултати од истражувањата се наведува дека серумските концентрации биле под долната граница на мерливост ($< 2 \text{ ng/mL}$) или многу ниски ($< 4 \text{ ng/mL}$). Кај овие доенчиња не можело да се забележат знаци на дејство на лекот. Бидејќи не се очекуваат несакани дејства, доењето може да се земе предвид.

Плодност

Податоците за животните покажале дека пароксетинот може да влијае на квалитетот на спермата (види дел 5.3). *In vitro* податоците со човечки материјал може да упатат на одредено влијание врз квалитетот на спермата но, извештаите на случаи за некои SSRI (вклучително и пароксетин) покажале дека влијанието врз квалитетот на спермата се чини дека е реверзибилно. Влијание врз плодноста кај луѓето досега не е забележано.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Клиничкото искуство покажало дека терапијата со пароксетин не е поврзана со оштетување на когнитивната или психомоторната функција. Сепак, како и при терапија со другите психоактивни лекови, пациентите треба да се предупредат за намалување на нивната способност за управување со моторно возило или ракување со машини. Иако пароксетин не ги зголемува менталните и моторните оштетувања предизвикани од алкохол, истовремената употреба на пароксетин и алкохол не се препорачува.

4.8 Несакани дејства

Интензитетот и зачестеноста на некои од несаканите дејства наведени подолу може да се намали со продолжување на терапијата и обично не доведуваат до прекин на терапијата. Несаканите дејства се наведени според органските системи кои ги зафаќаат и според зачестеноста. Според зачестеноста се класифицирани како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$); непознато (не може да се определи од достапните податоци).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Помалку чести: абнормално крвавење, првенствено на кожата и слузокожата (вклучувајќи ехимози и гинеколошко крвавење)

Помалку чести: леукопенија

Многу ретки: тромбоцитопенија

Нарушувања на имунолошкиот систем

Многу ретки: тешки и потенцијално смртоносни алергиски реакции (вклучувајќи анафилактоидни реакции и ангиоедем).

Ендокринолошки нарушувања

Многу ретки: синдром на несоодветна секреција на антидиурететски хормон (англ. *Syndrom of inappropriate anti-diuretic hormone secretion - SIADH*)



Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Чести: намален апетит, зголемена вредност на холестерол

Помалку чести: променета гликемиска контрола кај пациенти со дијабетес (видете дел 4.4)

Ретки: хипонатремија.

Хипонатремија била забележана првенствено кај повозрасни пациенти и понекогаш се должела на синдром на несоодветна секреција на антидиурететски хормон (SIADH)

Психијатриски нарушувања

Чести: поспаност, несоница, агитација, абнормални сонисхта (вклучувајќи кошмари)

Помалку чести: конфузија, халуцинации

Ретки: манични реакции, немир, анксиозност, деперсонализација, напади на паника, акатизија (видете дел 4.4).

Непознато: самоубиствени мисли и самоубиствено однесување, агресија, бруксизам.

Биле пријавени случаи на самоубиствени мисли и самоубиствено однесување во тек на терапија со пароксетин или по прекин на терапијата (видете дел 4.4). Случаи на агресија биле забележани по ставање на лекот во промет. Овие симптоми може да се должат и на основната болест.

Нарушувања на нервниот систем:

Чести: вртоглавица, тремор, главоболка, нарушена концентрација

Помалку чести: екстрапирамедални нарушувања

Ретки: конвулзии, синдром на „немирни нозе“

Многу ретки: серотонински синдром (симптомите може да вклучуваат агитација, конфузија, дијафореза, халуцинации, хиперрефлексија, миоклонус, треперење, тахикардија и тремор),

Било забележано екстрапирамедално нарушување, вклучувајќи орофацијална дистонија кај пациенти со претходни нарушувања на движењето или кај оние што земале невролептици.

Нарушувања на очите:

Чести: заматен вид

Помалку чести: мидријаза (видете дел 4.4)

Многу ретко: акутен глауком

Нарушувања на увото и лавиринтот

Непозната зачестеност: тинитус

Срцеви нарушувања:

Помалку чести: синусна тахикардија

Ретки: брадикардија

Васкуларни нарушувања:

Помалку чести: минливо покачување или намалување на крвниот притисок. Минливи покачувања или намалувања на крвниот притисок биле забележани при лекување со пароксетин, обично кај пациенти со претходно-постоечка хипертензија или анксиозност.



Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања
Често: зевање.

Гастроинтестинални нарушувања:

Многу чести: мачнина

Чести: констипација, дијареја, повраќање, сува уста

Многу ретки: гастроинтестинално крвавење

Непознато: микроскопски колитис

Хепато-билијарни нарушувања

Ретки: покачени хепатални ензими

Многу ретки: хепатални заболувања (на пример хепатитис, понекогаш поврзан со жолтица и/или слабост на функцијата на црниот дроб).

Забележано е покачување на хепаталните ензими. За време на постмаркетиншкото следење многу ретко се забележани случаи на нарушување на функцијата на црниот дроб (како што е хепатитис, понекогаш придружен со жолтица и/или слабост на функцијата на црниот дроб). Треба да се разгледа можноста за прекин на терапијата со пароксетин во случај на долготрајни зголемени вредности на хепаталните ензими.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:

Чести: потење

Помалку чести: осип на кожата, пруритус

Многу ретки: тешки несакани реакции на кожата (вклучувајќи мултиформен еритем, Стивенс-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза), уртикарија, фотосензитивни реакции

Ренални и уринарни нарушувања

Помалку чести: ретенција на урина, уринарна инконтиненција.

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Многу чести: сексуална дисфункција

Ретки: хиперпролактинемија/галактореја, менструални нарушувања (вклучувајќи менорагија, меторагија, аменореја, одложена менструација и нередовна менструација)

Многу ретки: пријапизам

Непознато: постпартална хеморагија

Постпартална хеморагија била забележана за терапевтската класа SSRI/SNRI (видете дел 4.4 и 4.6).



Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво

Ретки: артралгија, миалгија

Епидемиолошките испитувања, главно спроведени кај пациенти на 50 години или постари, покажале зголемен ризик од скршеници на коските кај пациенти кои земале SSRI и TCA. Механизмот кој доведува до овој ризик е непознат.

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација:

Чести: астенија, зголемување на телесната тежина

Многу ретки: периферен едем

Симптоми поврзани со прекилот на употребата на пароксетин

Чести: вртоглавица, сензорни нарушувања, нарушувања на сонот, анксиозност, главоболка.

Помалку чести: агитација, мачнина, тремор, збунетост, потење, емоционална нестабилност, нарушувања на видот, палпитации, дијареја, раздразливост.

Прекилот на употребата на пароксетин, особено кога е нагол, често може да предизвика симптоми поврзани со прекилот на употребата. Забележани се појава на вртоглавица, сензорни нарушувања (вклучувајќи парестезија, чувство на електричен шок и тинитус), нарушувања на сонот (вклучувајќи живописни соншта), агитација или анксиозност, мачнина, тремор, збунетост, потење, главоболка, дијареја, палпитации, емоционална нестабилност, раздразливост и нарушувања на видот.

Овие несакани дејства обично се благи до умерени и престануваат сами од себе, но кај некои пациенти може да бидат силни и/или подолготрајни. Затоа, кога ќе се процени дека пароксетинот повеќе не е потребен, се препорачува неговата доза да се намалува постепено (видете дел 4.2 и 4.4).

Несакани дејства забележани во педијатриски клинички испитувања

Забележани се следните несакани дејства: зголемена зачестеност на самоубиствено однесување (вклучително и обиди за самоубиство и самоубиствени мисли), однесување насочено кон самоповредување и зголемено непријателско однесување. Самоубиствени мисли и самоубиствени обиди биле забележани главно кај млади луѓе со тешки депресивни нарушувања. Зголемено непријателско однесување се јавило особено кај деца со опсесивно-компулзивно нарушување и особено кај помлади деца на возраст под 12 години.

Други забележани несакани дејства се: намален апетит, тремор, потење, хиперкинезија, непријателско однесување, агитација и емоционална нестабилност (вклучувајќи плачење и промена на расположение), несакани настани поврзани со крвавење, главно на кожата и слузокожата.

Настани забележани по преки/постепено намалување на употребата на пароксетин се: емоционална нестабилност (вклучувајќи плачење, промена на расположението, самоповредување, самоубиствени мисли и обиди за самоубиство), нервоза, вртоглавица, мачнина и абдоминална болка (видете дел 4.4). Видете дел 5.1 за повеќе информации за педијатриските клинички испитувања.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секој сомнеж за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат. 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање



Симптоми и знаци на предозирање

Достапните податоци за предозирање упатуваат на широк распон на безбедност на пароксетин.

Освен симптомите опишани во делот 4.8, при предозирање со пароксетин се пријавени и зголемена температура и неволни мускулни контракции. Заздравувањето обично поминува без сериозни последици, дури и во случај на земање поединечни дози до 2000 mg пароксетин. Во некои случаи, пријавени се и ЕКГ-промени и кома, а многу ретко е забележан смртен исход, обично ако пароксетин е применуван истовремено со други психотропни лекови и во комбинација со или без алкохол.

Лекување

Не е познат специфичен антидот.

Лекувањето би требало да опфаќа општи мерки што се применуваат при лекување на предозирање со кој било антидепресив. Може да се земе предвид употреба на 20 - 30 g активен јаглен по неколку часа од земање на лекот за да се намали апсорпцијата на пароксетин. Се препорачува супортивна нега со чести контроли на виталните функции и внимателно набљудување. Пациентот треба да се згрижи согласно клиничката потреба.

2. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Препарати кои делуваат на нервниот систем: психоаналептици, антидепресиви, селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (SSRI). АТC код: N06A B05

Механизам на дејство

Пароксетин е моќен и селективен инхибитор на повторно преземање на 5-хидрокситриптамин (5-НТ серотонин). Се смета дека неговото антидепресивно дејство и ефикасност во лекување на опсесивно-компулзивно нарушување, социјална анксиозност/социјална фобија, општо анксиозно нарушување, пострауматско стресно нарушување и панично нарушување се поврзани со неговата специфична инхибиција на повторното преземање на 5-НТ во мозочните неврони.

Пароксетин не е хемиски сроден со трицикличните, тетрацикличните, ниту другите достапни антидепресиви.

Пароксетин има мал афинитет за мускаринските холинергични рецептори и испитувањата вршени на животни покажале само слаби антихолинергични особини.

Во согласност со ова селективно дејство, *in vitro* испитувањата покажуваат дека, за разлика од трицикличните антидепресиви, пароксетин има мал афинитет за алфа₁-, алфа₂- и бета-адреноцептори, допамински (D₂), 5-НТ₁, 5-НТ₂ и хистамински (H₁) рецептори. Овој изостанок на интеракција со постсинаптичките рецептори *in vitro* е докажан со *in vivo* испитувања кои покажуваат дека пароксетин нема дејство како депресор на централен нервен систем ниту хипотензивни особини.

Фармакодинамски дејства

Пароксетин не ја ослабува психомоторната функција и не ги зголемува депресивните дејства на етанол.

Како и кај другите селективни инхибитори на повторното преземање на 5-НТ, пароксетин предизвикува симптоми на прекумерна стимулација на рецепторот за 5-НТ кога се дава на животни кои предходно примиле инхибитор на моноаминооксидаза (МАО) или триптофан.

Бихевиоралните и ЕЕГ испитувањата укажуваат дека пароксетин слабо се активира при дози поголеми од оние што се потребни за инхибиција на преземањето на 5-НТ. Својствата на активирањето по природа не наликуваат на оние што ги предизвикува амфетаминот.

Испитувања вршени на животни укажуваат дека пароксетин добро се поднесува од страна на кардиоваскуларниот систем. Пароксетин не создава клинички значајни промени во крвниот притисок, пулсот, ниту ЕКГ кога се дава на здрави испитаници.

Испитувањата укажуваат дека, за разлика од антидепресивите што го инхибираат преземањето на норадреналинот, пароксетин има значително намалена склоност кон инхибицијата на антихипертензивните ефекти на гванетидинот.

Во терапијата на депресивни нарушувања, пароксетин покажува ефикасност споредлива со ефикасноста на стандардните антидепресиви.

Исто така, постои извесен доказ дека пароксетин може да има терапевтска вредност и кај пациенти кај кои стандардната терапија била неуспешна.

Утринско дозирање со пароксетин нема штетно дејство ниту на квалитетот ниту на траењето на спиењето. Покрај тоа, колку подобро пациентите реагираат на терапијата на пароксетин, толку подобро спијат.

Анализа на самоубиствено однесување кај возрасни

Подеталната анализа на плацебо-контролирани испитувања кај возрасни со психијатриски нарушувања покажала поголема зачестеност на самоубиствено однесување кај помлади возрасни лица (возраст 18-24 години) кои примале пароксетин во споредба со плацебо (2,19% наспроти 0,92%). Кај постарите возрасни групи, не е утврден таков пораст. Кај возрасни со тешки депресивни епизоди (од сите возрасти) имало пораст во зачестеноста на самоубиственото однесување кај пациенти кои примале пароксетин во споредба со оние кои примале плацебо (0,32% наспроти 0,05%); сите евидентирани настани биле обиди за самоубиства. Меѓутоа, повеќето вакви случаи во групата на пациенти кои примале пароксетин (8 од 11) се однесувале на помлади возрасни пациенти (видете дел 4.4.).

Одговор на дозата

Испитувањата со фиксна доза покажале дека кривата доза-одговор е рамна, и нема доказ дека употреба на повисоки дози од препорачаните дози би користела што се однесува на ефикасноста на лекот. Сепак, има некои клинички податоци кои наведуваат дека нагорното титрирање на дозата може да биде корисно за некои пациенти.

Долгорочна ефикасност

Долгорочната ефикасност на пароксетин во лекување на депресија била докажана со испитување во траење од 52 недели, дизајнирано за да се спречи појава на релапс во кое пациентите примале доза за одржување:



релапс бил забележан кај 12% од пациентите кои примале пароксетин (20-40 mg на ден) и 28% од пациентите кои примале плацебо.

Долгорочната ефикасност на пароксетин во лекување на опсесивно-компулзивно нарушување била испитувана во три испитувања кои траеле 24 недели дизајнирани за превенција на релапс во кои пациентите примале доза за одржување. Во едно од трите испитувања била постигната статистички значајна разлика во процентот на пациенти со релапси помеѓу групите кои примале пароксетин (38% релапси) и групата која примала плацебо (59% релапси).

Долгорочната ефикасност на пароксетин за лекување на панично нарушување била проверена во 24-неделно испитување дизајнирано за да се спречи појава на релапси и во кое пациентите примале доза на одржување: релапс бил забележан кај 5% од пациентите кои примале пароксетин (10-40 mg дневно) и кај 30% од пациентите кои примале плацебо. Резултатите биле потврдени со друго 36-неделно испитување во кое пациентите примале доза за одржување.

Долгорочната ефикасност на пароксетин за лекување на социјална анксиозност, општо анксиозно нарушување и пострауматско стресно нарушување сè уште не е доволно проверена.

Несакани настани од педијатриски клинички испитувања

Во краткорочни (до 10-12 недели) клинички испитувања кај деца и адолесценти, следниве несакани дејства биле забележани кај пациенти лекувани со пароксетин со зачестеност кај најмалку 2% од пациентите и се јавиле со стапка најмалку двојно поголема од плацебо: зголемено самоубиствено однесување (вклучувајќи обиди за самоубиство и мисли за самоубиство), самоповредување и зголемено непријателство. Самоубиствени мисли и обиди за самоубиство главно биле забележани во клиничките испитувања на адолесценти со тешко депресивно нарушување. Зголемено непријателство главно се јавило кај деца со опсесивно-компулсивно нарушување, а особено кај помлади деца помали од 12 години. Дополнителни настани кои почесто биле забележани со пароксетинот во споредба со плацебо-групата се: намален апетит, тремор, потење, хиперкинезија, вознемиреност, емоционална нестабилност (вклучувајќи плачење и променливо расположение).

Во испитувањата кои користеле режими со постепено намалување на дозата, симптомите пријавени за време на намалувањето на дозата или при прекин на пароксетин со зачестеност кај најмалку 2% од пациентите и се јавиле со стапка најмалку двапати поголема од плацебо биле: емоционална нестабилност (вклучувајќи плачење, променливо расположение, самоповредување, самоубиствени мисли и обид за самоубиство), нервоза, вртоглавица, гадење и абдоминална болка (видете дел 4.4).

Во пет паралелни групни испитувања со времетраење на лекување од осум недели до осум месеци, несакани дејства поврзани со лекување, претежно на кожата и слузокожните мембрани, биле забележани кај пациенти лекувани со пароксетин со зачестеност од 1,74% во споредба со 0,74% забележани кај пациенти лекувани со плацебо.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција



Пароксетин добро се апсорбира по пероралната употреба и се метаболизира при првиот премин низ црниот дроб. Поради метаболизмот при првиот премин низ црниот дроб, расположивата количина на пароксетин во системската циркулација е помала од онаа која се апсорбира во гастроинтестиналниот тракт. Се воочува делумно заситување на ефектот на првото поминување низ црниот дроб и намален плазматски клиренс при зголемување на содржината на лекот во организмот поради земање на поголеми поединечни или по повеќекратни дози. Тоа доведува до непропорционално зголемување на концентрациите на пароксетин во плазмата, па затоа фармакокинетските параметри не се стабилни и немаат линеарна кинетика. Меѓутоа, нелинеарноста е главно мала и е ограничена на испитаници кои имале ниски нивоа на лекот во плазмата при ниски дози. Рамнотежна концентрација се постигнува 7-14 дена по почетокот на лекувањето било со препарати со моментално ослободување, било со препарати со продолжено ослободување и фармакокинетиката не се менува за време на долготрајна терапија.

Дистрибуција

Пароксетин широко се дистрибуира во ткивата и фармакокинетските калкулации укажуваат дека само 1% од пароксетин во организмот останува во плазмата.

Во терапевтски концентрации, приближно 95% од присутниот пароксетин во плазмата се врзува за протеините.

Не е утврдена корелација помеѓу концентрацијата на пароксетин во плазмата и клиничките ефекти (несакани дејства во однос на ефикасност).

Метаболизам

Главните метаболити на пароксетин се поларизирани и конјугирани продукти на оксидација и метилација кои лесно се отстрануваат. Со оглед дека фармаколошката активност им е сразмерно слаба, мала е веројатноста дека придонесуваат за терапевтските дејства на пароксетин.

Метаболизмот не влијае на селективното дејство на пароксетин врз преземањето на 5-HT во невроните.

Елиминација

Општо помалку од 2% пароксетин се излачува како непроменет во урината, додека во облик на метаболити се излачува околу 64% од примената доза. Околу 34% од дозата се излачува во фецесот, веројатно преку жолчката, од што непроменет пароксетин е помалку од 1% од примената доза. Значи, пароксетин скоро целосно се елиминира преку метаболити.

Излачувањето на метаболитите е бифазно, почетно се должи на метаболизмот при првиот премин, а потоа е контролирано од системската елиминација на пароксетин.

Полувремето на излачување е променливо, но општо изнесува околу еден ден.

Посебна популација на пациенти

Постари пациенти и пациенти со нарушена бубрежна/црнодробна функција



Кај постарите испитаници и кај оние со тешки бубрежни оштетувања и кај оние со ослабена функција на црниот дроб концентрациите на пароксетин во плазмата растат, но опсегот на плазматските концентрации се преклопува со оние кај здравите возрасни испитаници.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Спроведени се токсиколошки испитувања кај резус мајмуни и албино стаорци; и кај едните и кај другите метаболниот пат е сличен на оној опишан кај човекот. Како што се очекува за липофилините амини, вклучувајќи ги и трицикличните антидепресиви, кај стаориците е забележана фосфолипидоза. Фосфолипидоза не била забележана во испитувања кај примати во траење до една година при дози кои биле 6-пати поголеми од препорачаниот опсег на клинички дози.

Карциногенеза: Во испитувањата во траење од две години спроведени кај глвци и стаорци, не е забележано канцерогено дејство.

Генотоксичност: Во серија на тестови *ин витро* и *ин vivo* не е забележана генотоксичност.

Испитувањата на репродуктивна токсичност спроведени кај стаорци покажале дека пароксетин дејствува врз плодноста на мажјаците и женките преку намалување на индексот на плодност и стапката на бременост. Кај стаорците, била забележана зголемена смртност и одложено окостување на младенчињата. Последните ефекти веројатно можат да се припишат на токсичните дози на лекот кај мајките и не се сметаат за директно дејство на лекот врз плодот/младенчето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Список на помошни супстанции

Јадро

Калциум хидрогенфосфат, безводен
повидон
натриум скробогликолат, тип А
магнезиум стеарат

Обвивка

титаниум диоксид (Е 171),
метилцелулоза,
макрогол 400
полисорбат 80.

6.2. Некомпатибилност

Не е позната.

6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура под 25°C во оригинално пакување.



6.5. Вид и содржина на внатрешно пакување (кутија)
30 (3x10) филм-обложени таблети во блистер (PVC/PVdC//Al).

6.6. Упатство за употреба и ракување и посебни мерки за отстранување на неупотребениот лек или отпадни материјали кои потекнуваат од лекот.
Нема.

7. НАЗИВ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Плива ДООЕЛ Скопје
Ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ОДОБРУВАЊЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-668/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК ВО ПРОМЕТ/ДАТУМ НА ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ГОТОВИОТ ЛЕК ВО ПРОМЕТ

09.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ЗБИРНИОТ ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

Март 2024 година

