

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOKTÜRN 10 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

10 mg paroksetine eşdeğer 11,38 mg paroksetin hidroklorür hemihidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 9.42 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Mavi renkli, oblong tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

Depresyon:

Tepkisel ve şiddetli depresyon ve anksiyetenin eşlik ettiği depresyon dahil olmak üzere tüm depresyon tiplerine ait semptomların tedavisinde endikedir. Başlangıçta yeterli cevap alınmasını takiben NOKTÜRN ile tedaviye yeterli süre devam edilmesi depresyonun tekrarlamasını önlemede etkilidir.

Anksiyete Bozuklukları:

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) semptomlarının tedavisi ve tekrarlamasının önlenmesi.

Agorafobi ile birlikte veya agorafobi olmaksızın Panik Bozukluğu semptomlarının tedavisi ve tekrarlamasının önlenmesi.

Sosyal Anksiyete Bozukluğu/ Sosyal Fobi tedavisi.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu semptomlarının tedavisi ve tekrarlamasının önlenmesi.

Post Travmatik Stres Bozukluğu tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Depresyon:

Tavsiye edilen günlük doz 20 mg'dır. Bazı hastalarda dozu artırmak gerekebilir. Doz, hastanın cevabına göre, kademeli olarak günde 10 mg'lık artışlar ile günde maksimum 50 mg'a yükseltilebilir.

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB):

Tavsiye edilen günlük doz 40 mg'dır. Hastalarda tedaviye günde 20 mg ile başlanmalıdır ve doz haftada bir 10 mg/gün şeklinde artışlar ile yükseltilebilir. Bazı hastalar günlük dozun maksimum 60 mg olana kadar artırılmasından fayda sağlar.

Panik Bozukluk:

Tavsiye edilen günlük doz 40 mg'dır. Hastalarda tedaviye günde 10 mg ile başlanmalıdır ve doz hastanın cevabına göre haftada bir 10 mg/gün şeklinde artışlar ile yükseltilebilir. Bazı hastalar günlük dozun günde maksimum 60 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.

Sosyal Anksiyete Bozukluğu/Sosyal Fobi:

Tavsiye edilen günlük doz 20 mg'dır. 20 mg'lık doza cevap vermeyen hastalarda gerektiğinde 10 mg'lık doz artırımları yararlı olabilir; günlük doz maksimum 50 mg olana kadar artırılabilir. Doz değişiklikleri en az 1 haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

Yaygın Anksiyete Bozukluğu:

Tavsiye edilen günlük doz 20 mg'dır. 20 mg'lık doza cevap vermeyen hastalarda gerektiğinde 10 mg'lık doz artırımları yararlı olabilir; doz, hastanın yanıtına göre maksimum günde 50 mg'a kadar artırılabilir.

Post Travmatik Stres Bozukluğu:

Tavsiye edilen günlük doz 20 mg'dır. 20 mg'lık doza cevap vermeyen hastalarda gerektiğinde 10 mg'lık doz artırımları yararlı olabilir; doz, hastanın yanıtına göre günde maksimum 50 mg'a kadar artırılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tüm antidepresan ilaçlarda olduğu gibi, doz tedaviye başlanmasından sonraki ilk iki ila üç hafta içinde gözden geçirilmeli ve daha sonrasında klinik olarak uygun görüldüğü şekilde ayarlanmalıdır.

Hastalar semptomlardan kurtulduklarından emin olana dek yeterli bir süre tedaviye devam etmelidir. Bu süre depresyon için aylarca, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve panik bozukluk için daha da uzun olabilir. Birçok psikoaktif ilaçta olduğu gibi, ilacın ani kesilmesinden kaçınılmalıdır (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve İstenmeyen etkiler).

NOKTÜRN 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 doz azaltılmasını içermektedir. 20 mg/gün dozuna ulaşıldığında, 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.

NOKTÜRN'ün günde bir defa sabahları yemekle birlikte alınması tavsiye edilir.

Tabletler çiğnenmeden 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. Tavsiye edilen günlük doz 20 mg'dır. Doz artırımı gerekliyse aralığın alt sınırına kadar olmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda paroksetinin plazma konsantrasyonunda artış görülür. Tedaviye yetişkinler için saptanan başlangıç dozunda başlanmalıdır ve haftada bir 10 mg/gün şeklinde artışlar halinde hastanın cevabına göre günde maksimum 40 mg'a kadar artırılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Paroksetin, 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, Paroksetin ile tedavinin kesilmesini takip eden 2 hafta içinde MAO inhibitörü kullanılmamalıdır. (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Paroksetin 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.

Paroksetin, 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 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.

NOKTÜRN'ün 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 Paroksetin 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 güvenilirlik verileri yoktur.

Yetişkinlerde klinik kötüleşme ve intihar riski:

Özellikle MDB'si olan genç yetişkinler, Paroksetin 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 \geq 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 birkaç haftasında daha fazla görülmektedir. Bu semptomların geliştiği hastalarda doz arttırılması zararlı olabilir.

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, iritabilite, 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).

Diyabet

Diyabet hastalarında SSRI tedavisi glisemik kontrolü değiştirebilir. İnsülin ve/veya oral hipoglisemik ilaçların dozlarının ayarlanması gerekebilir.

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 yanıtı 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).

Epilepsi:

Diğer antidepresanlarda olduğu gibi, epilepsi hastalarında paroksetin kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Nöbetler:

Paroksetin ile tedavi edilen hastalarda nöbetlerin meydana gelme sıklığı % 0.1'den azdır. Nöbet gelişen hastalarda Paroksetin kullanımı kesilmelidir.

Glokom:

Diğer SSRI'larda olduğu gibi, paroksetin midriyazise neden olabilir ve dar açılı glokom hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Elektrokonvülsif tedavi (EKT):

Paroksetin'in EKT ile birlikte uygulanması hakkında klinik deneyim kısıtlıdır.

Hiponatremi:

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

Kanama:

Paroksetin tedavisini takiben deri ve mukoz membran kanamaları (gastrointestinal kanamalar dahil) bildirilmiştir. Bu nedenle kanamaya eğilimi olduğu bilinen veya predispozan faktörleri olan hastalarda Paroksetin, oral antikoagulanlar, trombosit fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaçlar veya (klozapin, fenotiyazinler, pekçok trisiklik antidepresanları, asetil salisilikasit, NSAİİ'ler, COX-2 inhibitörleri) kanama riskini artıran ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Kardiyak bozukluklar:

Kardiyak hastalıkları olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes oluşma riskini arttırabilir. Bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

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. Kesilme semptomlarının riski tedavi süresi ve doz azaltma oranı gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir.

Sersemlik hali, duyuşsal rahatsızlıklar (parestezi, palpasyonlar, emosyonel dengesizlik, irritabilite ve görme bozuklukları 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; NOKTÜRN 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).

Sodyum: Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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 bitkisi -*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 metiltiyoninyum 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, Paroksetin ile pimozidin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Kontrendikasyonlar).

Oral antikoagülanlar

Paroksetin ve oral antikoagülanlar arasında farmakodinamik etkileşim gözlenebilir. Paroksetin ve oral antikoagülanların eş zamanlı kullanımı antikoagülan aktivitenin ve kanama riskinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle paroksetin, oral antikoagülanlar ile tedavi edilen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

NSAİİ, asetil salisilik asit ve diğer antitrombosit ilaçlar

Paroksetin ve NSAİİ/asetilsalisilik asit arasında farmakodinamik etkileşim gözlenebilir.

Paroksetin ve NSAİİ/asetilsalisilik asit eş zamanlı kullanımı kanama riskinin artmasına neden olabilir. (Bkz. bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Kanamaya eğilimi olduğu bilinen ve predispozan faktörleri olan hastalarda paroksetin, oral antikoagülanlar, trombosit fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaçlar veya kanama riskini artıran ilaçlarla birlikte (klozaplorfenotiyazinler, pek çok trisiklik antidepresan, asetilsalisilik asit, NSAİİ'ler, COX-2 inhibitörleri) kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

İlaç metabolize eden enzimler:

NOKTÜRN'ün metabolizması ve farmakokinetiği ilaç metabolize eden enzimleri indükleyen veya inhibe eden ilaçlardan etkilenebilir.

NOKTÜRN 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 NOKTÜRN 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 antikolinergik etkiler görülürse prosiklidin dozu azaltılmalıdır.

Antikonvülzanlar: Karbamazepin, fenitoin, sodyum valproat

Bunların epileptik hastalarda Paroksetin 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.

Endoksifen, tamoksifenin önemli bir aktif metabolitidir; 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) etkilendiğini göstermiştir.

Alkol:

Paroksetin alkolün yol açtığı zihinsel ve motor becerilerdeki bozukluğu artırmaz, ancak NOKTÜRN ve alkolün birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir.

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)

İlaç reçete edecek hekimler, gebe kalmayı planlayan kadınlarda alternatif tedavi seçeneğini değerlendirmeli ve sadece potansiyel faydası olası riskten fazla ise NOKTÜRN 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, iritabilite, 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.

Paroksetinin gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

NOKTÜRN 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 kadınlar veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda alternatif tedavi seçeneğini değerlendirmeli ve sadece potansiyel faydası olası riskten fazla ise NOKTÜRN tedavisini vermelidir. Gebe bir kadında NOKTÜRN tedavisine son verme kararı alınmışsa, ilacı veren hekim, "Pozoloji ve uygulama şekli – NOKTÜRN 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, paroksetinin 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 Paroksetin 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 göre dir.

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).

Yaygın ve yaygın olmayan olayların sıklığı genel olarak klinik çalışmalarda paroksetin kullanan 8000'den fazla hastadan elde edilen toplu güvenilirlik 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 (SIADH).

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 (SIADH).

Psikiyatrik hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyonlar.

Seyrek: Manik reaksiyonlar, anksiyete, kişilik bozuklukları, panik atak, akatizi (bkz. 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri)

Bilinmiyor: İntihar ile ilgili düşünceler ve davranışlar

Paroksetin tedavisi sırasında veya tedavinin kesilmesinden sonraki ilk zamanlarda intihar ile ilgili düşünceler ve intihar ile ilgili davranışlar rapor edilmiştir.

Bu semptomlar altta yatan hastalıkla ilgili olabilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Konsantrasyon bozukluğu.

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 distoniye de içeren ekstrapiramidal bozukluklar bildirilmiştir.

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme.
Yaygın olmayan: Midriyazis
Çok seyrek: Akut glokom.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Sinüs taşikardisi.
Seyrek: Bradikardi.

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Postural hipotansiyon, kan basıncında geçici artış veya düşüş
Paroksetin tedavisi ardından genellikle önceden hipertansiyon ya da anksiyet

Solunum, göğüs 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 NOKTÜRN 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 hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, idrar tutamama.

Üreme sistemi ve meme ile ilgili hastalıklar

Çok yaygın: Cinsel disfonksiyon.

Seyrek: hiperprolaktinemi/galaktore.
Çok seyrek: priapizm

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Artralji, miyalji

Çoğunlukla 50 yaş üstü hastalarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, SSRI ve TSA'ları alan hastalarda kemik kırığı riskinde artış olduğunu göstermektedir. Buna neden olan mekanizma bilinmemektedir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Güçsüzlük, vücut ağırlığında artış.

Çok seyrek: Periferik ödem.

NOKTÜRN tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar

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

Yaygın olmayan: Ajitasyon, bulantı, titreme, konfüzyon, terleme, diyare.

Pek çok psikoaktif ilaçta olduğu gibi, NOKTÜRN tedavisinin özellikle ani kesilmesi sersemlik hali, duyuusal rahatsızlıklar (parestezi ve elektrik çarpması hissi ve kulak çınlaması dahil), uyku bozuklukları (kabuslar içeren), ajitasyon veya anksiyete, bulantı, baş ağrısı, titreme, konfüzyon, diyare ve terleme 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, NOKTÜRN 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:

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. Majör Depresif Bozukluğu olan adolesanlarda yapılan klinik çalışmalarda intihar düşüncesi ve intihara teşebbüs gözlenmiştir. Kızgınlık, obsesif kompulsif 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 Paroksetin 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

Paroksetin'in 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 2000 mg'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 Paroksetin'in 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 Kompulsif 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 alfa₁, alfa₂, beta-adrenoseptör, dopamin (D₂), 5-HT₁ benzeri, 5-HT₂ ve histamin (H₁) reseptörlerine afinitesinin az olduğunu göstermiştir. Bu *in vitro* çalışmalarda postsinaptik 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 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.

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, guanetidin 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 buldukları 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 itrahtan 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 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 toksisite çalışmaları paroksetinin fertilitite indeksi ve gebelik oranı azaltarak erkek ve kadın doğurganlığını etkilediğini göstermiştir. Sıçanlarda yavru ölümlerinde artış ve kemikleşmede gecikme gözlenmiştir.

İkinci etkinin muhtemelen maternal toksisite ile ilişkili olduğu fetüs/yenidoğan üzerinde doğrudan bir etki olmadığı düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Dibazik kalsiyum fosfat dihidrat

Hidroksipropil metilselüloz

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

Polivinil alkol

Polietilen glikol

Titanyum dioksit (E171)

Talk

FD&C blue No.2 /İndigokarmin (E132) alüminyum lak,

Kinolin sarısı (E104) alüminyum lak

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film tablet içeren, PVDC/Al blister ve karton kutu ambalaj

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" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : 34460 İstinye - İstanbul

Tel No : (212) 362 18 00

Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

217/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.12.2008

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ