

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1 BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAXOTİN 33,1 mg/ml Damla

2 KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

1 ml 33.1 mg paroksetin (42,8 mg paroksetin mesilat olarak) içermektedir.

1 damla 1 mg paroksetin (1,29 mg paroksetin mesilat olarak) içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Etanol, %96 114 mg/ml

Sodyum sakarin (E954) 7,5 mg

Propilen glikol 1 ml

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3 FARMASÖTİK FORM

Oral damla, solüsyon

Berrak ve açık kırmızımsıdan açık kahverengiye doğru renkte solüsyon.

4 KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Majör Depresif Bozukluk
- Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)
- Agarofobili ve agarofobisiz Panik Bozukluk.
- Sosyal Anksiyete Bozukluğu/Sosyal Fobi.
- Yaygın Anksiyete Bozukluğu.
- Post-travmatik Stres Bozukluğu.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Majör Depresif Bozukluk:

Tavsiye edilen günlük doz 20 mg'dır. Genel olarak, hastalarda iyileşme bir hafta sonra başlar ancak sadece tedavinin ikinci haftasından itibaren kanıt oluşabilmektedir.

Tüm antidepresan ilaçlarda olduğu gibi, dozaj gözden geçirilmeli ve tedavi başlangıcından itibaren 3 ila 4 hafta içinde gerekirse ayarlanmalıdır ve klinik uygunluğuna bundan sonra karar verilmelidir. 20 mg doza yetersiz yanıt veren bazı hastalarda, doz hastanın yanıtına göre 10 mg'lık artışlarla yavaş yavaş maksimum günde 50 mg'a kadar artırılabilir.

Semptomlardan kurtulduklarından emin olmak için depresyon hastalarında en az 6 ay boyunca tedaviye devam edilmelidir.

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB):

Tavsiye edilen günlük doz 40 mg'dır. Hastalarda tedaviye günde 20 mg/gün dozunda başlanmalı ve önerilen doza 10 mg'lık artışlarla yavaş yavaş yükseltilmelidir. Birkaç hafta sonra önerilen doza yetersiz yanıt görülürse, bazı hastalar günlük dozun günde maksimum 60 mg olana kadar artırılmasından fayda görebilirler. Semptomlardan kurtulduklarından emin olmak için OKB hastalarında yeterli bir süre boyunca daha tedaviye devam edilmelidir. Bu süre birkaç ay veya daha uzun bir süre olabilir (bakınız bölüm 5.1).

Panik Bozukluk:

Tavsiye edilen günlük doz 40 mg'dır. Hastalarda tedaviye günde 10 mg/gün dozunda başlanmalı ve doz hastanın yanıtına göre 10 mg'lık artışlarla kademeli olarak önerilen doza artırılmalıdır. Bu bozukluğun tedavisinde genellikle başlangıçta olduğu bilinen panik belirtilerinin olası kötüleşmesini en aza indirmek için düşük bir başlangıç dozu tavsiye edilmektedir. Birkaç hafta sonra önerilen doza yetersiz yanıt görülürse, bazı hastalar dozlarının kademeli olarak maksimum 60 mg/gün'e kadar artırılmasından fayda görebilirler.

Semptomlardan kurtulduklarından emin olmak için panik bozukluğu olan hastaların yeterli bir süre boyunca daha tedaviye devam edilmelidir. Bu süre birkaç ay veya daha uzun bile olabilir (bakınız bölüm 5.1).

Sosyal Anksiyete Bozukluğu/Sosyal Fobi:

Tavsiye edilen günlük doz 20 mg'dır. Birkaç hafta sonra önerilen doza yetersiz yanıt görülürse, bazı hastalar dozlarının kademeli olarak 10 mg'lık artışlarla maksimum 50 mg/gün'e kadar artırılmasından fayda görebilirler. Uzun-dönem kullanım düzenli olarak değerlendirilmelidir (bakınız bölüm 5.1).

Yaygın Anksiyete Bozukluğu:

Tavsiye edilen günlük doz 20 mg'dır. Birkaç hafta sonra önerilen doza yetersiz yanıt görülürse, bazı hastaların dozları kademeli olarak 10 mg'lık artışlarla maksimum 50 mg/gün'e kadar artırılması faydalı olabilir. Uzun-dönem kullanım düzenli olarak değerlendirilmelidir (bakınız bölüm 5.1).

Post-Travmatik Stres Bozukluğu:

Tavsiye edilen günlük doz 20 mg'dır. Birkaç hafta sonra önerilen doza yetersiz yanıt görülürse, bazı hastalar dozlarının kademeli olarak 10 mg'lık artışlarla maksimum 50 mg/gün'e kadar artırılmasından fayda görebilirler. Uzun-dönem kullanım düzenli olarak değerlendirilmelidir (bakınız bölüm 5.1).

Uygulama sıklığı ve süresi:

PAXOTİN yemekler ile birlikte sabahları günde bir defa uygulanması önerilmektedir.

Damlalık aplikatörü olan bir şişe veya bir oral şiringa uygulama için kullanılabilir. Dozajlar 1 damlanın 1 mg'a ve 1 ml'nin 33.1 mg'a karşılık geldiği damlacıklar (damlalık uygulayıcı kullanarak) veya ml (oral şiringa kullanarak) şeklinde ölçülmesi gerekmektedir.

Hekim/uzman gereken damla sayısını sayma konusunda sorunları olabilecek hastalar için damla yerine bir şiringa ile ml olarak dozlama veya başka uygun bir farmasötik form reçeteleme gereksinimini dikkate almalıdır.

Damlalık aplikatörü kullanarak uygulama

Damlalık aplikatörü 10 mg'dan 30 mg'a kadar bir doz gerektiğinde kullanılabilir. Dozajlar damla olarak ölçülmelidir. Aşağıdaki tabloya bakınız:

Damlalık aplikatörü	
Dozaj	Damla sayısı
10 mg	10
20 mg	20
30 mg	30

Oral şırınga kullanarak uygulama

40 mg'dan 60 mg'a kadar dozları uygulamak için oral şırınga kullanınız. Oral şırınga paroksetin dozunu gösteren bir ölçeklendirme bulunmaktadır. Tabloya bakınız:

Oral Şırınga	
Dozaj	ml miktarı
40 mg	1.2
50 mg	1.5
60 mg	1.8

Oral şırınga kullanmak için, şırınganın ucu şişe üzerindeki plastik tıpaya takılmalı, şişe ters çevrilmeli ve reçetelenen sayıda ml şırıngaya çekilmelidir.

Gerekli miktarda damla veya ml içi su dolu bir su bardağına (200 ml) boşaltılmalı, sonrasında karıştırılmalıdır. Bardağın tamamı içilmelidir. Oral şırınga her bir kullanımdan sonra su ile çalkalanmalı ve açık havada kurutulmaya bırakılmalıdır.



PAXOTİN tedavisinin kesilmesi:

İlacın aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır (bakınız bölümler 4.4 ve 4.8). Klinik çalışmalarda kullanılan giderek azaltma rejimi haftalık aralıklarla günlük dozun 10 mg düşürülmesiyle gerçekleştirilmiştir. Eğer doz azaltımına veya tedavinin sonlandırılmasına bağlı tolere edilmeyen semptomlar görülürse, önceden reçete edilen doza geri dönülmesi düşünülebilir. Sonrasında, doktor doz azaltımına kademeli olarak devam edebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

PAXOTİN plazma konsantrasyonları (kreatinin klirensi 30 ml/dak'dan az olan) şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda veya karaciğer yetmezliği olanlarda artış gösterebilir. Bundan dolayı, doz artırımı gerekliyse aralığın alt sınırına kadar yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

PAXOTİN kontrollü klinik çalışmalar artan intihar davranışlarını ve düşmanca davranışları paroksetin ile ilişkili bulduğundan paroksetin çocuklar ve ergenlerin tedavisi için kullanılmamalıdır. Ayrıca, bu çalışmalarda etkinlik yeterince kanıtlanamamıştır (bakınız bölümler 4.4 ve 4.8) 7 yaş altı çocuklarda paroksetin kullanımı çalışılmamıştır. Bu yaş grubunda güvenlilik ve etkinlik belirlenmediği sürece paroksetin kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

PAXOTİN'in yaşlı hastalarda plazma konsantrasyonunda artış görülür, ancak konsantrasyonların aralığı genç bireylerde gözlemlenenler ile örtüşmektedir. Dozlamaya yetişkin başlangıç dozunda başlanmalıdır. Dozu artırmak bazı hastalarda faydalı olabilir, fakat maksimum doz günlük 40 mg'ı geçmemelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

PAXOTİN, monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI) ile kombinasyonu kontrendikedir. İstisnai durumlarda, linezolid (seçici olmayan geri dönüşlü MAO inhibitörü bir antibiyotik) serotonin sendromu semptomları ve kan basıncının yakından izlenmesi için kolaylık olması koşulu ile paroksetin ile birlikte verilebilir (*Bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

PAXOTİN ile tedavi başlanabilir:

Geri dönüşümsüz bir MAOI'nin MAOI'nin kesilmesinden iki hafta sonra, veya bir geri dönüşümlü MAOI'nin MAOI'nin kesilmesinden en az 24 saat sonra (örneğin, moklobemid, linezolid, metil

tiyonin klorür (metilen mavisi; geri dönüşümlü seçici-olmayan bir MAOI olan bir preoperatif görüntüleme ajanı)).

Paroksetinin kesilmesi ve herhangi bir MAOI ile tedavinin başlanması arasında en az bir hafta olmalıdır.

PAXOTİN tiyoridazin ile birlikte kullanılmalıdır, çünkü karaciğer enzimi CYP2D6'yı inhibe eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, paroksetin tiyoridazinin plazma düzeylerini artırabilir (*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.

PAXOTİN pimozid ile birlikte kullanılmalıdır (*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 düşüncesi 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.

PAXOTİN'in çocuklar ve 18 yaş altındaki adolesanlarda kullanımı endike değildir.

Paroksetin ile tedaviye bir geri dönüşümsüz MAOI ile tedavinin sonlandırılmasından iki hafta sonra veya bir geri dönüşebilen MAOI ile tedavinin sonlandırılmasından 24 saat sonra dikkatlice başlanmalıdır. Paroksetin dozajı en uygun bir yanıtı ulaşıncaya kadar kademeli olarak artırılmalıdır (*bkz.* Kontrendikasyonlar, Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı):

PAXOTİN, çocuklar ve 18 yaş altı ergenlerin tedavisinde kullanılmalıdır. Klinik çalışmalarda plasebo ile tedavi edilenlerle kıyaslandığında intihar-ilişkili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) ve düşmanca davranış (ağırlıklı olarak saldırganlık, muhalif davranış ve öfke) antidepresanlar ile tedavi edilen çocuklar ve ergenler arasında daha fazla gözlenmiştir. Eğer, klinik

ihtiyaca dayanarak, buna rağmen tedavi etme kararı alınır, intihar belirtileri nedeniyle hasta dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Ayrıca, büyüme, olgunlaşma ve bilişsel ve davranışsal gelişme açısından çocuklar ve ergenlerde uzun-dönem güvenilirlik verileri eksiktir.

İntihar/intihar düşünceleri veya klinik kötüleşme

Artan intihar düşünceleri riskine bağlı depresyon, kendine zarar verme ve intihar (intihar-ilişkili olaylar) riski ile ilişkilidir. Anlamli bir iyileşme gerçekleşene kadar bu risk devam eder. İyileşme tedavinin ilk birkaç haftasında veya daha sonrasında hemen oluşamayabileceği için, hastalar, iyileşme oluşuncaya kadar yakından izlenmelidir. İntihar riskinin iyileşmenin başlangıç evrelerinde artabildiği genel bir klinik deneyimdir.

PAXOTİN reçete edildiği diğer psikiyatrik durumlar için de intihar-ilişkili olayların artma riski paroksetin ile bağlantılı olabilir. İlave olarak, bu durumlar majör depresif bozukluk ile komorbid olabilir. Majör depresif bozukluğu olan hastalar tedavi edilirken alınan önlemlere bundan dolayı diğer psikiyatrik bozuklukları olan hastaları tedavi ederken de uyulmalıdır.

İntihar-ilişkili olay öyküsü olan hastaların veya tedaviye başlamadan önce önemli oranda intihar etme fikirleri olanların daha büyük intihar düşüncesi veya intihar girişimleri riski oldukları bilindiğinden tedavi boyunca dikkatle takip edilmelidir.

Psikiyatrik bozukluğu olan yetişkin hastalarda antidepresan ilaçların plasebo-kontrollü klinik çalışmalarının meta-analizi 25 yaş altı hastalarda plaseboya göre antidepresanlar ile artmış bir intihar davranışı riski göstermiştir (*bkz.* Farmakodinamik özellikler).

Hastaların ve bilhassa yüksek riskli olanların yakın gözetimi özellikle tedavinin başlangıcında ve takip eden doz değişikliklerinde ilaç tedavisine eşlik etmelidir. Hastalar (ve hastalara bakanlar) herhangi klinik kötüleşme, intihar davranışı veya düşünceleri ve alışılmadık davranış değişiklikleri için izlenmesi ve bu belirtiler olursa acil tıbbi tavsiye almaları konusunda uyarılmalıdır.

Akatisi/psikomotor rahatsızlık

Paroksetin kullanımı genellikle sübjektif sıkıntı ile ilişkili oturmak veya sabit kalmakta yetersizlik gibi bir rahatsızlık ve psikomotor kışkırtma iç duygusu ile karakterize olan akatisi gelişimi ile ilişkilidir. Bu büyük ihtimalle tedavinin ilk birkaç haftası içinde oluşabilir. Bu belirtilerin geliştiği hastalarda, doz artışı zararlı olabilir.

Serotonin Sendromu/Nöroleptik Habis Sendrom

Özellikle diğer serotonerjik ve/veya nöroleptik ilaçlarla birlikte verildiğinde ender durumlarda paroksetin tedavisi ile bağlantılı olarak serotonin sendromu veya nöroleptik malign sendrom-benzeri olayların gelişimi, oluşabilir. 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. Paroksetin serotonerjik sendrom riski nedeniyle serotonin-öncüleri (L-triptofan, oksitriptan gibi) ile birlikte kullanılmamalıdır. (bkz. Kontrendikasyonlar, Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Mani

Tüm antidepresanlar ile olduğu gibi, paroksetin mani hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bir mani fazına giren herhangi bir hastada paroksetin kesilmelidir.

Böbrek/karaciğer yetmezliği

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

Diyabet

Diyabet hastalarında, seçici bir serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ile tedavi glisemik kontrolü değiştirebilir. İnsülin ve/veya oral hipoglisemik dozajın ayarlanması gerekebilir. Bundan başka, paroksetin ve pravastatin'in birlikte uygulandığında kan glukoz seviyelerindeki bir artış oluşabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Epilepsi

Diğer antidepresanlarda olduğu gibi, paroksetin epilepsi hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Nöbetler

PAXOTİN ile tedavi edilen hastalarda nöbetlerin meydana gelme sıklığı %0.1'den azdır. Nöbet gelişen herhangi bir hastada PAXOTİN kullanımına devam edilmemelidir.

Elektrokonvulsif tedavi (EKT)

Eş zamanlı EKT ile PAXOTİN uygulanmasının çok az klinik deneyimi bulunmaktadır.

Glakom

Diğer SSRI'lar ile olduğu gibi, PAXOTİN nadiren midriyazise sebep olmakta ve dar açılı glakom veya glakom öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kardiyak Durumlar

Genel önlemlere kalp rahatsızlığı olan hastalarda da uyulmalıdır.

Hiponatremi

Hiponatremi ağırlıklı olarak yaşlılarda olmak üzere nadiren bildirilmiştir. Eşlik eden ilaçlar ve siroz gibi hiponatremi riski taşıyan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hiponatremi genellikle paroksetinin kesilmesinden sonra geri dönmektedir.

Hemoraji

SSRI ile ekimozlar ve purpura gibi kütanöz kanama anormallikleri bildirilmiştir. Diğer hemoraji belirtileri örneğin gastrointestinal hemoraji raporlanmıştır. Yaşlı hastalar artan risk altında olabilir.

Kanama bozukluğu veya kanamaya yol açabilen durum öyküsü olan hastaların yanı sıra oral antikoagülanlar, platelet işlevini etkilediği bilinen tıbbi ürünler veya kanama riskine yakınlık kazandıran diğer tıbbi ürünler (örneğin, klozapin gibi atipik antipsikotikler, fenotiazinler, trisiklik antidepresanların çoğu (TSA), asetilsalisilik asid, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ), COX-2 inhibitörleri) ile eş zamanlı SSRI alan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir.

Tamoksifen ile etkileşim

Bazı çalışmalar tamoksifenin etkinliğinin, meme kanseri nüksü / mortalite açısından değerlendirildiğinde, paroksetin ile birlikte reçetelendirildiğinde paroksetinin irreversibl CYP2D6 inhibisyonunun bir sonucu olarak azalabileceğini göstermiştir (bakınız bölüm 4.5). Meme

kanserinin tedavisi veya önlenmesi için tamoksifen kullanımı boyunca mümkün olduğunca paroksetin kullanımından kaçınılmalıdır.

Gastrik pH'ı etkileyen ilaçlar

Oral süspansiyon alan hastalarda, paroksetin plazma konsantrasyonu gastrik pH tarafından etkilenebilir. *İn vitro* veriler bir asidik ortamın süspansiyondan aktif ilacın salınımı için gerektiğini göstermiştir, bu nedenle emilim belli ilaçların kullanımından sonra (antasit ilaçlar, histamine H₂-reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri), belli hastalık durumlarında (örneğin, atrofik gastrik, pernisiyöz anemi, kronik Helikobakter enfeksiyonu) ve cerrahiden sonrası (vagotomi, gastrektomi) gibi yüksek bir gastrik pH veya aklorhidri olan hastalarda azalabilmektedir.

pH bağımlılığı paroksetin formülasyonunu değiştirirken dikkate alınmalıdır (örneğin, yüksek bir gastrik pH'sı olan hastalarda plazma paroksetin konsantrasyonu tableten oral süspansiyona geçilince azalabilir).

Bu nedenle hastalarda gastrik pH değerini artıran ilaçlar ile tedaviye başlarken veya bitirirken dikkatli olmaları tavsiye edilmektedir. Doz ayarlamaları böyle durumlarda gereklidir.

Paroksetin tedavisinin kesilmesinde görülen yoksunluk belirtileri

Özellikle tedavinin ani kesildiği durumlar başta olmak üzere tedavi kesildiğinde yoksunluk belirtileri yaygındır (bakınız bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda tedavi kelimesinde görülen advers olaylar plasebo ile tedavi edilen hastaların %20'si ile kıyaslandığında paroksetin ile tedavi edilen hastaların %30'unda oluşmuştur. Yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması bağımlılık yapan tıbbi ürünlerdeki ile aynı değildir.

Yoksunluk belirtileri riski , tedavinin süresi ve dozu ve doz düşürme hızı dahil birçok etkene bağlı olabilir.

Sersemlik hali, duysal rahatsızlıklar (parestezi, elektrik şoku hissi ve kulak çınlaması dahil), uyku bozuklukları (yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı, titreme, kafa karışıklığı, terleme, baş ağrısı, diyare, çarpıntılar, duygusal değişkenlik, çabuk öfkelenme ve görme bozuklukları bildirilmiştir. Genellikle bu belirtiler hafif – orta şiddettedir, ancak, bazı hastalarda şiddetli olabilir. Genellikle tedavinin kesilmesinden sonraki ilk birkaç gün içinde ortaya çıkmaktadır, fakat bir dozu farkında olmadan atlayan hastalarda bu tür belirtilerin çok nadir bildirimleri bulunmaktadır. Bazı bireylerde bu belirtiler uzayabilmesine rağmen (2-3 ay veya daha fazla), genellikle kendi kendini-kısıtlamakta ve genel olarak 2 hafta içinde çözülmektedir. Bu

nedenle paroksetin tedavisi kesilirken doz, yavaş yavaş, hastanın gereksinimine göre birkaç hafta veya aylık sürelerde azaltılmalıdır (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli).

Görme bozukluğu olan hastalara bu tıbbi ürünü kendi kendilerine uygulamaları söylenmelidir. Gerekli olduğunda, bakanlar veya diğer kişiler hasta için gerekli dozajları sayabilirler.

Yardımcı maddeler için uyarılar

Bu tıbbi ürün etanol içermektedir.

60 mg/60 damla uygulaması yaklaşık olarak 200 mg etanole karşılık gelirken 20 mg/20 damla uygulaması 65 mg etanole denk gelmektedir.

PAXOTİN her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

Alkolizm'den muzdarip olanlar için zararlıdır. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı veya epilepsisi olan hastalar gibi yüksek-risk gruplarında dikkatli olunmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Serotonerjik ilaçlar:

Diğer SSRI'larda olduğu gibi, serotonerjik ilaçlarla birlikte-uygulanması 5-HT'ye bağlı etkilerin ortaya çıkmasına yola açabilir (serotonin sendromu: bakınız bölümler 4.3 ve 4.4). Eğer serotonerjik ilaçlar (L-triptofan, triptanlar, tramadol, linezolid, metiltiyoninyum klorür (metilen mavisi), SSRI, lityum, petidin ve Sarı Kantoron - *Hypericum perforatum* – preparatları gibi) paroksetin ile kombine edilirse dikkatli olunması tavsiye edilmeli ve daha yakın bir klinik gözlem yapılmalıdır. Aynı zamanda genel anestezi veya kronik ağrı tedavisinde fentanil kullanımı ile dikkatli olunması tavsiye edilmektedir. MAOI'nin eş zamanlı kullanımı serotonin sendromu nedeniyle kontrendikedir (*Bkz.* Kontrendikasyonlar).

Pimozid

Ortalama 2.5 kat artmış pimozid seviyeleri, 60 mg paroksetin ile birlikte uygulandığı bir tek düşük doz pimozid (2 mg) çalışmasında gösterilmiştir. Bu olay paroksetinin bilinen CYP2D6 inhibitör özellikleri ile açıklanmaktadır. Pimozidin dar terapötik indeksinden ötürü ve kendisinin QT aralığını uzattığı bilindiğinden, eş zamanlı pimozid ve PAXOTİN kullanımı kontrendikedir (*Bkz.* Kontrendikasyonlar).

İlaç metabolize eden enzimler:

PAXOTİN'in metabolizması ve farmakokinetiği ilaç metabolize eden enzimleri indükleyen veya inhibe eden ilaçlardan etkilenebilir.

PAXOTİN bilinen bir ilaç metabolize eden enzim inhibitörü ile birlikte verilecekse, doz aralığının alt sınırındaki dozlarda paroksetin kullanılmasına önem verilmelidir.

Bilinen bir ilaç metabolize eden enzim indükleyicisi (ör. karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, fenitoin) ile beraber verilirken PAXOTİN için herhangi bir başlangıç dozu ayarlamasına gerek yoktur. Sonradan yapılacak herhangi bir doz ayarlaması klinik etki (tolerabilite ve etkililik) ile yönlendirilmelidir.

Fosamprenavir/ritonavir:

10 gün süreyle sağlıklı gönüllülerde günlük 20 mg paroksetin ile birlikte günde iki defa 700/100 mg fosamprenavir/ ritonavir uygulanması plazma paroksetin düzeylerini anlamlı bir şekilde yaklaşık %55 düşürmüştür. Paroksetin'in birlikte-uygulanması sırasında plazma fosamprenavir/ritonavir düzeyleri paroksetinin fosamprenavir/ritonavir metabolizması üzerinde hiçbir anlamlı etkisinin olmadığını gösteren diğer çalışmaların referans değerlerine benzer olmuştur. 10 günü aşan uzun-dönem birlikte paroksetin ve fosamprenavir/ritonavir uygulanmasının etkileri hakkında hiçbir veri mevcut değildir.

Prosiklidin

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

Antikonvülzanlar

Karbamazepin, fenitoin, sodyum valproat gibi antikonvülzanlarla eş zamanlı uygulanmasının epilepsi hastalarında farmakokinetik/dinamik profil üzerinde hiçbir etki göstermediği görülmektedir.

Paroksetinin CYP2D6 inhibitör potensi:

SSRI'lar dahil diğer antidepresanlarda olduğu gibi, paroksetin de hepatic sitokrom P450 enzimi CYP2D6'yı inhibe etmektedir. CYP2D6'nın inhibisyonu, birlikte uygulanan ve bu enzim ile metabolize olan ilaçların plazma konsantrasyonlarının artmasına yol açabilir. Bunlar bazı trisiklik antidepresanlar (örneğin, klomipramin, nortriptilin ve desipramin), fenotiyazin grubu nöroleptikler (ör. perfenazin ve tiyoridazin, bakınız bölüm 4.3), risperidon, atomoksetin, bazı Tip 1c grubu

antiaritmikler (örneğin, propafenon ve flekainid) ve metoprololdür. Kalp yetmezliğinde kullanılan metoprolol dar terapötik indeksi nedeniyle, kardiyak yetersizlikte paroksetin ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Tamoksifenin CYP2D6 tarafından üretilen ve tamoksifenin etkinliğine anlamlı olarak katkıda bulunan önemli bir aktif metaboliti, endoksifendir. Paroksetin tarafından CYP2D6'nın irreversibl inhibisyonu endoksifenin plazma konsantrasyonunda artışa yol açabilir.

Alkol

Diğer psikotropik tıbbi ürünler ile olduğu gibi hastaların paroksetin alırken alkol kullanımından kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

Oral antikoagülanlar

Paroksetin ve oral antikoagülanlar arasında bir farmakodinamik etkileşim oluşabilir. Paroksetin ve antikoagülanların eş zamanlı kullanımı artmış bir antikoagülan aktivitesine ve kanama riskine sebep olabilir. Bu nedenle, paroksetin oral antikoagülanlar ile tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

NSAİİ'ler ve asetilsalisilik asit ve diğer antiplatelet ajanlar

Paroksetin ve NSAİİ'ler/asetil salisilik asit arasında bir farmakodinamik etkileşim meydana gelebilir. Eş zamanlı paroksetin ve NSAİİ/asetil salisilik asit kullanımı artmış bir kanama riskine sebep olabilir (bakınız bölüm 4.4).

SSRI kullanan hastalarda, oral antikoagülanlarla birlikte, trombosit işlevini etkilediği veya kanama riskini artırdığı bilinen tıbbi ürünlerle (örneğin klozapin gibi atipik antipsikotikler, fenotiyazinler, çoğu trisiklik antidepresan, asetilsalisilik asit, NSAİİ'ler, COX-2 inhibitörleri) birlikte, kanama bozuklukları öyküsü olan veya kanamaya eğilimli hastalarda dikkatli olunması önerilir.

Gastrik pH'ı etkileyen ilaçlar

In vitro veriler, oral süspansiyondan paroksetin'in çözülmesinin pH'a bağlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, gastrik pH'yı değiştiren ilaçlar (yani antasit ilaçlar, proton pompa inhibitörleri ya da histamin H2 reseptör antagonistleri) oral süspansiyon alan hastalarda plazma paroksetin konsantrasyonlarını etkileyebilir (*Bkz.* Uyarılar ve önlemler kısmına bakınız).

Pravastatin

Paroksetin ve pravastatinin birlikte uygulanması, çalışmalarda kan glukoz düzeylerinde bir artışa yol açabildiği düşünülen paroksetin ve pravastatin arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Hem paroksetin hem de pravastatin alan diabetes mellitus hastalarında oral hipoglisemik ajanlar ve/veya insülin dozu ayarlaması gerekebilir (*Bkz.* Uyarılar ve önlemler kısmına bakınız).

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)

Paroksetin'in doğurganlık üzerine etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Yine de çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Bazı epidemiyolojik çalışmalar ilk trimester sırasında paroksetin kullanımı ile ilişkili artmış küçük bir kardiyomalformasyon (örneğin, ventriküler (çoğunlukla) ve atriyal septum kusurları) riskini akla getirmektedir. Mekanizma bilinmemektedir. Veriler, annenin paroksetin maruziyeti ardından kardiyovasküler kusuru olan bir yenidoğana sahip olma riskinin, yaklaşık olarak genel popülasyonda bu gibi kusurlar için beklenen 1/100 oranı ile benzer ve 2/100'den daha az oranda olduğunu göstermektedir.

İlacı reçete edecek hekimler, gebe olan veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda alternatif tedavi seçeneğini değerlendirmeli ve sadece potansiyel faydası olası riskten fazla ise PAXOTİN tedavisini vermelidir.

Paroksetin'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

PAXOTİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik sırasında ilacın ani kesilmesinden kaçınılmalıdır (bkz. Pozoloji ve uygulama sekli).

Anne gebeliğin son evrelerinde özellikle üçüncü trimestere kadar paroksetin kullanımına devam ediyorsa , yeni doğan bebekler izlenmelidir.

Annenin paroksetin kullanımdan sonra gebeliğin son evrelerinde yenidoğan bebekte aşağıdaki belirtiler oluşabilir: solunum güçlüğü, siyanoz, apne, nöbetler, ısı dengesizliği, beslenme zorluğu, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, titreme, sinirlilik, iritabilite (uyarılarla aşırı duyarlı olma hali), letarji , sürekli ağlama, uyuklama ve uyku zorluğu. Bu belirtiler ya serotonerjik etkiler ya da yoksunluk belirtileri nedeniyle olabilir. Örneklerin bir çoğunda komplikasyonlar doğumdan hemen sonra veya çok geçmeden (<24 saat) başlamaktadır.

Epidemiyolojik veriler gebelik sırasında, özellikle gebeliğin son dönemlerinde, SSRI'ların kullanımı, yenidoğanların inatçı pulmoner hipertansiyon riskindeki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (PPHN). Gözlemlenen risk 1000 gebelikte yaklaşık olarak 5 vaka olmuştur. Genel popülasyonda her 1000 gebelikte 1 veya 2 PPHN oluşmaktadır.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir, fakat gebelik, embriyo/fetüs gelişimi, doğum veya Postnatal gelişim açısından doğrudan zararlı etkilere işaret etmemiştir (bakınız bölüm 5.3).

Laktasyon Dönemi

Az miktarda paroksetin anne sütüne geçer. Yayınlanmış çalışmalarda, anne-sütü ile beslenen bebeklerde serum konsantrasyonu tespit edilememiş (<2 ng/ml) veya çok düşüktür (<4ng/ml) ve bu bebeklerde hiçbir ilaç etkisi gözlenmemiştir. Hiçbir etki öngörülmediğinden, emzirme düşünülebilir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan verileri paroksetin'in sperm kalitesini etkileyebildiğini göstermiştir (bkz. Klinik öncesi güvenilirlik verileri). İnsan materyali ile *in vitro* veriler sperm kalitesi üzerinde bazı etkileri akla getirebilir ancak, bazı SSRI'lar (paroksetin dahil) ile insan vaka bildirimleri sperm kalitesi üzerindeki etkinin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir.

Şu ana kadar insan doğurganlığı üzerine etkisi gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik deneyimler PAXOTİN ile tedavinin bilişsel veya psikomotor fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Ancak, tüm psikoaktif ilaçlar ile olduğu gibi, hastalar araç kullanma ve makine çalıştırma kabiliyetleri hakkında uyarılmalıdır.

Paroksetin alkolün sebep olduğu zihinsel ve motor becerilerde bozulmayı artırmamasına rağmen, paroksetin ve alkolün eşzamanlı kullanımı tavsiye edilmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonlarının bazılarının sıklık ve şiddetinde tedavinin devamı ile azalma görülebilir ve genellikle tedavinin kesilmesine neden olmaz.

Advers ilaç reaksiyonları sistem organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda listelenmektedir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Deri ve mukoz membranlarda anormal kanama, (çoğunlukla ekimoz).

Çok seyrek: Trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Şiddetli alerjik reaksiyonlar (anafilaktoid reaksiyonlar ve anjiyoödem dahil).

Endokrin hastalıklar

Çok seyrek: Uygun olmayan antidiüretik hormon salınım sendromu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kolesterol seviyesinde artış, iştah azalması.

Yaygın olmayan: Değişmiş glisemik kontrol diyabet hastalarında bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Seyrek: Hiponatremi.

Hiponatremi ağırlıklı olarak yaşlı hastalarda bildirilmiştir ve zaman zaman uygun olmayan anti-diüretik hormon salınım sendromu (SIADH) nedeniyle olmaktadır.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uyuklama hali, uykusuzluk, ajitasyon, anormal rüyalar (kabus dahil)

Yaygın olmayan: Kafa karışıklığı, halüsinasyonlar.

Seyrek: Manik reaksiyonlar, anksiyete, depersonalizasyon, panik ataklar, akatizi (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bilinmiyor: Saldırganlık, intihar fikirleri ve intihar davranışı.

İntihar düşüncesi ve intihar davranışları vakaları paroksetin tedavisi boyunca veya tedavi kesildikten sonra erken dönemde bildirilmiştir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Saldırganlık vakaları pazarlama sonrası deneyimde gözlenmiştir.

Bu belirtiler aynı zamanda altta yatan hastalık nedeniyle olabilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Konsantrasyon bozukluğu.

Yaygın: Sersemlik hali, titreme, baş ağrısı.

Yaygın olmayan: Ekstrapiramidal bozukluklar.

Seyrek: Konvulsiyonlar, huzursuz bacak sendromu (RLS).

Çok seyrek: Serotonin sendromu (belirtiler ajitasyon, kafa karışıklığı, terleme, halüsinasyonlar, hiperrefleksi, miyoklonus (kas seğirmesi), vücut titremesi, taşikardi ve titreme'yi içerebilir).

Altta yatan hareket bozukluğu olan hastaların veya nöroleptik ilaçlar kullanan hastalarda bazen oro-fasiyal distoniye de içeren ekstrapiramidal bozukluklar bildirilmiştir.

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme.

Yaygın Olmayan: midriyazis (Bkz. Uyarılar ve önlemler).

Çok seyrek: Akut glokom.

Kulak ve İç kulak hastalıkları

Bilinmiyor : Kulak çınlaması.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Sinüs taşikardisi.

Seyrek: Bradikardi.

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Postural hipotansiyon, kan basıncında geçici artışlar veya düşmeler.

Genellikle önceden hipertansiyon veya anksiyetesi olan hastalarda paroksetin ile tedavinin ardından kan basıncının geçici artışları veya düşmeleri bildirilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Esneme

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Konstipasyon, diyare, kusma, ağız kuruluğu

Çok seyrek: Gastrointestinal kanama

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Karaciğer enzimlerinin artışı.

Çok seyrek: Hepatik olaylar (örneğin hepatit, bazen sarılık ve/veya karaciğer yetmezliği ile ilişkili olan).

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 PAXOTİN tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Deri ve deri altı doku hastalıklar

Yaygın: Terleme

Yaygın olmayan: Deri döküntüleri, kaşıntı

Çok seyrek: Şiddetli cilt advers reaksiyonları (eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi), ürtiker, fotosensitivite reaksiyonları .

Böbrek ve idrar hastalıklar

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.

Epidemiyolojik çalışmalar, çoğunlukla 50 yaş ve üstün hastalarda yürütülen, SSRI'lar ve TCA'lar alan hastalarda artmış bir kemik kırıkları riski göstermektedir. Bu riske neden olan mekanizma bilinmemektedir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Halsizlik, vücut ağırlığı artışı.

Çok seyrek: Periferel ödem.

PAXOTİN tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar

Yaygın: Sersemlik hali, duysal bozukluklar, uyku bozuklukları, anksiyete, baş ağrısı.

Yaygın olmayan: Ajitasyon, bulantı, titreme, kafa karışıklığı, terleme, duygusal dengesizlik, görme bozuklukları, çarpıntılar, diyare, sinirlilik.

Paroksetin'in kesilmesi (özellikle ani olduğunda) yaygın olarak yoksunluk sendromuna yol açmaktadır. Sersemlik hali, duysal bozukluklar (paraestezi, elektrik şoku hissi ve kulak çınlaması), uyku bozuklukları (yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı, titreme, kafa karışıklığı, terleme, baş ağrısı, diyare, çarpıntılar, duygusal dengesizlik, sinirlilik ve görme bozuklukları bildirilmiştir.

Genel olarak bu olaylar hafif – orta olmaktadır ve kendi-kendini sınırlamaktadır, ancak, bazı hastalarda şiddetli ve/veya uzamış olabilmektedir. Bundan dolayı paroksetin tedavisi artık gerekmediğinde, doz düşürerek kademeli bırakma uygulanmalıdır (*Bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

PEDİYATRİK KLİNİK ÇALIŞMALARDAN ELDE EDİLEN ADVERS OLAYLAR

Aşağıdaki advers olaylar gözlenmiştir:

Artmış intihar ilişkili davranışlar (intihar teşebbüsleri ve intihar düşünceleri dahil), kendine-zarar verme davranışları ve artmış düşmanca davranış. Çoğunlukla Majör Depresif Bozukluğu olan ergenlerin klinik çalışmalarında intihar düşünceleri ve intihar girişimleri gözlenmiştir. Obsesif

kompulsif bozukluğu olan çocuklarda ve özellikle 12 yaşından küçük genç çocuklarda artmış düşmanca davranış oluşmuştur.

Bildirilen ilave advers etkiler: iştah azalması, titreme, terleme, hiperkinezi, ajitasyon, duygusal değişkenlik (ağlama ve huy dalgalanmaları), ağırlıklı olarak deri ve mukoz membranların kanama ilişkili advers olaylar.

Paroksetinin kesilmesi/azaltılmasından sonra görülen advers etkiler: duygusal değişkenlik (ağlama, huy dalgalanmaları, kendi-kendine zarar verme, intihar düşünceleri ve intihar teşebbüsü dahil), sinirlilik, baş dönmesi, bulantı ve karın ağrısı (bakınız bölüm 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler).

Pediyatrik klinik çalışmalar hakkında daha fazla bilgi için Farmakodinamik özellikler bölümüne bakınız.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve bulgular

Geniş bir güvenilirlik aralığı paroksetin hakkında mevcut aşırı doz bilgisinden elde edilebilir. Aşırı dozda paroksetin deneyimi bölüm 4.8 altında bahsedilen belirtilere ek olarak, ateş ve istemsiz kas kasmaları bildirildiğini göstermiştir. Hastalar genellikle tek başına 2000 mg'a kadar dozlar alınmış olsa bile ciddi sekel kalmadan iyileşmiştir. Arada bir ve çok seyrek olarak koma ve EKG değişiklikleri gibi olaylar ölümcül bir sonuç ile bildirilmiştir, fakat paroksetin genellikle alkol ile veya olmaksızın diğer psikotropik tıbbi ürünler ile birlikte alınmıştır.

Tedavi

Hiçbir özel panzehiri bilinmemektedir.

Tedavi herhangi antidepresan ile aşırı doz yönetiminde kullanılan genel önlemlerden oluşmaktadır. Hayati bulguların sık izlenmesi ile destekleyici bakım ve dikkatli gözlem gerektirmektedir. Hasta yönetimi klinik olarak gerektiği gibi olmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidepresanlar – Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri,
ATC kodu: N06A B05

Etki mekanizması

Paroksetin güçlü ve selektif bir 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) geri alım inhibitörüdür ve antidepresan etkisinin ve OKB, Obsesif Kompulsif Bozukluk/Sosyal Fobi, Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Post-travmatik Stres Bozukluğu ve Panik Bozukluktaki etkinliğinin beyin nöronlarındaki kendi özel 5-HT inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Paroksetin kimyasal açıdan trisiklik, tetrasiklik ve mevcut diğer antidepresanlar ile ilgisi yoktur. Paroksetin muskarinik kolinerjik reseptörler için düşük yakınlığa sahiptir ve hayvan çalışmaları sadece zayıf antikolinerjik özellikler göstermiştir.

Bu selektif etkiye uygun olarak, *in vitro* çalışmalar trisiklik antidepresanların aksine, paroksetinin alfa₁, alfa₂ ve beta adrenoreseptör, dopamin (D₂), 5-HT₁ benzeri, 5-HT₂ ve histamin (H₁) reseptörleri için az yakınlığı bulunduğunu göstermiştir.

İn 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 monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri veya triptofan verilen hayvanlara uygulandığında diğer seçici 5-HT geri alım inhibitörleri gibi aşırı 5-HT reseptör stimülasyonuna 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.

Hayvan çalışmaları paroksetinin kardiyovasküler sistem tarafından iyi tolere edildiğini göstermektedir. Paroksetin kan basıncı, kalp hızı ve sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra EKG'de klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olmamıştır.

Noradrenalin alımını önleyen antidepresanların aksine, çalışmalar paroksetinin antihipertansif guanetidin etkilerini önlemek için çok azaltılmış bir eğilime sahip olduğunu göstermiştir.

Depresif bozuklukların tedavisinde, paroksetin standart antidepresanlar ile kıyaslanabilir etkinlik sergilemektedir.

Standart tedaviye yanıtta başarısız olan hastalarda paroksetinin terapötik değeri olduğunun bazı kanıtlarında bulunmaktadır.

Paroksetin ile sabah dozlamasının uykunun kalitesi veya süresi üzerinde herhangi zararlı etkisi bulunmamaktadır. Bundan başka, hastalar paroksetin tedavisine yanıt verdiği için düzelmiş uyku deneyimlemeleri muhtemeldir.

Yetişkin intihar eğilimi analizi

Psikiyatrik bozuklukları olan yetişkinlerin plasebo kontrollü çalışmalarının paroksetine özel bir analizi plaseboya göre paroksetin ile tedavi edilen genç yetişkinlerde (18-24 yaş) daha yüksek sıklıkta bir intihar davranışı göstermiştir (%2.19 vs %0.92). Daha yaşlı gruplarda, böyle hiçbir artış gözlenmemiştir. Majör depresif bozukluğu olan yetişkinlerde (tüm yaşlar), plasebo ile kıyaslandığında paroksetin ile tedavi edilen hastalarda intihar davranışı sıklığında bir artış gözlenmiştir (%0.32 vs %0.05); olayların tümü intihar teşebbüsleri olmuştur. Ancak, paroksetin için bu teşebbüslerin çoğunluğu (11'de 8) daha genç yetişkinlerde gerçekleşmiştir (bölüm 4.4'de bakınız).

Doz yanıtı

Sabit doz çalışmalarında önerilen dozlardan daha yüksek kullanım için etkinlik açısından hiçbir avantaj fikri sağlamayan düz bir doz yanıt eğrisi bulunmaktadır. Ancak, yukarı doğru doz titrasyonunun bazı hastalar için faydalı olabileceğini düşündüren birkaç klinik veri mevcuttur.

Uzun-dönem etkinlik

Depresyonda uzun-dönem paroksetin etkinliği nüks önleme tasarımı olan 52 haftalık bir idame çalışmasında gösterilmiştir: Plasebo grubundaki hastaların %28'ine karşın, paroksetin (20-40 mg günlük) alan hastaların %12'si nüks etmiştir.

Obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde uzun-dönem paroksetin etkinliği nüks önleme tasarımı olan üç 24 haftalık idame çalışmasında araştırılmıştır. Üç çalışmadan biri plasebo (%59) ile kıyaslanan paroksetin (%38) arasında nüks edenlerin oranında anlamlı bir farka ulaşmıştır.

Panik bozukluğun tedavisinde uzun-dönem paroksetin etkinliği nüks önleme tasarımı olan 24 haftalık bir idame çalışmasında gösterilmiştir: Plasebo kolundaki hastaların %30'una karşın paroksetin (10-40 mg günlük) alan hastaların %5'i nüks etmiştir.

Sosyal anksiyete bozukluğu, genel anksiyete bozukluğu ve Post-travmatik Stres Bozukluğu tedavisinde uzun-dönem paroksetin etkisi yeterince gösterilmemiştir.

Pediyatrik Klinik Çalışmalardan elde edilen Advers Olaylar

Çocuklar ve ergenlerde kısa-dönem (10-12 haftaya kadar) klinik çalışmalarda, paroksetin ile tedavi edilen hastalarda, hastaların en az %2'sinde aşağıdaki advers olaylar gözlenmiş ve plasebodakinin en az iki katı bir oranda oluşmuştur: artmış intihar ile ilişkili davranışlar (intihar düşünceleri ve intihar teşebbüsü dahil), kendine zarar verme davranışları ve artmış düşmanca davranış. İntihar düşünceleri ve intihar teşebbüsleri çoğunlukla Majör Depresif Bozukluğu olan ergenlerin klinik çalışmalarında gözlenmiştir. Artmış düşmanca davranış özellikle obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuklarda ve bilhassa 12 yaşından küçük genç çocuklarda meydana gelmiştir. Plasebo grubu ile kıyaslandığında paroksetinde daha sık görülen ilave advers olaylar şunlardır: iştah azalması, titreme, terleme, hiperkinezi, ajitasyon, duygusal değişkenlikler (ağlama ve huy dalgalanmaları dahil).

Azalan bir rejim kullanan çalışmalarda, azaltma fazı boyunca bildirilen veya hastaların %2'si kadar bir sıklıkta paroksetin kesilmesiyle ve plasebonun en az iki katı bir oranda oluşan belirtiler

şunlardır: duygusal değişkenlik (ağlama, huy dalgalanmaları, kendi kendine zarar verme, intihar düşünceleri ve intihar teşebbüsü dahil), sinirlilik, baş dönmesi, bulantı ve karın ağrısı (bakınız bölüm 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemler).

Sekiz haftadan sekiz aya kadar bir tedavi süresi olan beş paralel grup çalışmasında, kanama ile ilişkili advers olaylar, ağırlıklı olarak deri ve mukoz membranlarda, plasebo ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenen %0.74 ile kıyaslandığında %1,74 sıklığında paroksetin ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiştir.

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. Bu durum plazma paroksetin konsantrasyonlarında orantısız artışlar ile sonuçlanmaktadır ve böylece doğrusal-olmayan kinetiklerle sonuçlanan farmakokinetik parametreler sabit olmaktadır. Ancak, doğrusallık-dışı genellikle küçüktür ve düşük dozlarda düşük plazma seviyelerine ulaşan bireylerle sınırlıdır. Kararlılık durumu sistemik seviyeleri hemen veya kontrollü salınan formülasyonlar ile tedaviye başlandıktan 7 – 14 gün sonra elde edilmekte ve farmakokinetikler uzun-dönem tedavi boyunca değişmiş görünmemektedir.

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

buldukları söylenemez. Metabolizma paroksetinin nöronal 5-HT geri alımı üzerindeki seçici etkisini bozmaz.

Eliminasyon:

Metabolitler dozun yaklaşık %64'ü iken değişmemiş paroksetinin idrardan atılımı genellikle dozun %2'sinden daha azdır. 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.

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 güvenilirlik 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.

Sıçanlarda üreme toksisitesi çalışmaları paroksetinin doğurganlık indeksini ve gebelik oranını azaltarak erkek ve kadın doğurganlığını etkilediği gösterilmiştir. Sıçanlarda, artmış yavru mortalitesi ve gecikmiş kemikleşme farkedilmiştir. Sonraki etkiler muhtemelen annedeki toksisite ile ilişkili olmuştur ve fetüs/yeni-doğan bebek üzerinde doğrudan bir etkisi kabul edilmemiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sakarin (E954),
Asesülfam-K(E950),
Nane aroması,
Polisorbat 80 (E433),
Etanol,
Propilenglikol (E1520)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.
Solüsyon açıldıktan sonra 28 gün içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Bu tıbbi ürün herhangi bir özel saklama koşulları içermemektedir. Orjinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

En az 18.5 ml solüsyon ile doldurulmuş 20 ml amber renkli cam bir şişe (tip III). Şişe karton bir kutu içinde ambalajlanmıştır ve bir LDPE damlalığı ve çocuk- tarafından açılmayan kapak içermektedir.

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

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

Partiküler madde ve renk değişimi görülen ürünler kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adeka İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Necipbey Cad No:88 55020- SAMSUN
Tel.: (0362) 431 60 45 – (0362) 431 60 46
Faks: (0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI

12/10/2017 – 2017/787

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: ---

Ruhsat yenileme tarihi:---

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
