KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAXİL™ CR 12.5 mg enterik tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet 12.5 mg paroksetine eşdeğerde 14.25 mg paroksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat ..... 109.67 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik tablet

Sarı renkli, yuvarlak, bikonveks baskılı eğik kenarlı film kaplı tablet. Tabletlerin bir yüzünde "GSK" diğer yüzünde "12.5" baskısı yer almaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

Major depresif bozukluk, premenstrüel disforik bozukluk, agorafobi ile birlikte veya agorafobi olmaksızın panik bozukluk, sosyal anksiyete bozukluğu ve sosyal fobi tedavisinde etkilidir.

Uzun süreli sosyal anksiyete bozukluğu/sosyal fobi tedavisinde PAXİL CR tabletlerin etkinliği değerlendirilmemiştir. Bu sebeple, eğer PAXİL CR tabletlerin sosyal anksiyete bozukluğu/sosyal fobi tedavisinde uzun süreli kullanımı gerekiyorsa, hekim tarafından her hasta için PAXİL CR tabletin uzun süreli tedavisinin faydası periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Çocuklar ve adolesanlar (< 18 yaş) :

PAXİL'in çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanımı endike değildir *(Uyarılar ve Önlemler kısmına bakınız).*

PAXİL CR tabletin etkinliği çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda çalışılmamıştır, fakat PAXİL IR tabletlerle major depresif bozukluğu olan çocuklarda ve adolesanlarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda etkinlik gösterilmemiştir, ve bu popülasyonda depresyon tedavisinde PAXİL kullanımını desteklememektedir *(Uyarılar ve Önlemler kısmına bakınız).*

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler

PAXİL CR tabletler günde tek doz genellikle sabahları, yemeklerle birlikte veya ayrı alınır. Hastalar PAXİL CR tabletlerin çiğnenmemesi ve ezilmemesi, bütün olarak yutulması gerektiğine dair uyarılmalıdır.

Major Depresif Bozukluk :

Tavsiye edilen başlangıç dozu 25 mg'dır. 25 mg doza cevap vermeyen bazı hastalarda doz hastanın cevabına göre, kademeli olarak günde 12.5 mg'lık artışlar ile günde maksimum 62.5 mg'a yükseltilebilir. Doz değişiklikleri en az bir hafta arayla yapılmalıdır.

Tüm antidepresan ilaçlarda olduğu gibi, tedavi başladıktan sonra 2 ila 3 hafta içinde gerekirse doz değerlendirilir ve daha sonra klinik açıdan uygun şekilde ayarlanır.

Depresyonda olan hastalarda tüm semptomların ortadan kalktığını garanti edecek yeterli periyodda tedaviye devam edilmelidir. Bu periyod birkaç ay sürebilir.

Panik Bozukluk:

Hastalar tedaviye 12.5 mg/gün ile başlamalı ve hasta cevabına göre doz haftada 12.5 mg/gün artırılmalıdır. Bazı hastalar günlük dozun günde maksimum 75 mg olana kadar artırılmasından fayda sağlar.

Genelde bilindiği üzere, panik bozukluğun tedavisinin erken dönemlerinde panik semptomatolojisinin kötüleşme potansiyeli vardır; bu yüzden başlangıç dozunun düşük olması tavsiye edilmektedir.

Panik bozukluğu olan hastalarda tüm semptomların ortadan kalktığını garanti edecek yeterli periyodda tedaviye devam edilmelidir. Bu periyod birkaç ay veya bazen daha uzun sürebilir.

Premenstrüel Disforik Bozukluk

Önerilen başlangıç dozu 12.5 mg/gündür. 12.5 mg doza cevap vermeyen bazı hastalarda dozun 25 mg'a yükseltilmesi faydalı olabilir. Doz değişiklikleri en az bir hafta ara ile yapılmalıdır.

PAXİL CR menstrüel döngü süresince günlük uygulanabilir veya doktorun değerlendirmesine göre menstrüel döngünün luteal fazında aralıklı dozlama ile sınırlandırılır.

Tedavinin sürekliliğine ihtiyacı saptamak için PMDD hastaları periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Sosyal Anksiyete Bozukluğu/Sosyal Fobi:

Tavsiye edilen başlangıç dozu 12.5 mg/gündür. 12.5 mg'lık doza cevap vermeyen hastalarda gerektiğinde 12.5 mg'lık doz artırımları yararlı olabilir; günlük doz maksimum 37.5 mg olana kadar artırılabilir. Doz değişiklikleri en az 1 haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

PAXİL CR tedavisinin kesilmesi:
Diğer psikoaktif ilaçlarda da olduğu gibi, genel olarak tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve İstenmeyen etkiler). Azaltılan doz rejimi ile ilgili son klinik çalışmalar, 1 hafta aralıklarla günde 10 mg'lık (kontrollü salım tabletlerinde 12.5 mg/güne eşdeğer) doz azaltılmasını içermektedir. 20 mg/gün dozuna ulaşıldığında (kontrollü salım tabletlerinde 25 mg/güne eşdeğer), hastalar tedavinin kesilmesinden önce 1 hafta bu dozla devam etmiştir. Eğer doz azaltımı veya tedavinin sonlandırılmasına bağlı tolere edilmeyen semptomlar görülürse, önceden reçete edilen doza geri dönülmesi düşünülebilir. Sonrasında, doktor doz azaltımına daha kademeli olarak devam edebilir.

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir.
PAXİL CR'ın günde bir defa sabahları yemeklerle birlikte veya ayrı olarak alınması tavsiye edilir.
Tabletler çiğnenmeden ve ezilmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi <30 ml/dak) veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda paroksetinin plazma konsantrasyonunda artışlar meydana gelebilir. Doz artırımı gerekliyse aralığın alt sınırına kadar olmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

PAXİL CR 18 yaş altındaki çocuklar ve adolesanlarda endike değildir (*bkz.* Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda paroksetinin plazma konsantrasyonunda artış görülür, fakat konsantrasyon aralıkları gençlerde gözlenen ile çakışır. Tedaviye 12.5 mg/gün dozla başlanmalı ve gerekirse 50 mg/güne kadar yükseltilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Paroksetine veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

PAXİL CR, monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri (seçici olmayan geri dönüşlü MAO inhibitörü bir antibiyotik olan linezolidi ve metiltiyoninium klorürü (metilen mavisi) de kapsayan) ile birlikte veya MAO inhibitör tedavisinin kesilmesini takip eden 2 hafta içinde kullanılmamalıdır. Benzer şekilde, PAXİL CR ile tedavinin kesilmesini takip eden 2 hafta içinde MAO inhibitörü kullanılmamalıdır (*bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

PAXİL CR tiyoridazin ile birlikte kullanılmamalıdır; çünkü CYP450 2D6 hepatik enzimini inhibe eden diğer ilaçlarda olduğu gibi paroksetin, tiyoridazinin plazma düzeylerini yükseltebilir (*bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Tiyoridazin tek başına kullanıldığında, 'torsades de pointes' gibi ciddi ventriküler aritminin eşlik ettiği QT aralığının uzamasına ve ani ölüme yol açabilir.

PAXİL CR, pimozid ile kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır (*bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.
PAXİL CR'ın çocuklar ve 18 yaş altındaki adolesanlarda kullanımı endike değildir

Çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı):
Antidepresanlarla tedavi, Majör Depresif Bozukluğu (MDB) ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuklar ve adolesanlarda, intihar düşüncesi ve davranışı riskinde artış ile ilişkilidir. Çocuklar ve adolesanlarda PAXİL CR ile yapılan klinik çalışmalarda, intihara ilişkin advers olaylar (intihar teşebbüsü ve intihar düşüncesi) ve düşmanca duygular (başlıca; agresyon, ters davranış ve öfke) plaseboya nazaran paroksetin ile tedavi edilen hastalarda daha sıklıkla gözlenmiştir (*bkz.* İstenmeyen etkiler).

Çocuklar ve adolesanlarda büyüme, olgunlaşma, bilişsel ve davranışsal gelişimle ilgili uzun süreli güvenlilik verileri yoktur.

Yetişkinlerde klinik kötüleşme ve intihar riski:
Özellikle MDB'si olan genç yetişkinler, PAXİL CR tedavisi süresince intihar davranışı açısından artan risk altındadırlar. Psikiyatrik bozukluğu olan yetişkinlerde yapılan plasebo kontrollü çalışmaların analizleri, paroksetin ile tedavi edilen genç yetişkinlerde (18-24 yaşlarındakileri tanımlar) plaseboya kıyasla, daha yüksek intihar davranışı sıklığı göstermektedir (17/776 [%2.19]'a karşı 5/542 [%0.92]), ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Daha büyük yaş gruplarında (25–64 yaş arası ve yaş ≥ 65) böyle bir artış görülmemiştir. MDB'li yetişkinlerde (her yaş) paroksetin ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla intihar davranışı sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış vardır (11/3455 [%0.32]'ye karşı 1/1978 [%0.05]; tümü intihar girişimi vakasıdır). Bununla birlikte, bu girişimlerin büyük çoğunluğu 18–30 yaş arası daha genç yetişkinlerde gerçekleşmiştir (11'in 8'i). Bu MDB verileri, diğer tüm psikiyatrik bozukluğa karşılık daha genç yaştaki yetişkin popülasyonda gözlenen sıklık artışının 24 yaşın ötesine uzayabileceğini göstermektedir.

Depresyondaki hastalarda antidepresan tedavi alıp almadığından bağımsız olarak depresif semptomlarının kötüleşmesi ve/veya intihar düşüncesi ve davranışları (intihar eğilimi) ortaya çıkabilir. Bu risk anlamlı bir iyileşme oluncaya kadar devam eder. Genel klinik pratik, tüm antidepresan tedavilerinde iyileşmenin erken dönemlerinde intihar riskinin artabileceğini göstermiştir. Paroksetinin kullanıldığı diğer psikiyatrik durumlar da intihar davranış riskinde artış ile ilişkilidir ve bu durumlar MDB ile birlikte de bulunabilir. Bununla birlikte hikayesinde intihar davranışı veya düşüncesi olan hastalar, genç erişkinler, tedavi başlamadan önce belirli derecede intihar düşüncesi taşıyan hastalar intihar düşüncesi ve intihar teşebbüsü bakımından daha fazla risk taşırlar. Bütün hastalar tedavi süresince, özellikle de tedavi sürecinin başlangıcında veya doz değişim artış ya da azalma zamanlarında klinik kötüleşme (yeni semptomların gelişimi dahil) ve intihar yönünden gözlenmelidir.

Hastalar (ve hasta ile ilgilenen bakıcılar), durumlarında herhangi bir kötüleşme olup olmadığı (yeni semptomların gelişmesi dahil) ve/veya intihar fikri/davranışı veya kendine zarar verme düşüncesi ortaya çıkıp çıkmadığı konusunda izlenmeleri gerektiği ve bu semptomlar varsa hemen tıbbi yardım aramaları konusunda uyarılmalıdır. Ajitasyon, akatizi veya mani gibi semptomların altta yatan hastalık veya ilaç tedavisiyle ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (*bkz.* Akatizi, Mani ve Bipolar Hastalık, İstenmeyen etkiler).

Klinik olarak kötüleşen (yeni semptomların gelişmesi dahil) ve/veya intihar düşüncesi/davranışı ortaya çıkan hastalarda ve özellikle bu semptomlar şiddetliyse, aniden başlamışsa veya hastanın mevcut semptomlarının bir parçası değilse, ilacı kesme olasılığı da dahil tedavi rejiminin değiştirilmesi düşünülmelidir.

Akatizi:
Nadiren, paroksetin veya diğer SSRI'ların kullanımı, akatizi gelişimi ile ilişkilidir; bu, içten gelen bir huzursuzluk duygusu ve sübjektif huzursuzluğa eşlik eden yerinde oturamama veya ayakta hareketsiz duramama gibi psikomotor ajitasyon ile karakterizedir. Tedavinin ilk bir kaç haftasında daha fazla görülmektedir.

Serotonin Sendromu/Nöroleptik Malign Sendrom:
Ender durumlarda serotonin sendromu gelişimi veya nöroleptik malign sendrom benzeri olaylar paroksetin tedavisiyle ilişkili olarak, özellikle diğer serotonerjik ve/veya nöroleptik ilaçlarla kombinasyon şeklinde kullanıldığında görülebilir. Bu sendromlar potansiyel olarak yaşamı tehdit edici durumlara yol açabileceğinden, eğer bu gibi durumlar (hipertermi, rijidite, myoklonüs, vital bulguların olası hızlı dalgalanmalarıyla birlikte seyreden otonomik dengesizlik, konfüzyon, irritabilite, deliryum ve komaya ilerleyen aşırı ajitasyonu içeren mental durum değişiklikleri gibi semptom kümeleriyle karakterize) oluşursa paroksetin ile tedavi kesilmeli, destekleyici semptomatik tedavi başlanmalıdır. Serotonerjik sendrom riskinden ötürü paroksetin serotonin öncü maddeleri (L-triptofan, oksitriptan gibi) ile kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır (*bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Mani ve Bipolar Bozukluk:
Majör depresif epizot bipolar bozukluğun ilk şekli olabilir. Genel olarak (kontrollü çalışmalarda saptanmamışsa da) bu epizotların yalnız başına antidepresan ile tedavisinin bipolar bozukluk riski altındaki hastalarda karma/manik epizotun ortaya çıkma olasılığını artırabildiği düşünülmektedir. Antidepresan ile tedaviye başlamadan önce hastalar bipolar bozukluk riski altında olup olmadıkları bakımından uygun şekilde taranmalıdır. Bu taramalar aile öyküsünde intihar, bipolar bozukluk ve depresyon dahil hastanın ayrıntılı psikiyatrik öyküsünü içermelidir. Paroksetinin bipolar depresyon tedavisinde kullanımı onaylanmamıştır. Tüm antidepresanlarda olduğu gibi, paroksetin mani hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tamoksifen:
Bazı çalışmalar tamoksifenin etkinliğinin, meme kanseri nüksü/mortalite açısından değerlendirildiğinde, paroksetin ile birlikte reçetelendirildiğinde paroksetinin irreversibl CYP2D6 inhibisyonunun bir sonucu olarak azalabileceğini göstermiştir (bkz Etkileşimler). Bu risk uzun süreli birlikte uygulamalarda artabilir. Tamoksifen meme kanseri tedavisinde veya önlenmesinde kullanıldığında, reçetelendiren hekimler CYP2D6 inhibisyonu düşük olan veya olmayan alternatif antidepresanlar ile birlikte kullanımı değerlendirmelidir.

Kemik kırığı:
SSRI'ların da dahil olduğu bazı antidepresanlara maruz kalmaya bağlı olarak kemik kırığı riski ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda , ilaç kullanımı ile kırıklar arasında bir bağlantı olduğu rapor edilmiştir. Kırık riski tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır, tedavinin ilk aşamalarında en yüksek orandadır. Paroksetin ile tedavi edilen hastaların takibi sırasında, kırık riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Monoaminoksidaz İnhibitörleri:
Paroksetin ile tedaviye MAO inhibitörleriyle tedavinin kesilmesinden en az 2 hafta sonra dikkatle başlanmalıdır ve paroksetin dozu optimal yanıta ulaşıncaya kadar aşamalı olarak artırılmalıdır (*bkz.* Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Şekilleri).

Böbrek/karaciğer yetmezliği:
Şiddetli böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli).

Diyabet
Diyabet hastalarında bir SSRI ile tedavi glisemik kontrolü değiştirebilir. İnsulin ve/veya oral hipoglisemik ilacın dozunun ayarlanması gerekebilir.

Epilepsi:
Diğer antidepresanlarda olduğu gibi, epilepsi hastalarında PAXİL CR kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Nöbetler:
PAXİL CR ile tedavi edilen hastalarda nöbetlerin meydana gelme sıklığı % 0.1'den azdır. Nöbet gelişen hastalarda PAXİL CR kullanımı kesilmelidir.

Elektrokonvülsif tedavi (EKT):
PAXİL CR'ın EKT ile birlikte uygulanması hakkında klinik deneyim kısıtlıdır.

Glokom:
Diğer SSRI'larda olduğu gibi, PAXİL CR midriyazise neden olabilir ve dar açılı glokom hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Hiponatremi:
Hiponatremi, başlıca yaşlılarda olmak üzere nadiren rapor edilmiştir. Paroksetinin kesilmesinden sonra ise genelde geriye dönmüştür.

Kanama:
PAXİL CR tedavisini takiben deri ve mukoz membran kanamaları (gastrointestinal kanamalar dahil) bildirilmiştir. Bu nedenle kanamaya eğilimi olduğu bilinen veya predispozan faktörleri olan hastalarda PAXİL CR, kanama riskini artıran ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Kardiyak bozukluklar:
Kardiyak hastalıkları olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Yetişkinlerde paroksetin tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar:
Yetişkinlerdeki klinik çalışmalarda; paroksetin ile tedavi edilen hastaların %30'unda ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %20'sinde tedavinin kesilmesi ile birlikte advers etkiler

meydana gelmiştir. Kesilme semptomlarının oluşumu, bağımlılık yapan ilaçlar veya suistimal edilen maddelerde olduğu gibi değildir.
Sersemlik hali, duyusal rahatsızlıklar (parestezi ve elektrik şoku duygusu ve kulak çınlaması dahil), uyku bozuklukları (yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı, titreme, konfüzyon, terleme, baş ağrısı ve diyare bildirilmiştir. Bunlar genellikle hafif veya orta şiddettedir, ancak bazı hastalarda şiddetli olabilir. Semptomlar genellikle tedavinin kesilmesini takiben ilk birkaç günde görülür; çok nadiren yanlışlıkla bir dozu kaçıran hastalarda da böyle semptomlar bildirilmiştir. Genellikle kendiliğinden ve iki hafta içinde düzelirse de bazı kişilerde daha uzun sürebilir (2–3 ay veya daha uzun). Bu nedenle paroksetin tedavisi kesilirken doz, yavaş yavaş, hastanın gereksinmesine göre birkaç hafta veya aylık sürelerde azaltılmalıdır (*bkz.* Pozoloji ve Uygulama Şekli; PAXİL CR tedavisinin kesilmesi).

Çocuklar ve adolesanlarda paroksetin tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar:
Çocuklar ve adolesanlardaki klinik çalışmalarda; paroksetin ile tedavi edilen hastaların %32'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 24'ünde tedavinin kesilmesi ile advers etkiler meydana gelmiştir. Paroksetin kesilmesi ile birlikte hastaların en az %2'sinde bildirilen ve plasebo ile bildirilenin en az iki katı oranda gelişen olaylar şunlardır: Emosyonel dengesizlik (intihar fikri, intihara teşebbüs, duygu durum değişiklikleri ve ağlamaklı olma hali dahil), sinirlilik, baş dönmesi, bulantı ve karın ağrısı (*bkz.* İstenmeyen Etkiler).

Laktoz:
Laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz dayanıksızlığı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Serotonerjik ilaçlar:
Diğer SSRI'larda olduğu gibi, serotonerjik ilaçlarla birlikte uygulanması 5-HT'ye bağlı etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir (Serotonin sendromu: bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
Eğer serotonerjik ilaçlar (L-triptofan, triptanlar, tramadol, SSRI'lar, lityum, fentanil ve St. John's Wort-*Hypericum Perforatum* preparatları gibi) paroksetin ile kombine edilirse, dikkatli olunması tavsiye edilmeli ve daha yakın bir klinik gözlem yapılmalıdır. Paroksetin ve MAO inhibitörlerinin (seçici olmayan geri dönüşlü MAO inhibitörü bir antibiyotik olan linezolidi ve metiltiyoniniyum klorürü (metilen mavisi) de kapsayan) birbirine eşlik eden kullanımları kontrendikedir. (bkz. Kontrendikasyonlar)

Pimozid:
Tek düşük doz pimozidin (2 mg) paroksetin ile birlikte verildiği bir çalışmada pimozid düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu olay paroksetinin bilinen CYP2D6 inhibitör özellikleri ile açıklanmaktadır. Pimozidin dar terapötik indeksinden ötürü ve QT aralığını uzattığı bilindiğinden, PAXİL CR ile pimozidin birlikte kullanımı kontrendikedir (*bkz.* Kontrendikasyonlar).

İlaç metabolize eden enzimler:
PAXİL CR'ın metabolizması ve farmakokinetiği ilaç metabolize eden enzimleri indükleyen veya inhibe eden ilaçlardan etkilenebilir.
PAXİL CR bilinen bir ilaç metabolize eden enzim inhibitörü ile beraber verilecekse, doz aralığının alt sınırındaki dozlarda verilmesine dikkat edilmelidir. Bilinen bir ilaç metabolize eden enzim indükleyicisi (ör. karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, fenitoin) ile beraber

verilirken PAXİL CR için herhangi bir başlangıç dozu ayarlamasına gerek yoktur. Sonradan yapılacak herhangi bir doz ayarlaması klinik etki (tolerabilite ve etkililik) ile yönlendirilmelidir.

Fosamprenavir/ritonavir:
Fosamprenavir/ritonavir ile paroksetinin birlikte verilmesi paroksetin plazma düzeylerini anlamlı derecede azaltır. Herhangi bir doz ayarlaması klinik etki (tolerabilite ve etkililik) ile yönlendirilmelidir.

Prosiklidin:
Paroksetinin günlük uygulaması prosiklidin plazma düzeylerini anlamlı ölçüde artırır. Eğer antikolinerjik etkiler görülürse prosiklidin dozu azaltılmalıdır.

Antikonvülzanlar; Karbamazepin, fenitoin, sodyum valproat:
Bunların epileptik hastalarda PAXİL CR ile birlikte kullanımı, farmakokinetik/farmakodinamik profilde herhangi bir etki yapmamıştır.

Paroksetinin CYP2D6 inhibitör potensi:
SSRI'ları da içeren diğer antidepresanlarda olduğu gibi, paroksetin hepatik sitokrom P450 enzimi CYP2D6'yı inhibe eder. CYP2D6 inhibisyonu, birlikte uygulanan ve bu enzim ile metabolize olan ilaçların plazma konsantrasyonlarının artmasına yol açabilir. Bunlar, bazı trisiklik antidepresanlar (ör. amitriptilin, nortriptilin, imipramin ve desipramin), fenotiyazin grubu nöroleptikler (ör. perfenazin ve tiyoridazin), risperidon, atomoksetin, bazı Tip1c grubu antiaritmikler (ör. propafenon ve flekainid) ve metoprololdur.

Tamoksifenin önemli bir aktif metaboliti vardır, endoksifen, CYP2D6 tarafından üretilir ve tamoksifenin etkinliğine belirgin derecede katkı sağlar. Paroksetin tarafından CYP2D6'nın irreversibl inhibisyonu endoksifenin plazma konsantrasyonlarını düşürür (Uyarılar ve Önlemler kısmına bakınız).

CYP3A4
Paroksetin ve sitokrom CYP3A4 için substrat olan terfenadinin kararlı durum koşullarında birlikte uygulandığı bir *in vivo* etkileşim çalışmasında, paroksetinin terfenadin farmakokinetiği üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Benzer bir *in vivo* etkileşim çalışması ise, paroksetinin alprazolam farmakokinetiği üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Paroksetinin terfenadin, alprazolam ve CYP3A4 substratı olan diğer ilaçlarla birlikte uygulanmasının herhangi bir tehlike yaratması beklenmemektedir.

Klinik çalışmalar, paroksetinin emilim ve farmakokinetiğinin besinler, antasidler, digoksin ve propranololdan etkilenmediği veya sadece marjinal düzeyde (ör: doz rejiminde hiçbir değişiklik gerektirmeyecek düzeyde) gıda, antasitler, digoksin ve propranololden etkilendiğini göstermiştir.

Alkol:
Paroksetin alkolün yol açtığı zihinsel ve motor becerilerdeki bozukluğu artırmaz, ancak PAXİL CR ve alkolün birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Oral antikoagulanlar
Paroksetin ve oral antikoagulanlar arasında farmakodinamik bir etkileşim ortaya çıkabilir. Paroksetin ve oral antikoagulanların eşzamanlı kullanımı antikoagulan aktivite ve hemorajik

risk artışına yol açabilir. Bu nedenle, paroksetin oral antikoagulanlarla tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

NSAİİ, asetilsalisilik asit ve diğer antitrombosit ilaçlar
Paroksetin ve NSAİİ, asetilsalisilik asit arasında farmakodinamik bir etkileşim ortaya çıkabilir. Paroksetin ve NSAİİ, asetilsalisilik asit eşzamanlı kullanımı hemorajik risk artışına yol açabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

SSRI kullanan hastalara eşzamanlı oral antikoagulan, trombosit fonksiyonlarını etkilediği ya da kanama riski artışı ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlar (örn. klozapin gibi atipik antipsikotikler, fenotiazin, çoğu TSA, asetilsalisilik asit, NSAİİ, COX-2 inhibitörleri) kullanırken ya da kanama bozukluğu olan veya kanamaya neden olabilecek durumlarda dikkatli olunması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
İlacı reçete edecek hekimler, gebe kalmayı planlayan kadınlarda alternatif tedavi seçeneğini değerlendirmeli ve sadece potansiyel faydası olası riskten fazla ise PAXİL CR tedavisini vermelidir.

Gebelik dönemi
Paroksetin veya diğer SSRI'lara maruz kalan gebe kadınlarda erken doğum bildirilmiştir; ancak ilaç tedavisiyle aralarında neden-sonuç ilişkisi saptanmamıştır.
Gebeliğin son safhalarına kadar paroksetin kullanılmış ise yeni doğanlar gözlem altında tutulmalıdır; çünkü gebeliğin üçüncü trimesterinin sonunda paroksetine veya diğer SSRI'lara maruz kalan yeni doğanlarda komplikasyonlar bildirilmiştir. Ancak, ilaç tedavisi ile neden-sonuç ilişkisi saptanmamıştır. Bildirilen klinik bulgular şunlardır: solunum güçlüğü, siyanoz, apne, nöbetler, sıcaklık dengesizliği, beslenmede zorluk, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, titreme, sinirlilik, irritabilite, letarji, devamlı ağlama ve uyuklama hali. Bazı olgularda bildirilen semptomlar neonatal kesilme sendromu olarak tanımlanmıştır. Olguların çoğunda komplikasyonlar doğumdan hemen sonra veya doğumu takip eden 24 saat içinde ortaya çıkmıştır.
Epidemiyolojik çalışmalar, gebelik sırasında özellikle gebeliğin son dönemlerinde SSRI'ların (paroksetin dahil) kullanımı, yeni doğanların inatçı pulmoner hipertansiyon riskindeki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bebeklerde artan risk oranı, gebeliğin geç dönemlerinde SSRI'ları kullanan kadınlarda genel popülasyonda görülene oranla (1000 kadında 1–2) 4 ila 5 kat daha fazla bildirilmiştir.

Paroksetin'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.
PAXİL CR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.
Hayvan çalışmalarında teratojenik veya selektif embriyotoksik etki gözlenmemiştir.

İlk trimesterde antidepresan ilaç kullanımına maruz kalmayı takiben gebelik sonuçlarının araştırıldığı son epidemiyolojik çalışmalarda; paroksetin kullanımı ile ilişkili konjenital malformasyonların, özellikle de kardiyovasküler olanların (ör. ventriküler ve atriyal septal defektler) riskinde artış bildirilmiştir. Veriler maternal paroksetine maruz kalmayı takiben, kardiyovasküler kusuru olan bebek sahibi olma riskinin yaklaşık 1/50 olduğunu göstermektedir. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında böyle kusurlar için beklenen oran yaklaşık 1/100'dür.
İlacı reçete edecek hekimler, gebe kadınlarda alternatif tedavi seçeneğini değerlendirmeli ve sadece potansiyel faydası olası riskten fazla ise PAXİL CR tedavisini vermelidir. Gebe bir kadında PAXİL CR tedavisine son verme kararı alınmışsa, ilacı veren hekim, "Pozoloji ve uygulama şekli – PAXİL CR tedavisinin kesilmesi ve Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Yetişkinlerde paroksetin tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar" bölümlerine başvurmalıdır.

Laktasyon dönemi
Paroksetinin az bir miktarı anne sütü ile atılmaktadır. Yayınlanmış çalışmalarda emzirilen bebeklerin serum konsantrasyonlarında paroksetin tayin edilebilir düzeyin altında (<2ng/ml) veya çok düşüktür (<4ng/ml). Bu bebeklerde ilaç etkisi gözlenmemiştir.
Yine de, PAXİL CR'ın anneye sağlaması beklenen yararları, bebeğe olan potansiyel riskinden fazla değilse, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Bazı klinik çalışmalar SSRI grubu ilaçların (paroksetin dahil) sperm kalitesini etkileyebileceğini göstermiştir. Bu etki tedavinin kesilmesini takiben geri dönüşlüdür. Sperm kalitesindeki değişiklik bazı erkeklerde fertiliteyi etkileyebilir.

4.7 Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler
Klinik deneyimler PAXİL CR ile tedavinin bilişsel ve psikomotor fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Ancak, tüm psikoaktif ilaçlarda olduğu gibi, hastalar araç ve diğer makineleri kullanma yeterlilikleri konusunda uyarılmalıdır.
Paroksetinin alkolün sebep olduğu zihinsel ve motor becerilerde bozulmayı artırmamasına rağmen, paroksetin ve alkolün birlikte alınması önerilmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler
Aşağıdaki belirtilen istenmeyen etkilerin bazılarının sıklık ve şiddetinde, tedavinin devamı ile azalma görülebilir ve genellikle tedavinin kesilmesine yol açmaz. Listelenen advers etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göredir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:
Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Yaygın ve yaygın olmayan olayların sıklığı genel olarak klinik çalışmalarda PAXİL CR kullanan 8000'den fazla hastadan elde edilen toplu güvenlilik verilerinden alınmış olup, plasebonun üstünde bir sıklıkla belirlenmiştir. Seyrek ve çok seyrek olaylar genellikle pazarlama sonrası verilerden saptanmış olup, gerçek sıklıktan çok, bildirilme oranını gösterir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Deri ve mukoz membranlarda anormal kanama (çoğunlukla ekimoz).
Çok seyrek: Trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Alerjik reaksiyonlar (ürtiker ve anjiyoödem dahil).

Endokrin hastalıkları
Çok seyrek: Uygun olmayan antidiüretik hormon salınım sendromu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Kolesterol seviyelerinde artış, iştah azalması.
Seyrek: Hiponatremi.
Hiponatremi genel olarak yaşlılarda bildirilmiştir ve uygun olmayan antidiüretik hormon salınım sendromuna bağlıdır.

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Uyuklama hali, uykusuzluk, ajitasyon, anormal rüyalar (kabus dahil)
Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyonlar.
Seyrek: Manik reaksiyonlar, ajitasyon, anksiyete, depersonalizasyon, panik atak, akatizi.
Bu semptomlar altta yatan hastalıkla ilgili olabilir.
Bilinmiyor: Paroksetin tedavisi sırasında ya da tedavi kesildikten hemen sonra intihar düşüncesi ve intihar davranışı bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Sersemlik hali, titreme, baş ağrısı.
Yaygın olmayan: Ekstrapiramidal bozukluklar.
Seyrek: Konvülsiyonlar, akatizi, huzursuz bacak sendromu
Çok seyrek: Serotonin sendromu (semptomlar şunları içerebilir: ajitasyon, konfüzyon, aşırı terleme, halüsinasyonlar, hiperrefleksi, miyoklonus, taşikardi, ürperti ve titreme).
Altta yatan hareket bozukluğu olan hastaların veya nöroleptik ilaçlar kullanan hastalarda bazen oro-fasiyel distoniyi de içeren ekstrapiramidal bozukluklar bildirilmiştir.

Göz hastalıkları
Yaygın: Bulanık görme.
Yaygın olmayan: Midriyazis *(bkz Uyarılar ve Önlemler)*
Çok seyrek: Akut glokom.

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Bilinmiyor: Tinnitus

Kardiyak hastalıkları
Yaygın olmayan: Sinüs taşikardisi.
Seyrek: Bradikardi.

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Kan basıncında geçici yükselme ya da düşme, postural hipotansiyon.
Paroksetin kullanan hastalarda, özellikle önceden hipertansiyonu ya da anksiyetesi olan hastalarda kan basıncında geçici yükselme ya da düşme bildirilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Esneme

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı
Yaygın: Konstipasyon, diyare, kusma, ağız kuruluğu
Çok seyrek: Gastrointestinal kanama

Hepato-bilier hastalıklar
Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış.
Çok seyrek: Hepatik olaylar (örn. bazen sarılık ve/veya karaciğer yetmezliği ile ilişkili olan hepatit).

Karaciğer enzimlerinde artış bildirilmiştir. Pazarlama sonrası elde edilen raporlarda da çok seyrek olarak hepatik olaylar (örn. bazen sarılık ve/veya karaciğer yetmezliği ile ilişkili olan hepatit) bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyon test sonuçlarında uzun süreli bir yükselme durumunda PAXİL CR tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Terleme
Yaygın olmayan: Deri döküntüleri, kaşıntı
Çok seyrek: Şiddetli cilt advers reaksiyonları (eritema multiforme, Stevens Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi) , fotosensitivite reaksiyonları.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, idrar tutamama.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Çok yaygın: Cinsel disfonksiyon.
Seyrek: Hiperprolaktinemi/galaktore.
Çok seyrek: Priapizm

Kas iskelet, bağ, doku ve kemik hastalıkları
Seyrek: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulma bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Güçsüzlük, vücut ağırlığında artış.
Çok seyrek: Periferik ödem.

Sosyal koşullar
Özellikle 50 yaş ve üzerindeki hastalarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, SSRI ve TSA kullananlarda kemik kırığı riskinde artış göstermiştir. Mekanizması bilinmemektedir.

PAXİL CR tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar
Yaygın: Sersemlik hali, duyusal bozukluklar, uyku bozuklukları, anksiyete, baş ağrısı.
Yaygın olmayan: Ajitasyon, bulantı, titreme, konfüzyon, terleme, emosyonel dengesizlik, görme bozuklukları, palpitasyon, diyare, iritabilite.

Pek çok psikoaktif ilaçta olduğu gibi, PAXİL CR tedavisinin özellikle ani kesilmesi sersemlik hali, duyusal rahatsızlıklar (parestezi ve elektrik çarpması hissi ve kulak çınlaması dahil), uyku bozuklukları (kabuslar içeren), ajitasyon veya anksiyete, bulantı, baş ağrısı, titreme, konfüzyon, diyare, terleme, emosyonel dengesizlik, görme bozuklukları, palpitasyon ve iritabilite gibi semptomlara neden olabilir. Hastaların çoğunda bu olaylar hafif ve orta şiddette olup, sınırlıdır. Hiçbir özel hasta grubu bu semptomlar için daha yüksek risk altında

olmamakla beraber, PAXİL CR tedavisine daha fazla devam etmek gerekmediğinde, doz kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
18 yaş altı kullanılmaz. Ancak, aşağıda belirtilen yan etkiler pediyatrik klinik çalışmalarda sıklık olarak hastaların en az %2'sinde ve plaseboya göre iki katı oranda görülmüştür:
Duygusal dengesizlik (kendine zarar verme, intihar düşüncesi, intihar teşebbüsü, ağlama ve duygu durum değişiklikleri içeren), kızgınlık, iştah azalması, titreme, terleme, hiperkinezi ve ajitasyon, esas olarak deri ve mukoz membranlarda olmak üzere kanama ile ilişkili advers olaylar. Majör Depresif Bozukluğu olan adolesanlarda yapılan klinik çalışmalarda intihar düşüncesi ve intihara teşebbüs gözlenmiştir. Kızgınlık, obsesif kompülsif bozukluğu olan çocuklara özgüdür ve özellikle 12 yaşından küçük çocuklarda görülmüştür.

Doz azaltımı rejiminin kullanıldığı çalışmalarda (günlük doz, haftalık aralıklarla 10 mg/gün olmak üzere azaltılarak, haftalık 10 mg/gün doza kadar indirilmiştir) doz azaltımı veya PAXİL CR tedavisinin kesilmesi esnasında görülen aşağıdaki semptomlara hastaların en az %2'sinde ve plaseboya göre iki katı oranda rastlanmıştır: Duygusal dengesizlik, sinirlilik, sersemlik hali, bulantı ve abdominal ağrı. (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
PAXİL CR'ın geniş bir güvenlilik aralığı olduğu mevcut verilerle kanıtlanmıştır.
Paroksetinin aşırı dozda alındığında görülen semptomlar, istenmeyen etkiler başlığı altında bildirilen semptomlara ilaveten; kusma, ateş, kan basıncında değişimler, istemsiz kas kontraksiyonları, anksiyete ve taşikardidir.
Tek başına 2000mg'a kadar paroksetin alan hastalarda dahi genel olarak ciddi sekeller olmaksızın düzelme meydana gelmiştir.
Koma veya EKG değişiklikleri gibi olaylar zaman zaman bildirilmiştir ve çok seyrek olarak ölümle sonuçlanmıştır, fakat bu olaylar genellikle PAXİL CR'ın alkol ile birlikte veya alkol olmadan diğer psikotropik ilaçlarla beraber alındığında meydana gelmiştir.

Bilinen özel bir antidotu yoktur.
Tedavi, herhangi bir antidepresanın aşırı dozda alınması durumunda alınacak tedbirlerden oluşmaktadır. Hayati belirtiler sıkça kontrol edilerek destekleyici tedbirler alınmalı ve dikkatli gözlem yapılmalıdır. Hasta klinik bulgular ışığında veya uygun olduğunda ulusal zehir merkezi tavsiyelerine göre tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri
ATC kodu: N06AB05

Etki mekanizması:
Paroksetin, güçlü ve selektif bir 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) geri alım inhibitörüdür. Antidepresan etkisinin, Obsesif Kompülsif Bozukluk (OKB) tedavisindeki ve panik bozukluk tedavisindeki etkisinin, beyin nöronlarındaki serotoninin geri alımına uyguladığı spesifik inhibisyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Paroksetinin kimyasal açıdan trisiklik, tetrasiklik ve mevcut diğer antidepresanlarla ilgisi yoktur.
Paroksetinin muskarinik kolinerjik reseptör afinitesi düşüktür. Hayvan deneyleri sadece zayıf antikolinerjik özelliklerine işaret eder.
Bu selektif etkiye göre *in vitro* çalışmalar trisiklik antidepresanlardan farklı olarak paroksetinin $alfa_1$, $alfa_2$, beta-adrenoseptör, dopamin (D_2), $5\text{-}HT_1$ benzeri, $5\text{-}HT_2$ ve histamin (H_1) reseptörlerine afinitesinin az olduğunu göstermiştir. Bu *in vitro* çalışmalarda post-sinaptik reseptörlerde etkileşme olmaması, *in vivo* çalışmalarda MSS depresan ve hipotansif özelliklerinin olmaması ile de desteklenmiştir.

Farmakodinamik etkiler:
Paroksetin psikomotor fonksiyonları bozmaz, etanolün depresan etkisini artırmaz. Paroksetin, önceden monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleri veya triptofan verilen hayvanlara uygulandığında diğer seçici 5-HT geri alım inhibitörleri gibi aşırı 5-HT reseptör stimulasyonuna bağlı semptomlara sebep olur.
Paroksetinin, 5-HT geri alımını inhibe etmek için gerekli olanın üzerindeki dozlarda zayıf aktivasyon gösterdiği, davranışsal ve EEG çalışmalarında görülmüştür. Aktivasyon özellikleri 'amfetamin benzeri' tabiatta değildir. Hayvan çalışmaları, paroksetinin kardiyovasküler sistemde iyi tolere edildiğini göstermiştir.
Paroksetin sağlıklı kişilere uygulandığında kan basıncı, kalp hızı ve EKG'de klinik olarak belirgin değişiklikler göstermemiştir.
Çalışmalar, noradrenalin geri alımını inhibe eden diğer antidepresanlardan farklı olarak paroksetinin, guanetidinin antihipertansif etkisini daha düşük oranda inhibe ettiğini göstermektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Paroksetin oral yolla alındıktan sonra iyi emilir ve ilk geçiş metabolizmasına maruz kalır. İlk geçiş metabolizmasından ötürü sistemik dolaşıma ulaşan paroksetin miktarı gastrointestinal kanalda emilen miktardan daha azdır. Daha yüksek tek dozlar ve çoklu dozlama ile vücudun maruz kaldığı yük arttıkça ilk geçiş etkisi kısmi olarak doyurulur ve plazma klerensi azalır.

Dağılım:

Paroksetin dokulara yaygın olarak dağılır ve farmakokinetik hesaplamaların gösterdiğine göre vücuttaki paroksetinin sadece %1'i plazmada bulunur. Terapötik konsantrasyonlarda plazmada mevcut paroksetinin yaklaşık %95'i proteine bağlıdır. Paroksetin plazma konsantrasyonlarıyla klinik etki (advers etkiler ve etkililik) arasında ilişki bulunmamıştır.

Biyotransformasyon:

Paroksetinin başlıca metabolitleri hızla atılan polar ve konjüge oksidasyon ve metilasyon ürünleridir. Bunların farmakolojik aktivitesi olmadığından, paroksetinin terapötik etkilerine katkıda bulundukları söylenemez. Metabolizma paroksetinin nöronal 5-HT geri alımı üzerindeki seçici etkisini bozmaz.

Eliminasyon:

İdrarla dozun %2'sinden azı değişmeden, %64'ü metabolitleri şeklinde atılır.

Feçesten atılan dozun %36'sı safra yolu iledir ki, fekal atılım içinde değişmemiş paroksetin dozun %1'inden azdır.
Böylece paroksetinin eliminasyonunun hemen hemen tamamı metabolizma ile olur. Metabolik itrah iki fazlıdır; başlangıçta ilk geçiş metabolizmasının sonucunda ve daha sonra paroksetinin sistemik eliminasyonu ile kontrol edilir. Eliminasyon yarı ömrü değişken olmakla birlikte genelde yaklaşık 1 gündür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Paroksetinin plazma konsantrasyonları emilime bağlı olarak orantısız olarak artmaktadır, bu nedenle farmakokinetik parametreler sabit değildir ve doğrusal olmayan kinetik gösterir. Fakat doğrusal olmayan durum genellikle küçüktür ve düşük dozlarda düşük plazma düzeylerine ulaşan hastalarla sınırlıdır.
Tedaviye başladıktan sonra 7-14 gün içerisinde sistemik dolaşımda kararlı durum seviyelerine ulaşılır ve uzun süreli tedavi sırasında farmakokinetikte değişme görülmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaşlılar ve Böbrek/Karaciğer Yetmezliği:
Yaşlılarda, şiddetli böbrek yetmezliğinde ve karaciğer yetmezliğinde plazma konsantrasyonlarında artış olur, fakat plazma konsantrasyonlarının aralığı sağlıklı erişkin bireylerle örtüşür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Rhesus maymunlarında ve albino sıçanlarda toksikoloji çalışmaları yapılmıştır. Her ikisinde de metabolik yol insanlardaki ile aynıdır. Trisiklik antidepresanlar dahil lipofilik aminlerden beklendiği gibi, sıçanlarda fosfolipidoz gelişmiştir.
Önerilen klinik dozların 6 katı fazlası ile 1 yıla kadar yapılan çalışmalarda primatlarda fosfolipidoz gözlenmemiştir.
Karsinogenez: Fare ve sıçanlarda yapılan 2 yıllık çalışmalarda paroksetin tümörojenik etki göstermemiştir.
Genotoksisite: *In vitro* ve *in vivo* testlerde genotoksisite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Hipromelloz
Povidon
Laktoz monohidrat
Magnezyum stereat
Silikon dioksit
Gliseril behenat
Metakrilik asit kopolimer dispersiyonu
Talk
Trietil sitrat
Opadry sarı YS-1-2007
Sarı demir oksit.

6.2 Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında kuru bir yerde ve çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği bir şekilde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Al folyo blisterler içinde 28 enterik tablet, kutuda

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza, B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Tel: (212) 339 44 00
Faks: (212) 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

12.09.2005 - 118/49

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.09.2005
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAXİL™ CR 12.5 mg enterik tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet 12.5 mg paroksetine eşdeğerde 14.25 mg paroksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat ..... 109.67 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik tablet

Sarı renkli, yuvarlak, bikonveks baskılı eğik kenarlı film kaplı tablet. Tabletlerin bir yüzünde "GSK" diğer yüzünde "12.5" baskısı yer almaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

Major depresif bozukluk, premenstrüel disforik bozukluk, agorafobi ile birlikte veya agorafobi olmaksızın panik bozukluk, sosyal anksiyete bozukluğu ve sosyal fobi tedavisinde etkilidir.

Uzun süreli sosyal anksiyete bozukluğu/sosyal fobi tedavisinde PAXİL CR tabletlerin etkinliği değerlendirilmemiştir. Bu sebeple, eğer PAXİL CR tabletlerin sosyal anksiyete bozukluğu/sosyal fobi tedavisinde uzun süreli kullanımı gerekiyorsa, hekim tarafından her hasta için PAXİL CR tabletin uzun süreli tedavisinin faydası periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Çocuklar ve adolesanlar (< 18 yaş) :

PAXİL'in çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanımı endike değildir *(Uyarılar ve Önlemler kısmına bakınız).*

PAXİL CR tabletin etkinliği çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda çalışılmamıştır, fakat PAXİL IR tabletlerle major depresif bozukluğu olan çocuklarda ve adolesanlarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda etkinlik gösterilmemiştir, ve bu popülasyonda depresyon tedavisinde PAXİL kullanımını desteklememektedir *(Uyarılar ve Önlemler kısmına bakınız).*

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler

PAXİL CR tabletler günde tek doz genellikle sabahları, yemeklerle birlikte veya ayrı alınır. Hastalar PAXİL CR tabletlerin çiğnenmemesi ve ezilmemesi, bütün olarak yutulması gerektiğine dair uyarılmalıdır.

Major Depresif Bozukluk :

Tavsiye edilen başlangıç dozu 25 mg'dır. 25 mg doza cevap vermeyen bazı hastalarda doz hastanın cevabına göre, kademeli olarak günde 12.5 mg'lık artışlar ile günde maksimum 62.5 mg'a yükseltilebilir. Doz değişiklikleri en az bir hafta arayla yapılmalıdır.

Tüm antidepresan ilaçlarda olduğu gibi, tedavi başladıktan sonra 2 ila 3 hafta içinde gerekirse doz değerlendirilir ve daha sonra klinik açıdan uygun şekilde ayarlanır.

Depresyonda olan hastalarda tüm semptomların ortadan kalktığını garanti edecek yeterli periyodda tedaviye devam edilmelidir. Bu periyod birkaç ay sürebilir.

Panik Bozukluk:

Hastalar tedaviye 12.5 mg/gün ile başlamalı ve hasta cevabına göre doz haftada 12.5 mg/gün artırılmalıdır. Bazı hastalar günlük dozun günde maksimum 75 mg olana kadar artırılmasından fayda sağlar.

Genelde bilindiği üzere, panik bozukluğun tedavisinin erken dönemlerinde panik semptomatolojisinin kötüleşme potansiyeli vardır; bu yüzden başlangıç dozunun düşük olması tavsiye edilmektedir.

Panik bozukluğu olan hastalarda tüm semptomların ortadan kalktığını garanti edecek yeterli periyodda tedaviye devam edilmelidir. Bu periyod birkaç ay veya bazen daha uzun sürebilir.

Premenstrüel Disforik Bozukluk

Önerilen başlangıç dozu 12.5 mg/gündür. 12.5 mg doza cevap vermeyen bazı hastalarda dozun 25 mg'a yükseltilmesi faydalı olabilir. Doz değişiklikleri en az bir hafta ara ile yapılmalıdır.

PAXİL CR menstrüel döngü süresince günlük uygulanabilir veya doktorun değerlendirmesine göre menstrüel döngünün luteal fazında aralıklı dozlama ile sınırlandırılır.

Tedavinin sürekliliğine ihtiyacı saptamak için PMDD hastaları periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Sosyal Anksiyete Bozukluğu/Sosyal Fobi:

Tavsiye edilen başlangıç dozu 12.5 mg/gündür. 12.5 mg'lık doza cevap vermeyen hastalarda gerektiğinde 12.5 mg'lık doz artırımları yararlı olabilir; günlük doz maksimum 37.5 mg olana kadar artırılabilir. Doz değişiklikleri en az 1 haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

PAXİL CR tedavisinin kesilmesi:
Diğer psikoaktif ilaçlarda da olduğu gibi, genel olarak tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve İstenmeyen etkiler). Azaltılan doz rejimi ile ilgili son klinik çalışmalar, 1 hafta aralıklarla günde 10 mg'lık (kontrollü salım tabletlerinde 12.5 mg/güne eşdeğer) doz azaltılmasını içermektedir. 20 mg/gün dozuna ulaşıldığında (kontrollü salım tabletlerinde 25 mg/güne eşdeğer), hastalar tedavinin kesilmesinden önce 1 hafta bu dozla devam etmiştir. Eğer doz azaltımı veya tedavinin sonlandırılmasına bağlı tolere edilmeyen semptomlar görülürse, önceden reçete edilen doza geri dönülmesi düşünülebilir. Sonrasında, doktor doz azaltımına daha kademeli olarak devam edebilir.

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir.
PAXİL CR'ın günde bir defa sabahları yemeklerle birlikte veya ayrı olarak alınması tavsiye edilir.
Tabletler çiğnenmeden ve ezilmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi <30 ml/dak) veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda paroksetinin plazma konsantrasyonunda artışlar meydana gelebilir. Doz artırımı gerekliyse aralığın alt sınırına kadar olmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

PAXİL CR 18 yaş altındaki çocuklar ve adolesanlarda endike değildir (*bkz.* Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda paroksetinin plazma konsantrasyonunda artış görülür, fakat konsantrasyon aralıkları gençlerde gözlenen ile çakışır. Tedaviye 12.5 mg/gün dozla başlanmalı ve gerekirse 50 mg/güne kadar yükseltilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Paroksetine veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

PAXİL CR, monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri (seçici olmayan geri dönüşlü MAO inhibitörü bir antibiyotik olan linezolidi ve metiltiyoninium klorürü (metilen mavisi) de kapsayan) ile birlikte veya MAO inhibitör tedavisinin kesilmesini takip eden 2 hafta içinde kullanılmamalıdır. Benzer şekilde, PAXİL CR ile tedavinin kesilmesini takip eden 2 hafta içinde MAO inhibitörü kullanılmamalıdır (*bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

PAXİL CR tiyoridazin ile birlikte kullanılmamalıdır; çünkü CYP450 2D6 hepatik enzimini inhibe eden diğer ilaçlarda olduğu gibi paroksetin, tiyoridazinin plazma düzeylerini yükseltebilir (*bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Tiyoridazin tek başına kullanıldığında, 'torsades de pointes' gibi ciddi ventriküler aritminin eşlik ettiği QT aralığının uzamasına ve ani ölüme yol açabilir.

PAXİL CR, pimozid ile kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır (*bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.
PAXİL CR'ın çocuklar ve 18 yaş altındaki adolesanlarda kullanımı endike değildir

Çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı):
Antidepresanlarla tedavi, Majör Depresif Bozukluğu (MDB) ve diğer psikiyatrik bozuklukları olan çocuklar ve adolesanlarda, intihar düşüncesi ve davranışı riskinde artış ile ilişkilidir. Çocuklar ve adolesanlarda PAXİL CR ile yapılan klinik çalışmalarda, intihara ilişkin advers olaylar (intihar teşebbüsü ve intihar düşüncesi) ve düşmanca duygular (başlıca; agresyon, ters davranış ve öfke) plaseboya nazaran paroksetin ile tedavi edilen hastalarda daha sıklıkla gözlenmiştir (*bkz.* İstenmeyen etkiler).

Çocuklar ve adolesanlarda büyüme, olgunlaşma, bilişsel ve davranışsal gelişimle ilgili uzun süreli güvenlilik verileri yoktur.

Yetişkinlerde klinik kötüleşme ve intihar riski:
Özellikle MDB'si olan genç yetişkinler, PAXİL CR tedavisi süresince intihar davranışı açısından artan risk altındadırlar. Psikiyatrik bozukluğu olan yetişkinlerde yapılan plasebo kontrollü çalışmaların analizleri, paroksetin ile tedavi edilen genç yetişkinlerde (18-24 yaşlarındakileri tanımlar) plaseboya kıyasla, daha yüksek intihar davranışı sıklığı göstermektedir (17/776 [%2.19]'a karşı 5/542 [%0.92]), ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Daha büyük yaş gruplarında (25–64 yaş arası ve yaş ≥ 65) böyle bir artış görülmemiştir. MDB'li yetişkinlerde (her yaş) paroksetin ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla intihar davranışı sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış vardır (11/3455 [%0.32]'ye karşı 1/1978 [%0.05]; tümü intihar girişimi vakasıdır). Bununla birlikte, bu girişimlerin büyük çoğunluğu 18–30 yaş arası daha genç yetişkinlerde gerçekleşmiştir (11'in 8'i). Bu MDB verileri, diğer tüm psikiyatrik bozukluğa karşılık daha genç yaştaki yetişkin popülasyonda gözlenen sıklık artışının 24 yaşın ötesine uzayabileceğini göstermektedir.

Depresyondaki hastalarda antidepresan tedavi alıp almadığından bağımsız olarak depresif semptomlarının kötüleşmesi ve/veya intihar düşüncesi ve davranışları (intihar eğilimi) ortaya çıkabilir. Bu risk anlamlı bir iyileşme oluncaya kadar devam eder. Genel klinik pratik, tüm antidepresan tedavilerinde iyileşmenin erken dönemlerinde intihar riskinin artabileceğini göstermiştir. Paroksetinin kullanıldığı diğer psikiyatrik durumlar da intihar davranış riskinde artış ile ilişkilidir ve bu durumlar MDB ile birlikte de bulunabilir. Bununla birlikte hikayesinde intihar davranışı veya düşüncesi olan hastalar, genç erişkinler, tedavi başlamadan önce belirli derecede intihar düşüncesi taşıyan hastalar intihar düşüncesi ve intihar teşebbüsü bakımından daha fazla risk taşırlar. Bütün hastalar tedavi süresince, özellikle de tedavi sürecinin başlangıcında veya doz değişim artış ya da azalma zamanlarında klinik kötüleşme (yeni semptomların gelişimi dahil) ve intihar yönünden gözlenmelidir.

Hastalar (ve hasta ile ilgilenen bakıcılar), durumlarında herhangi bir kötüleşme olup olmadığı (yeni semptomların gelişmesi dahil) ve/veya intihar fikri/davranışı veya kendine zarar verme düşüncesi ortaya çıkıp çıkmadığı konusunda izlenmeleri gerektiği ve bu semptomlar varsa hemen tıbbi yardım aramaları konusunda uyarılmalıdır. Ajitasyon, akatizi veya mani gibi semptomların altta yatan hastalık veya ilaç tedavisiyle ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (*bkz.* Akatizi, Mani ve Bipolar Hastalık, İstenmeyen etkiler).

Klinik olarak kötüleşen (yeni semptomların gelişmesi dahil) ve/veya intihar düşüncesi/davranışı ortaya çıkan hastalarda ve özellikle bu semptomlar şiddetliyse, aniden başlamışsa veya hastanın mevcut semptomlarının bir parçası değilse, ilacı kesme olasılığı da dahil tedavi rejiminin değiştirilmesi düşünülmelidir.

Akatizi:
Nadiren, paroksetin veya diğer SSRI'ların kullanımı, akatizi gelişimi ile ilişkilidir; bu, içten gelen bir huzursuzluk duygusu ve sübjektif huzursuzluğa eşlik eden yerinde oturamama veya ayakta hareketsiz duramama gibi psikomotor ajitasyon ile karakterizedir. Tedavinin ilk bir kaç haftasında daha fazla görülmektedir.

Serotonin Sendromu/Nöroleptik Malign Sendrom:
Ender durumlarda serotonin sendromu gelişimi veya nöroleptik malign sendrom benzeri olaylar paroksetin tedavisiyle ilişkili olarak, özellikle diğer serotonerjik ve/veya nöroleptik ilaçlarla kombinasyon şeklinde kullanıldığında görülebilir. Bu sendromlar potansiyel olarak yaşamı tehdit edici durumlara yol açabileceğinden, eğer bu gibi durumlar (hipertermi, rijidite, myoklonüs, vital bulguların olası hızlı dalgalanmalarıyla birlikte seyreden otonomik dengesizlik, konfüzyon, irritabilite, deliryum ve komaya ilerleyen aşırı ajitasyonu içeren mental durum değişiklikleri gibi semptom kümeleriyle karakterize) oluşursa paroksetin ile tedavi kesilmeli, destekleyici semptomatik tedavi başlanmalıdır. Serotonerjik sendrom riskinden ötürü paroksetin serotonin öncü maddeleri (L-triptofan, oksitriptan gibi) ile kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır (*bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Mani ve Bipolar Bozukluk:
Majör depresif epizot bipolar bozukluğun ilk şekli olabilir. Genel olarak (kontrollü çalışmalarda saptanmamışsa da) bu epizotların yalnız başına antidepresan ile tedavisinin bipolar bozukluk riski altındaki hastalarda karma/manik epizotun ortaya çıkma olasılığını artırabildiği düşünülmektedir. Antidepresan ile tedaviye başlamadan önce hastalar bipolar bozukluk riski altında olup olmadıkları bakımından uygun şekilde taranmalıdır. Bu taramalar aile öyküsünde intihar, bipolar bozukluk ve depresyon dahil hastanın ayrıntılı psikiyatrik öyküsünü içermelidir. Paroksetinin bipolar depresyon tedavisinde kullanımı onaylanmamıştır. Tüm antidepresanlarda olduğu gibi, paroksetin mani hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tamoksifen:
Bazı çalışmalar tamoksifenin etkinliğinin, meme kanseri nüksü/mortalite açısından değerlendirildiğinde, paroksetin ile birlikte reçetelendirildiğinde paroksetinin irreversibl CYP2D6 inhibisyonunun bir sonucu olarak azalabileceğini göstermiştir (bkz Etkileşimler). Bu risk uzun süreli birlikte uygulamalarda artabilir. Tamoksifen meme kanseri tedavisinde veya önlenmesinde kullanıldığında, reçetelendiren hekimler CYP2D6 inhibisyonu düşük olan veya olmayan alternatif antidepresanlar ile birlikte kullanımı değerlendirmelidir.

Kemik kırığı:
SSRI'ların da dahil olduğu bazı antidepresanlara maruz kalmaya bağlı olarak kemik kırığı riski ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda , ilaç kullanımı ile kırıklar arasında bir bağlantı olduğu rapor edilmiştir. Kırık riski tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır, tedavinin ilk aşamalarında en yüksek orandadır. Paroksetin ile tedavi edilen hastaların takibi sırasında, kırık riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Monoaminoksidaz İnhibitörleri:
Paroksetin ile tedaviye MAO inhibitörleriyle tedavinin kesilmesinden en az 2 hafta sonra dikkatle başlanmalıdır ve paroksetin dozu optimal yanıta ulaşıncaya kadar aşamalı olarak artırılmalıdır (*bkz.* Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Şekilleri).

Böbrek/karaciğer yetmezliği:
Şiddetli böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli).

Diyabet
Diyabet hastalarında bir SSRI ile tedavi glisemik kontrolü değiştirebilir. İnsulin ve/veya oral hipoglisemik ilacın dozunun ayarlanması gerekebilir.

Epilepsi:
Diğer antidepresanlarda olduğu gibi, epilepsi hastalarında PAXİL CR kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Nöbetler:
PAXİL CR ile tedavi edilen hastalarda nöbetlerin meydana gelme sıklığı % 0.1'den azdır. Nöbet gelişen hastalarda PAXİL CR kullanımı kesilmelidir.

Elektrokonvülsif tedavi (EKT):
PAXİL CR'ın EKT ile birlikte uygulanması hakkında klinik deneyim kısıtlıdır.

Glokom:
Diğer SSRI'larda olduğu gibi, PAXİL CR midriyazise neden olabilir ve dar açılı glokom hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Hiponatremi:
Hiponatremi, başlıca yaşlılarda olmak üzere nadiren rapor edilmiştir. Paroksetinin kesilmesinden sonra ise genelde geriye dönmüştür.

Kanama:
PAXİL CR tedavisini takiben deri ve mukoz membran kanamaları (gastrointestinal kanamalar dahil) bildirilmiştir. Bu nedenle kanamaya eğilimi olduğu bilinen veya predispozan faktörleri olan hastalarda PAXİL CR, kanama riskini artıran ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Kardiyak bozukluklar:
Kardiyak hastalıkları olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Yetişkinlerde paroksetin tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar:
Yetişkinlerdeki klinik çalışmalarda; paroksetin ile tedavi edilen hastaların %30'unda ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %20'sinde tedavinin kesilmesi ile birlikte advers etkiler

meydana gelmiştir. Kesilme semptomlarının oluşumu, bağımlılık yapan ilaçlar veya suistimal edilen maddelerde olduğu gibi değildir.
Sersemlik hali, duyusal rahatsızlıklar (parestezi ve elektrik şoku duygusu ve kulak çınlaması dahil), uyku bozuklukları (yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı, titreme, konfüzyon, terleme, baş ağrısı ve diyare bildirilmiştir. Bunlar genellikle hafif veya orta şiddettedir, ancak bazı hastalarda şiddetli olabilir. Semptomlar genellikle tedavinin kesilmesini takiben ilk birkaç günde görülür; çok nadiren yanlışlıkla bir dozu kaçıran hastalarda da böyle semptomlar bildirilmiştir. Genellikle kendiliğinden ve iki hafta içinde düzelirse de bazı kişilerde daha uzun sürebilir (2–3 ay veya daha uzun). Bu nedenle paroksetin tedavisi kesilirken doz, yavaş yavaş, hastanın gereksinmesine göre birkaç hafta veya aylık sürelerde azaltılmalıdır (*bkz.* Pozoloji ve Uygulama Şekli; PAXİL CR tedavisinin kesilmesi).

Çocuklar ve adolesanlarda paroksetin tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar:
Çocuklar ve adolesanlardaki klinik çalışmalarda; paroksetin ile tedavi edilen hastaların %32'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 24'ünde tedavinin kesilmesi ile advers etkiler meydana gelmiştir. Paroksetin kesilmesi ile birlikte hastaların en az %2'sinde bildirilen ve plasebo ile bildirilenin en az iki katı oranda gelişen olaylar şunlardır: Emosyonel dengesizlik (intihar fikri, intihara teşebbüs, duygu durum değişiklikleri ve ağlamaklı olma hali dahil), sinirlilik, baş dönmesi, bulantı ve karın ağrısı (*bkz.* İstenmeyen Etkiler).

Laktoz:
Laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz dayanıksızlığı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Serotonerjik ilaçlar:
Diğer SSRI'larda olduğu gibi, serotonerjik ilaçlarla birlikte uygulanması 5-HT'ye bağlı etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir (Serotonin sendromu: bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
Eğer serotonerjik ilaçlar (L-triptofan, triptanlar, tramadol, SSRI'lar, lityum, fentanil ve St. John's Wort-*Hypericum Perforatum* preparatları gibi) paroksetin ile kombine edilirse, dikkatli olunması tavsiye edilmeli ve daha yakın bir klinik gözlem yapılmalıdır. Paroksetin ve MAO inhibitörlerinin (seçici olmayan geri dönüşlü MAO inhibitörü bir antibiyotik olan linezolidi ve metiltiyoniniyum klorürü (metilen mavisi) de kapsayan) birbirine eşlik eden kullanımları kontrendikedir. (bkz. Kontrendikasyonlar)

Pimozid:
Tek düşük doz pimozidin (2 mg) paroksetin ile birlikte verildiği bir çalışmada pimozid düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu olay paroksetinin bilinen CYP2D6 inhibitör özellikleri ile açıklanmaktadır. Pimozidin dar terapötik indeksinden ötürü ve QT aralığını uzattığı bilindiğinden, PAXİL CR ile pimozidin birlikte kullanımı kontrendikedir (*bkz.* Kontrendikasyonlar).

İlaç metabolize eden enzimler:
PAXİL CR'ın metabolizması ve farmakokinetiği ilaç metabolize eden enzimleri indükleyen veya inhibe eden ilaçlardan etkilenebilir.
PAXİL CR bilinen bir ilaç metabolize eden enzim inhibitörü ile beraber verilecekse, doz aralığının alt sınırındaki dozlarda verilmesine dikkat edilmelidir. Bilinen bir ilaç metabolize eden enzim indükleyicisi (ör. karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, fenitoin) ile beraber

verilirken PAXİL CR için herhangi bir başlangıç dozu ayarlamasına gerek yoktur. Sonradan yapılacak herhangi bir doz ayarlaması klinik etki (tolerabilite ve etkililik) ile yönlendirilmelidir.

Fosamprenavir/ritonavir:
Fosamprenavir/ritonavir ile paroksetinin birlikte verilmesi paroksetin plazma düzeylerini anlamlı derecede azaltır. Herhangi bir doz ayarlaması klinik etki (tolerabilite ve etkililik) ile yönlendirilmelidir.

Prosiklidin:
Paroksetinin günlük uygulaması prosiklidin plazma düzeylerini anlamlı ölçüde artırır. Eğer antikolinerjik etkiler görülürse prosiklidin dozu azaltılmalıdır.

Antikonvülzanlar: Karbamazepin, fenitoin, sodyum valproat:
Bunların epileptik hastalarda PAXİL CR ile birlikte kullanımı, farmakokinetik/farmakodinamik profilde herhangi bir etki yapmamıştır.

Paroksetinin CYP2D6 inhibitör potensi:
SSRI'ları da içeren diğer antidepresanlarda olduğu gibi, paroksetin hepatik sitokrom P450 enzimi CYP2D6'yı inhibe eder. CYP2D6 inhibisyonu, birlikte uygulanan ve bu enzim ile metabolize olan ilaçların plazma konsantrasyonlarının artmasına yol açabilir. Bunlar, bazı trisiklik antidepresanlar (ör. amitriptilin, nortriptilin, imipramin ve desipramin), fenotiyazin grubu nöroleptikler (ör. perfenazin ve tiyoridazin), risperidon, atomoksetin, bazı Tip1c grubu antiaritmikler (ör. propafenon ve flekainid) ve metoprololdur.

Tamoksifenin önemli bir aktif metaboliti vardır, endoksifen, CYP2D6 tarafından üretilir ve tamoksifenin etkinliğine belirgin derecede katkı sağlar. Paroksetin tarafından CYP2D6'nın irreversibl inhibisyonu endoksifenin plazma konsantrasyonlarını düşürür (Uyarılar ve Önlemler kısmına bakınız).

CYP3A4
Paroksetin ve sitokrom CYP3A4 için substrat olan terfenadinin kararlı durum koşullarında birlikte uygulandığı bir *in vivo* etkileşim çalışmasında, paroksetinin terfenadin farmakokinetiği üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Benzer bir *in vivo* etkileşim çalışması ise, paroksetinin alprazolam farmakokinetiği üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Paroksetinin terfenadin, alprazolam ve CYP3A4 substratı olan diğer ilaçlarla birlikte uygulanmasının herhangi bir tehlike yaratması beklenmemektedir.

Klinik çalışmalar, paroksetinin emilim ve farmakokinetiğinin besinler, antasidler, digoksin ve propranololdan etkilenmediği veya sadece marjinal düzeyde (ör: doz rejiminde hiçbir değişiklik gerektirmeyecek düzeyde) gıda, antasitler, digoksin ve propranololden etkilendiğini göstermiştir.

Alkol:
Paroksetin alkolün yol açtığı zihinsel ve motor becerilerdeki bozukluğu artırmaz, ancak PAXİL CR ve alkolün birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Oral antikoagulanlar
Paroksetin ve oral antikoagulanlar arasında farmakodinamik bir etkileşim ortaya çıkabilir. Paroksetin ve oral antikoagulanların eşzamanlı kullanımı antikoagulan aktivite ve hemorajik

risk artışına yol açabilir. Bu nedenle, paroksetin oral antikoagulanlarla tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

NSAİİ, asetilsalisilik asit ve diğer antitrombosit ilaçlar
Paroksetin ve NSAİİ, asetilsalisilik asit arasında farmakodinamik bir etkileşim ortaya çıkabilir. Paroksetin ve NSAİİ, asetilsalisilik asit eşzamanlı kullanımı hemorajik risk artışına yol açabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

SSRI kullanan hastalara eşzamanlı oral antikoagulan, trombosit fonksiyonlarını etkilediği ya da kanama riski artışı ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlar (örn. klozapin gibi atipik antipsikotikler, fenotiazin, çoğu TSA, asetilsalisilik asit, NSAİİ, COX-2 inhibitörleri) kullanırken ya da kanama bozukluğu olan veya kanamaya neden olabilecek durumlarda dikkatli olunması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
İlacı reçete edecek hekimler, gebe kalmayı planlayan kadınlarda alternatif tedavi seçeneğini değerlendirmeli ve sadece potansiyel faydası olası riskten fazla ise PAXİL CR tedavisini vermelidir.

Gebelik dönemi
Paroksetin veya diğer SSRI'lara maruz kalan gebe kadınlarda erken doğum bildirilmiştir; ancak ilaç tedavisiyle aralarında neden-sonuç ilişkisi saptanmamıştır.
Gebeliğin son safhalarına kadar paroksetin kullanılmış ise yeni doğanlar gözlem altında tutulmalıdır; çünkü gebeliğin üçüncü trimesterinin sonunda paroksetine veya diğer SSRI'lara maruz kalan yeni doğanlarda komplikasyonlar bildirilmiştir. Ancak, ilaç tedavisi ile neden-sonuç ilişkisi saptanmamıştır. Bildirilen klinik bulgular şunlardır: solunum güçlüğü, siyanoz, apne, nöbetler, sıcaklık dengesizliği, beslenmede zorluk, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, titreme, sinirlilik, irritabilite, letarji, devamlı ağlama ve uyuklama hali. Bazı olgularda bildirilen semptomlar neonatal kesilme sendromu olarak tanımlanmıştır. Olguların çoğunda komplikasyonlar doğumdan hemen sonra veya doğumu takip eden 24 saat içinde ortaya çıkmıştır.
Epidemiyolojik çalışmalar, gebelik sırasında özellikle gebeliğin son dönemlerinde SSRI'ların (paroksetin dahil) kullanımı, yeni doğanların inatçı pulmoner hipertansiyon riskindeki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bebeklerde artan risk oranı, gebeliğin geç dönemlerinde SSRI'ları kullanan kadınlarda genel popülasyonda görülene oranla (1000 kadında 1–2) 4 ila 5 kat daha fazla bildirilmiştir.

Paroksetin'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.
PAXİL CR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.
Hayvan çalışmalarında teratojenik veya selektif embriyotoksik etki gözlenmemiştir.

İlk trimesterde antidepresan ilaç kullanımına maruz kalmayı takiben gebelik sonuçlarının araştırıldığı son epidemiyolojik çalışmalarda; paroksetin kullanımı ile ilişkili konjenital malformasyonların, özellikle de kardiyovasküler olanların (ör. ventriküler ve atriyal septal defektler) riskinde artış bildirilmiştir. Veriler maternal paroksetine maruz kalmayı takiben, kardiyovasküler kusuru olan bebek sahibi olma riskinin yaklaşık 1/50 olduğunu göstermektedir. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında böyle kusurlar için beklenen oran yaklaşık 1/100'dür.
İlacı reçete edecek hekimler, gebe kadınlarda alternatif tedavi seçeneğini değerlendirmeli ve sadece potansiyel faydası olası riskten fazla ise PAXİL CR tedavisini vermelidir. Gebe bir kadında PAXİL CR tedavisine son verme kararı alınmışsa, ilacı veren hekim, "Pozoloji ve uygulama şekli – PAXİL CR tedavisinin kesilmesi ve Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Yetişkinlerde paroksetin tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar" bölümlerine başvurmalıdır.

Laktasyon dönemi
Paroksetinin az bir miktarı anne sütü ile atılmaktadır. Yayınlanmış çalışmalarda emzirilen bebeklerin serum konsantrasyonlarında paroksetin tayin edilebilir düzeyin altında (<2ng/ml) veya çok düşüktür (<4ng/ml). Bu bebeklerde ilaç etkisi gözlenmemiştir.
Yine de, PAXİL CR'ın anneye sağlaması beklenen yararları, bebeğe olan potansiyel riskinden fazla değilse, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Bazı klinik çalışmalar SSRI grubu ilaçların (paroksetin dahil) sperm kalitesini etkileyebileceğini göstermiştir. Bu etki tedavinin kesilmesini takiben geri dönüşlüdür. Sperm kalitesindeki değişiklik bazı erkeklerde fertiliteyi etkileyebilir.

4.7 Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler
Klinik deneyimler PAXİL CR ile tedavinin bilişsel ve psikomotor fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Ancak, tüm psikoaktif ilaçlarda olduğu gibi, hastalar araç ve diğer makineleri kullanma yeterlilikleri konusunda uyarılmalıdır.
Paroksetinin alkolün sebep olduğu zihinsel ve motor becerilerde bozulmayı artırmamasına rağmen, paroksetin ve alkolün birlikte alınması önerilmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler
Aşağıdaki belirtilen istenmeyen etkilerin bazılarının sıklık ve şiddetinde, tedavinin devamı ile azalma görülebilir ve genellikle tedavinin kesilmesine yol açmaz. Listelenen advers etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göredir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:
Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Yaygın ve yaygın olmayan olayların sıklığı genel olarak klinik çalışmalarda PAXİL CR kullanan 8000'den fazla hastadan elde edilen toplu güvenlilik verilerinden alınmış olup, plasebonun üstünde bir sıklıkla belirlenmiştir. Seyrek ve çok seyrek olaylar genellikle pazarlama sonrası verilerden saptanmış olup, gerçek sıklıktan çok, bildirilme oranını gösterir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Deri ve mukoz membranlarda anormal kanama (çoğunlukla ekimoz).
Çok seyrek: Trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Alerjik reaksiyonlar (ürtiker ve anjiyoödem dahil).

Endokrin hastalıkları
Çok seyrek: Uygun olmayan antidiüretik hormon salınım sendromu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Kolesterol seviyelerinde artış, iştah azalması.
Seyrek: Hiponatremi.
Hiponatremi genel olarak yaşlılarda bildirilmiştir ve uygun olmayan antidiüretik hormon salınım sendromuna bağlıdır.

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Uyuklama hali, uykusuzluk, ajitasyon, anormal rüyalar (kabus dahil)
Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyonlar.
Seyrek: Manik reaksiyonlar, ajitasyon, anksiyete, depersonalizasyon, panik atak, akatizi.
Bu semptomlar altta yatan hastalıkla ilgili olabilir.
Bilinmiyor: Paroksetin tedavisi sırasında ya da tedavi kesildikten hemen sonra intihar düşüncesi ve intihar davranışı bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Sersemlik hali, titreme, baş ağrısı.
Yaygın olmayan: Ekstrapiramidal bozukluklar.
Seyrek: Konvülsiyonlar, akatizi, huzursuz bacak sendromu
Çok seyrek: Serotonin sendromu (semptomlar şunları içerebilir: ajitasyon, konfüzyon, aşırı terleme, halüsinasyonlar, hiperrefleksi, miyoklonus, taşikardi, ürperti ve titreme).
Altta yatan hareket bozukluğu olan hastaların veya nöroleptik ilaçlar kullanan hastalarda bazen oro-fasiyel distoniyi de içeren ekstrapiramidal bozukluklar bildirilmiştir.

Göz hastalıkları
Yaygın: Bulanık görme.
Yaygın olmayan: Midriyazis *(bkz Uyarılar ve Önlemler)*
Çok seyrek: Akut glokom.

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Bilinmiyor: Tinnitus

Kardiyak hastalıkları
Yaygın olmayan: Sinüs taşikardisi.
Seyrek: Bradikardi.

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Kan basıncında geçici yükselme ya da düşme, postural hipotansiyon.
Paroksetin kullanan hastalarda, özellikle önceden hipertansiyonu ya da anksiyetesi olan hastalarda kan basıncında geçici yükselme ya da düşme bildirilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Esneme

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı
Yaygın: Konstipasyon, diyare, kusma, ağız kuruluğu
Çok seyrek: Gastrointestinal kanama

Hepato-bilier hastalıklar
Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış.
Çok seyrek: Hepatik olaylar (örn. bazen sarılık ve/veya karaciğer yetmezliği ile ilişkili olan hepatit).

Karaciğer enzimlerinde artış bildirilmiştir. Pazarlama sonrası elde edilen raporlarda da çok seyrek olarak hepatik olaylar (örn. bazen sarılık ve/veya karaciğer yetmezliği ile ilişkili olan hepatit) bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyon test sonuçlarında uzun süreli bir yükselme durumunda PAXİL CR tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Terleme
Yaygın olmayan: Deri döküntüleri, kaşıntı
Çok seyrek: Şiddetli cilt advers reaksiyonları (eritema multiforme, Stevens Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi) , fotosensitivite reaksiyonları.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, idrar tutamama.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Çok yaygın: Cinsel disfonksiyon.
Seyrek: Hiperprolaktinemi/galaktore.
Çok seyrek: Priapizm

Kas iskelet, bağ, doku ve kemik hastalıkları
Seyrek: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulma bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Güçsüzlük, vücut ağırlığında artış.
Çok seyrek: Periferik ödem.

Sosyal koşullar
Özellikle 50 yaş ve üzerindeki hastalarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, SSRI ve TSA kullananlarda kemik kırığı riskinde artış göstermiştir. Mekanizması bilinmemektedir.

PAXİL CR tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar
Yaygın: Sersemlik hali, duyusal bozukluklar, uyku bozuklukları, anksiyete, baş ağrısı.
Yaygın olmayan: Ajitasyon, bulantı, titreme, konfüzyon, terleme, emosyonel dengesizlik, görme bozuklukları, palpitasyon, diyare, iritabilite.

Pek çok psikoaktif ilaçta olduğu gibi, PAXİL CR tedavisinin özellikle ani kesilmesi sersemlik hali, duyusal rahatsızlıklar (parestezi ve elektrik çarpması hissi ve kulak çınlaması dahil), uyku bozuklukları (kabuslar içeren), ajitasyon veya anksiyete, bulantı, baş ağrısı, titreme, konfüzyon, diyare, terleme, emosyonel dengesizlik, görme bozuklukları, palpitasyon ve iritabilite gibi semptomlara neden olabilir. Hastaların çoğunda bu olaylar hafif ve orta şiddette olup, sınırlıdır. Hiçbir özel hasta grubu bu semptomlar için daha yüksek risk altında

olmamakla beraber, PAXİL CR tedavisine daha fazla devam etmek gerekmediğinde, doz kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
18 yaş altı kullanılmaz. Ancak, aşağıda belirtilen yan etkiler pediyatrik klinik çalışmalarda sıklık olarak hastaların en az %2'sinde ve plaseboya göre iki katı oranda görülmüştür:
Duygusal dengesizlik (kendine zarar verme, intihar düşüncesi, intihar teşebbüsü, ağlama ve duygu durum değişiklikleri içeren), kızgınlık, iştah azalması, titreme, terleme, hiperkinezi ve ajitasyon, esas olarak deri ve mukoz membranlarda olmak üzere kanama ile ilişkili advers olaylar. Majör Depresif Bozukluğu olan adolesanlarda yapılan klinik çalışmalarda intihar düşüncesi ve intihara teşebbüs gözlenmiştir. Kızgınlık, obsesif kompülsif bozukluğu olan çocuklara özgüdür ve özellikle 12 yaşından küçük çocuklarda görülmüştür.

Doz azaltımı rejiminin kullanıldığı çalışmalarda (günlük doz, haftalık aralıklarla 10 mg/gün olmak üzere azaltılarak, haftalık 10 mg/gün doza kadar indirilmiştir) doz azaltımı veya PAXİL CR tedavisinin kesilmesi esnasında görülen aşağıdaki semptomlara hastaların en az %2'sinde ve plaseboya göre iki katı oranda rastlanmıştır: Duygusal dengesizlik, sinirlilik, sersemlik hali, bulantı ve abdominal ağrı. (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
PAXİL CR'ın geniş bir güvenlilik aralığı olduğu mevcut verilerle kanıtlanmıştır.
Paroksetinin aşırı dozda alındığında görülen semptomlar, istenmeyen etkiler başlığı altında bildirilen semptomlara ilaveten; kusma, ateş, kan basıncında değişimler, istemsiz kas kontraksiyonları, anksiyete ve taşikardidir.
Tek başına 2000mg'a kadar paroksetin alan hastalarda dahi genel olarak ciddi sekeller olmaksızın düzelme meydana gelmiştir.
Koma veya EKG değişiklikleri gibi olaylar zaman zaman bildirilmiştir ve çok seyrek olarak ölümle sonuçlanmıştır, fakat bu olaylar genellikle PAXİL CR'ın alkol ile birlikte veya alkol olmadan diğer psikotropik ilaçlarla beraber alındığında meydana gelmiştir.

Bilinen özel bir antidotu yoktur.
Tedavi, herhangi bir antidepresanın aşırı dozda alınması durumunda alınacak tedbirlerden oluşmaktadır. Hayati belirtiler sıkça kontrol edilerek destekleyici tedbirler alınmalı ve dikkatli gözlem yapılmalıdır. Hasta klinik bulgular ışığında veya uygun olduğunda ulusal zehir merkezi tavsiyelerine göre tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri
ATC kodu: N06AB05

Etki mekanizması:
Paroksetin, güçlü ve selektif bir 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) geri alım inhibitörüdür. Antidepresan etkisinin, Obsesif Kompülsif Bozukluk (OKB) tedavisindeki ve panik bozukluk tedavisindeki etkisinin, beyin nöronlarındaki serotoninin geri alımına uyguladığı spesifik inhibisyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Paroksetinin kimyasal açıdan trisiklik, tetrasiklik ve mevcut diğer antidepresanlarla ilgisi yoktur.
Paroksetinin muskarinik kolinerjik reseptör afinitesi düşüktür. Hayvan deneyleri sadece zayıf antikolinerjik özelliklerine işaret eder.
Bu selektif etkiye göre *in vitro* çalışmalar trisiklik antidepresanlardan farklı olarak paroksetinin $alfa_1$, $alfa_2$, beta-adrenoseptör, dopamin (D_2), $5\text{-}HT_1$ benzeri , $5\text{-}HT_2$ ve histamin (H_1) reseptörlerine afinitesinin az olduğunu göstermiştir. Bu *in vitro* çalışmalarda post-sinaptik reseptörlerde etkileşme olmaması, *in vivo* çalışmalarda MSS depresan ve hipotansif özelliklerinin olmaması ile de desteklenmiştir.

Farmakodinamik etkiler:
Paroksetin psikomotor fonksiyonları bozmaz, etanolün depresan etkisini artırmaz. Paroksetin, önceden monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleri veya triptofan verilen hayvanlara uygulandığında diğer seçici 5-HT geri alım inhibitörleri gibi aşırı 5-HT reseptör stimulasyonuna bağlı semptomlara sebep olur.
Paroksetinin, 5-HT geri alımını inhibe etmek için gerekli olanın üzerindeki dozlarda zayıf aktivasyon gösterdiği, davranışsal ve EEG çalışmalarında görülmüştür. Aktivasyon özellikleri 'amfetamin benzeri' tabiatta değildir. Hayvan çalışmaları, paroksetinin kardiyovasküler sistemde iyi tolere edildiğini göstermiştir.
Paroksetin sağlıklı kişilere uygulandığında kan basıncı, kalp hızı ve EKG'de klinik olarak belirgin değişiklikler göstermemiştir.
Çalışmalar, noradrenalin geri alımını inhibe eden diğer antidepresanlardan farklı olarak paroksetinin, guanetidinin antihipertansif etkisini daha düşük oranda inhibe ettiğini göstermektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Paroksetin oral yolla alındıktan sonra iyi emilir ve ilk geçiş metabolizmasına maruz kalır. İlk geçiş metabolizmasından ötürü sistemik dolaşıma ulaşan paroksetin miktarı gastrointestinal kanalda emilen miktardan daha azdır. Daha yüksek tek dozlar ve çoklu dozlama ile vücudun maruz kaldığı yük arttıkça ilk geçiş etkisi kısmi olarak doyurulur ve plazma klerensi azalır.

Dağılım:

Paroksetin dokulara yaygın olarak dağılır ve farmakokinetik hesaplamaların gösterdiğine göre vücuttaki paroksetinin sadece %1'i plazmada bulunur. Terapötik konsantrasyonlarda plazmada mevcut paroksetinin yaklaşık %95'i proteine bağlıdır. Paroksetin plazma konsantrasyonlarıyla klinik etki (advers etkiler ve etkililik) arasında ilişki bulunmamıştır.

Biyotransformasyon:

Paroksetinin başlıca metabolitleri hızla atılan polar ve konjüge oksidasyon ve metilasyon ürünleridir. Bunların farmakolojik aktivitesi olmadığından, paroksetinin terapötik etkilerine katkıda bulundukları söylenemez. Metabolizma paroksetinin nöronal 5-HT geri alımı üzerindeki seçici etkisini bozmaz.

Eliminasyon:

İdrarla dozun %2'sinden azı değişmeden, %64'ü metabolitleri şeklinde atılır.

Feçesten atılan dozun %36'sı safra yolu iledir ki, fekal atılım içinde değişmemiş paroksetin dozun %1'inden azdır.
Böylece paroksetinin eliminasyonunun hemen hemen tamamı metabolizma ile olur. Metabolik itrah iki fazlıdır; başlangıçta ilk geçiş metabolizmasının sonucunda ve daha sonra paroksetinin sistemik eliminasyonu ile kontrol edilir. Eliminasyon yarı ömrü değişken olmakla birlikte genelde yaklaşık 1 gündür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Paroksetinin plazma konsantrasyonları emilime bağlı olarak orantısız olarak artmaktadır, bu nedenle farmakokinetik parametreler sabit değildir ve doğrusal olmayan kinetik gösterir. Fakat doğrusal olmayan durum genellikle küçüktür ve düşük dozlarda düşük plazma düzeylerine ulaşan hastalarla sınırlıdır.
Tedaviye başladıktan sonra 7–14 gün içerisinde sistemik dolaşımda kararlı durum seviyelerine ulaşılır ve uzun süreli tedavi sırasında farmakokinetikte değişme görülmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Yaşlılar ve Böbrek/Karaciğer Yetmezliği:
Yaşlılarda, şiddetli böbrek yetmezliğinde ve karaciğer yetmezliğinde plazma konsantrasyonlarında artış olur, fakat plazma konsantrasyonlarının aralığı sağlıklı erişkin bireylerle örtüşür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Rhesus maymunlarında ve albino sıçanlarda toksikoloji çalışmaları yapılmıştır. Her ikisinde de metabolik yol insanlardaki ile aynıdır. Trisiklik antidepresanlar dahil lipofilik aminlerden beklendiği gibi, sıçanlarda fosfolipidoz gelişmiştir.
Önerilen klinik dozların 6 katı fazlası ile 1 yıla kadar yapılan çalışmalarda primatlarda fosfolipidoz gözlenmemiştir.
Karsinogenez: Fare ve sıçanlarda yapılan 2 yıllık çalışmalarda paroksetin tümörojenik etki göstermemiştir.
Genotoksisite: *In vitro* ve *in vivo* testlerde genotoksisite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Hipromelloz
Povidon
Laktoz monohidrat
Magnezyum stereat
Silikon dioksit
Gliseril behenat
Metakrilik asit kopolimer dispersiyonu
Talk
Trietil sitrat
Opadry sarı YS-1-2007
Sarı demir oksit.

6.2 Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında kuru bir yerde ve çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği bir şekilde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Al folyo blisterler içinde 28 enterik tablet, kutuda

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza, B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Tel: (212) 339 44 00
Faks: (212) 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

12.09.2005 - 118/49

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.09.2005
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ