

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PALUXON 20 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 20 mg paroksetine eşdeğerde 22,2 mg paroksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, yuvarlak, baskıya duyarlı, çentikli tablet, PX 20 baskılı film tablet.

Çentiğin amacı tabletin eşit dozlara bölünmesi içindir. Böylece tablet 10 mg'lık eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

Majör Depresif Bozukluk:

PALUXON, majör depresif bozukluk (MDD) tedavisinde endikedir.

Hastaların 1 yıla kadar paroksetin kullandığı çalışmalara ait sonuçlar, depresif semptomların relapsını ve tekrarlamasını engellemede paroksetinin etkili olduğunu göstermektedir.

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 tekrarlanmasının önlenmesi.

Post Travmatik Stres Bozukluğu tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Majör Depresif Bozukluk:

Tavsiye edilen günlük doz 20 mg'dır. Bazı hastalarda 20 mg'a yanıt yetersiz olduğunda doz, hastanın yanıtına 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. Uzun süreli kullanımda düzenli olarak değerlendirilmelidir.

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. Bölüm 4.4 ve 4.8).

PALUXON tedavisinin kesilmesi:

Diğer psikoaktif ilaçlarda da olduğu gibi, genel olarak tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). 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.

PALUXON'un günde bir defa sabahları yemekle birlikte alınması tavsiye edilir.

Tabletler çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (30 ml/dak'dan düşük kreatinin klirensi) olan hastalarda ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda paroksetin plazma konsantrasyonlarında artışlar meydana gelmektedir. Bu nedenle dozaj, dozaj aralığının alt sınırı ile kısıtlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

PALUXON 18 yaş altındaki çocuklar ve adolesanlarda endike değildir (*bkz.* Bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı gönüllülerde paroksetinin plazma konsantrasyonları artabilir; fakat konsantrasyon aralığı genç gönüllülerde gözlenen aralıkla çakışmaktadır. Doz uygulaması yetişkin başlangıç dozunda başlatılmalıdır ve günde 40 mg'a kadar yükseltilebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

PALUXON, monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri (seçici olmayan geri dönüşlü MAO inhibitörü bir antibiyotik olan linezolidi, moklobemidi ve metiltiyoninium klorürü (metilen mavisi) de kapsayan) ile birlikte veya MAO inhibitör tedavisinin kesilmesini takip eden 2 hafta içinde kullanılmamalıdır. Benzer şekilde, PALUXON ile tedavinin kesilmesini takip eden 2 hafta içinde MAO inhibitörü kullanılmamalıdır (*bkz.* Bölüm 4.5)

PALUXON tiyoridazin ile birlikte kullanılmamalıdır; çünkü CYP450 2D6 hepatik enzimini inhibe eden diğer ilaçlarda olduğu gibi paroksetin, tiyoridazinin plazma düzeylerini yükseltebilir (*bkz.* Bölüm 4.5)

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

PALUXON, pimozid ile kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır (*bkz.* Bölüm 4.5)

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.

PALUXON'un çocuklar ve 18 yaş altındaki adolesanlarda kullanımı endike değildir.

Çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı):

Paroksetin 18 yaşın altındaki adolesanlarda ve çocuklarda kullanılmamalıdır. 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 PALUXON 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.* Bölüm 4.8).

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

Yetişkinlerde klinik kötüleşme ve intihar riski:

Özellikle MBD'si olan genç yetişkinler, PALUXON 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 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 çıkmadığını 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.* Bölüm 4.8 Akatizi, Mani ve Bipolar Hastalık).

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/Psikomotor huzursuzluk:

Nadiren, paroksetin veya diğer selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin (SSRI) 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. Bu semptomları geliştiren hastalarda dozun yükseltilmesi 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, 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. Bölüm 4.5)

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. Manik faza giren hastalarda paroksetin kesilmelidir.

Tamoksifen:

CYP2D6'nın güçlü bir inhibitörü olan paroksetin, tamoksifenin en önemli aktif metabolitlerinden biri olan endoksifen konsantrasyonlarında düşüşe neden olabilir. Bu sebeple, mümkün olan tüm durumlarda tamoksifen tedavisi sırasında paroksetin kullanımından kaçınılmalıdır.(bkz. Bölüm 4.5)

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 ve geri dönüşümlü MAO inhibitörleriyle tedavinin kesilmesinden 24 saat sonra dikkatle başlanmalıdır ve paroksetin dozu optimal yanıtı ulaşıncaya kadar aşamalı olarak artırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5)

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Diyabet:

Diyabet hastalarında bir SSRI ile tedavi glisemik kontrolü değiştirebilir. İnsülin ve/veya oral hipoglisemik ilacın dozunun ayarlanması gerekebilir. Ayrıca, paroksetin ve pravastatin beraber

verildiğinde, kan glukoz seviyelerinde bir artış oluşabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Epilepsi:

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

Nöbetler:

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

Elektrokonvülsif tedavi (EKT):

PALUXON'un EKT ile birlikte uygulanması hakkında klinik deneyim kısıtlıdır.

Glokom:

Diğer SSRI'larda olduğu gibi, PALUXON midriyazise neden olabilir ve dar açılı glokom hastalarında veya glokom hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hiponatremi:

Hiponatremi, başlıca yaşlılarda olmak üzere nadiren rapor edilmiştir. Hiponatremi riski olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (örneğin birlikte kullanılan ilaçlar ve siroza karşı). Paroksetinin kesilmesinden sonra ise genelde geriye dönmüştür.

Cinsel disfonksiyon:

Çok yaygın olarak cinsel disfonksiyon görülebilir.

Kanama:

SSRI'lar ile ekimoz ve purpura gibi deri altı kanama anormallikleri raporlanmıştır. Gastrointestinal ve jinekolojik kanama gibi başka kanama bulguları raporlanmıştır. Yaşlı hastalar menstrüasyon dışı kanama olaylarında daha yüksek risk taşıyabilirler.

Oral antikoagulanlar, trombosit fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaçlar veya kanama riskini artıracak diğer ilaçlarla (örneğin klozapin, fenotiyazinler gibi atipik antipsikotikler, TCA'ların bir çoğu, asetilsalisilik asit, NSAİİ'ler, COX-2 inhibitörleri) birlikte bir SSRI kullanan hastalarda, bunun yanı sıra kanama bozukluğu veya kanama durumları hikayesi bulunan, dolayısıyla kanama eğilimi olabilecek hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Kardiyak bozukluklar:

Kardiyak hastalıkları olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Yetişkinlerde paroksetin tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar:

Kesilme semptomları, tedavi kesildiğinde, özellikle kesilme ani olduğunda yaygın olarak görülür (bkz. Bölüm 4.8). 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 semptomları riski, tedavi süresi ve dozu ile birlikte doz azaltma hızı dahil birkaç faktöre bağlı olabilir.

Sersemlik hali, duygusal rahatsızlıklar (parestezi ve elektrik şoku duygusu ve kulak çınlaması dahil), uyku bozuklukları (yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksite, bulantı, titreme, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, diyare palpasyonlar, duyusal dengesizlikler, irritabilite ve görme bozuklukları bildirilmiştir. Bunlar genellikle hafif veya orta şiddettedir, ancak bazı hastalarda şiddetli olabilir. Semptomlar genellikle tedavinin kesilmesini takiben ilk birkaç günde görülür; çok nadiren yanlılıkla 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. Bölüm 4.2; PALUXON 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. Bölüm 4.8).

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Serotonerjik ilaçlar:

Diğer SSRI'larda olduğu gibi, serotonerjik ilaçlarla birlikte uygulanması 5-hidroksitriptamin'e (5-HT) bağlı etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir (Serotonin sendromu: bkz. Bölüm 4.4)

Eğer serotonerjik, serotonin ve/veya norepinefrinin geri alımını etkileyen veya analjezik 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. Genel anestezi veya kronik ağrı tedavisinde kullanılan fentanil için dikkatli olunması önerilmektedir. Paroksetin ve MAO inhibitörlerinin (seçici olmayan geri dönüşlü MAO inhibitörü bir antibiyotik olan linezolidi ve metiltiyoninyum klorürü (metilen mavisi) de kapsayan) eşzamanlı kullanımları serotonin sendromu riski yüzünden kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3)

Pimozid:

Tek düşük doz pimozidin (2 mg) 60 mg paroksetin ile birlikte verildiği bir çalışmada pimozid düzeylerinin ortalama 2.5 kat arttığı gösterilmiştir. Bu olay paroksetinin bilinen CYP2D6 inhibitör özellikleri ile açıklanmaktadır. Pimozidin dar terapötik indeksinden ötürü ve QT aralığını uzattığı bilindiğinden, PALUXON ile pimozidin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

İlaç metabolize eden enzimler:

PALUXON'un metabolizması ve farmakokinetiği ilaç metabolize eden enzimleri indükleyen veya inhibe eden ilaçlardan etkilenebilir.

PALUXON 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) veya fosamprenavir/ritonavir ile beraber verilirken PALUXON için herhangi bir başlangıç dozu ayarlanmasına gerek yoktur. Sonradan yapılacak herhangi bir doz ayarlaması (ya enzim

indükleyiciye başlanmasından sonra ya da bırakılmasının ardından) klinik etki (tolerabilite ve etkililik) ile yönlendirilmelidir.

Fosamprenavir/ritonavir:

Sağlıklı gönüllerde 10 gün süreyle günde iki kez 700/100 mg fosamprenavir/ritonavirin günde bir kez 20 mg paroksetin ile bir arada uygulanması paroksetinin plazma düzeylerini yaklaşık %55 oranında anlamlı düzeyde düşürmüştür. Eşzamanlı paroksetin uygulaması sırasında plazma fosamprenavir/ritonavir düzeyleri diğer çalışmaların referans değerleri ile benzer olarak paroksetinin fosamprenavir/ritonavir metabolizması üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığına işaret etmiştir. Paroksetin ile fosamprenavir/ritonavirin 10 günden uzun süre bir arada uygulamasının etkilerine dair 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

Bunların epileptik hastalarda PALUXON ile birlikte kullanımı, farmakokinetik/farmakodinamik profilde herhangi bir etki yapmamıştır.

Nöromüsküler Blokerler:

SSRI'lar plazma kolinesteraz aktivitesini azaltıp, mivakuryum ve suksametonyumun nöromüsküler bloke edici etkisinin uzamasına yol açabilir.

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. klomipramin, amitriptilin, nortriptilin, imipramin ve desipramin), fenotiyazin grubu nöroleptikler (ör. perfenazin ve tiyoridazin), risperidon, atomoksetin, bazı Tip1c grubu antiaritmikler (ör. propafenon ve flekainid) ve metoprololdur. Paroksetinin kalp yetmezliğinde metoprolol ile kombinasyon halinde verilmesi, metoprololün bu endikasyondaki dar terapötik indeksi sebebiyle önerilmez.

CYP2D6 inhibitörleri ve tamoksifen arasındaki farmakokinetik etkileşim, tamoksifenin en aktif formlarından biri olan endoksifen plazma seviyelerinde %65-75'lik bir düşüş göstermesi ile, literatürde raporlanmıştır. Bazı çalışmalarda, bazı SSRI antidepresanlarıyla birlikte kullanıldığında tamoksifen etkililiğinin azaldığı raporlanmıştır. Azalan tamoksifen etkisi gözardı edilemeyeceğinden, güçlü CYP2D6 inhibitörleri ile (paroksetin dahil) birlikte kullanımından mümkün olan tüm durumlarda kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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 propranololdan etkilendiğini göstermiştir.

Alkol:

Paroksetin alkolün yol açtığı zihinsel ve motor becerilerdeki bozukluğu artırmaz, ancak PALUXON 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).

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).

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 trisiklik antidepresanlar (TSA), asetilsalisilik asit, NSAİİ, COX-2 inhibitörleri) kullanırken ya da kanama bozukluğu olan veya kanamaya neden olabilecek durumlarda dikkatli olunması önerilmektedir.

Pravastatin:

Çalışmalarda paroksetin ile pravastatin arasında bir etkileşim görülmüş olup bu bulgu, paroksetin ve pravastatinin bir arada uygulanmasının kan glukoz düzeylerinde artışa yol açabileceğini düşündürmektedir. Hem paroksetin hem de pravastatin kullanan diyabet hastalarında oral hipoglisemik ajanların ve/veya insülinin dozajında ayarlama gerekli olabilir (*bkz.* Bölüm 4.4).

Özel popülasyona 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 doğum kontrolü üzerine etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Yine de çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

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

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

PALUXON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi göstermiştir, ancak doğum, embriyonal/fötal gelişim, doğum, postnatal gelişim ile ilgili doğrudan zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3)

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda; ilk trimesterde paroksetin kullanımı ile ilişkili konjenital malformasyonların, özellikle de kardiyovasküler olanların (ör. ventriküler ve atriyal septal defektler) riskinde artış bildirilmiştir. Mekanizma bilinmemektedir. Veriler maternal paroksetine maruz kalmayı takiben, kardiyovasküler kusuru olan bebek sahibi olma riskinin yaklaşık 2/100 olduğunu göstermektedir. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında böyle kusurlar için beklenen oran yaklaşık 1/100'dür.

PALUXON gebelikte sadece kesin endikasyon varsa kullanılmalıdır. İlacı reçete edecek hekimler, gebe kadınlar veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda alternatif tedavi seçeneğini değerlendirmelidir. Gebe bir kadında PALUXON tedavisine son verme kararı alınmışsa, ilacı veren hekim, "Pozoloji ve uygulama şekli – PALUXON tedavisinin kesilmesi ve Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Yetişkinlerde paroksetin tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar" bölümlerine başvurmalıdır.

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, ısı dengesizliği, beslenmede zorluk, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, titreme, sinirlilik, irritabilite, letarji, devamlı ağlama uyuklama hali ve uyumakta güçlük. 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 dirençli pulmoner hipertansiyon riskindeki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bebeklerde risk oranı, gebeliğin geç dönemlerinde SSRI'ları kullanan kadınlarda genel popülasyonda her bin (1000 de 1-2) gebelikte 1-2 iken, çalışmalarda her bin (1000 de 5) gebelikte beş olarak gözlemlenmiştir.

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, PALUXON'un anneye sağlaması beklenen yararları, bebeğe olan potansiyel riskinden fazla değilse, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları paroksetinin sperm kalitesini etkileyebileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3) İnsan materyali ile in vitro veriler sperm kalitesinde bazı etkiler önerse de, SSRI grubu ilaçlar (paroksetin dahil) ile bazı insan vaka raporları sperm kalitesinin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir. İnsan fertilitesi üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makina kullanma üzerindeki etkiler

Klinik deneyimler PALUXON 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:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($\geq 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Yaygın ve yaygın olmayan olayların sıklığı genel olarak klinik çalışmalarda PALUXON 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: Çoğunlukla deri ve mukoz membranlarda anormal kanama (ekimoz ve jinekolojik kanamalar dahil).

Çok seyrek: Trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Endokrin hastalıkları

Çok seyrek: Uygun olmayan antidiüretik hormon salınım sendromu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kolesterol seviyelerinde artış, iştah azalması.

Yaygın olmayan: Diyabet hastalarında değişken glisemik kontrol raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4)

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, halisünasyonlar.

Seyrek: Manik reaksiyonlar, anksiyete, depersonalizasyon, panik atak, akatizi. (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor : İntihar düşüncesi, intihar davranışı, saldırganlık

Paroksetin tedavisi sırasında ya da tedavi kesildikten hemen sonra intihar düşüncesi ve intihar davranışı bildirilmiştir.

Saldırganlık pazarlama sonrası deneyimde gözlenmiştir.

Bu semptomlar altta yatan hastalıkla ilgili de olabilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik hali, titreme, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu.

Yaygın olmayan: Ekstrapiramidal bozukluklar.

Seyrek: Konvülsiyonlar, 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 (bkz. Bölüm 4.4)

Çok seyrek: Akut glokom.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Tinnitus.

Kardiyak hastalıklar

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 hastalıkları

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 PALUXON 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), ürtiker, fotosensitivite reaksiyonları.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Artralji, miyalji.

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar retansiyonu, idrar tutamama.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Cinsel disfonksiyon.

Seyrek: Hiperprolaktinemi/galaktore, menstrual bozukluklar (menoraji, metroraji, amenore, menstrüasyonun gecikmesi ve düzensiz adet kanamaları dahil).

Çok Seyrek: Priapizm.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Güçsüzlük, vücut ağırlığında artış.

Çok seyrek: Periferik ödem.

PALUXON tedavisinin kesilmesi ile görülen semptomlar

Yaygın: Sersemlik hali, duyu bozuklukları, uyku bozuklukları, anksiyete, baş ağrısı.

Yaygın olmayan: Ajitasyon, bulantı, titreme, konfüzyon, terleme, emosyonel dengesizlik, görme bozuklukları, palpasyon, diyare, iritabilite.

Pek çok psikoaktif ilaçta olduğu gibi, PALUXON tedavisinin özellikle ani kesilmesi sersemlik hali, duyu 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, emosyonel dengesizlik, görme bozuklukları, palpasyon ve iritabilite gibi semptomlara neden olabilir. Hastaların çoğunda bu olaylar hafif ve orta şiddette olup, sınırlıdır; ancak bazı hastalarda ciddi ve/veya uzamış olarak görülebilir. Hiçbir özel hasta grubu bu semptomlar için daha yüksek risk altında olmamakla beraber, PALUXON tedavisine daha fazla devam etmek gerektiğinde, doz kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (*bkz.* Bölüm 4.2 ve 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Aşağıda belirtilen yan etkiler pediyatrik klinik çalışmalarda sıklık olarak hastaların en az %2'inde 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 PALUXON tedavisinin kesilmesi esnasında görülen aşağıdaki semptomlara hastaların en az %2'inde ve plaseboya göre iki katı oranda rastlanmıştır: Duygusal dengesizlik, sinirlilik, sersemlik hali, bulantı ve abdominal ağrı (bkz. Bölüm 4.5).

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 (TUFAM)'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

PALUXON'un 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 PALUXON'un 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. Paroksetinin absorpsiyonunu azaltmak için aşırı doz alımından sonra birkaç saat içerisinde eğer mümkünse 20-30 g aktive edilmiş kömür uygulaması değerlendirilmelidir. 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 alımındaki 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 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 stimülasyonuna bağlı semptomlara sebep olur.

Paroksetinin, 5-HT geri alımını inhibe etmek için gerekli dozların üzerindeki dozlarda santral sinir sisteminde 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.

Depresif bozukluk tedavisinde paroksetin, standart antidepresanlara kıyasla karşılaştırılabilir etkililik göstermektedir.

Standart tedaviye yanıt vermemiş hastalarda paroksetinin terapötik fayda gösterebileceği yönünde kanıtlar da mevcuttur.

Paroksetin dozunun sabah alınmasının, uykunun kalitesi ya da süresi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmaz. Ayrıca, paroksetin tedavisine yanıt verdikçe hastaların uykuda düzelmeye başlaması olasıdır.

Yetişkinlerde intihar eğilimi analizi

Psikiyatrik bozuklukları olan yetişkinlerde yapılan plasebo kontrollü çalışmaların paroksetine spesifik bir analizi, paroksetin ile tedavi edilen genç yetişkinlerde (18-24 yaş) plaseboya kıyasla, daha yüksek intihar davranışı sıklığı göstermektedir (%2.19'a karşı %0.92). Daha büyük yaş gruplarında bu tür artışlar gözlenmemiştir. Majör depresif bozukluğu olan yetişkinlerde (tüm yaşlar) paroksetin ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya kıyasla intihar davranışı sıklığında bir artış söz konusu olmuştur (%0.32'ye karşı %0.05; tüm olaylar intihar girişimidir). Bununla birlikte, bu girişimlerin büyük çoğunluğu daha genç yetişkinlerde gerçekleşmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5).

Doz yanıtı

Sabit doz çalışmalarında doz-yanıt eğrisi düz olup bu durum, önerilenden daha yüksek dozların kullanılmasının etkililik açısından avantaj sağlayacağını düşündüren bir gösterge sağlamamaktadır. Diğer yandan, bazı hastalarda dozun yükseltilmesinin faydalı olacağını gösteren bazı klinik veriler mevcuttur.

Uzun süreli etkililik

Paroksetinin depresyondaki uzun süreli etkililiği, relaps önleme tasarımına sahip 52 haftalık bir idame çalışmasında gösterilmiştir: Paroksetin (günde 20-40 mg) alan hastaların %12'sinde relaps gelişirken bu oran plasebo verilen hastalarda %28 olmuştur.

Paroksetinin OKB tedavisindeki uzun süreli etkililiği, relaps önleme tasarımına sahip 24 haftalık üç idame çalışmasında incelenmiştir. Bu çalışmalardan birinde plasebo (%59) karşısında paroksetin (%38) ile relaps geliştiren hastaların oranı arasında anlamlı farka ulaşılmıştır.

Paroksetinin panik bozukluğun tedavisindeki etkililiği, relaps önleme tasarımına sahip 24 haftalık bir idame çalışmasında gösterilmiştir: Paroksetin (günde 10-40 mg) alan hastaların %5'inde relaps gelişirken bu oran plasebo verilen hastalarda %30 olmuştur. Bu bulgu, 36 haftalık bir idame çalışması tarafından desteklenmiştir.

Paroksetinin sosyal anksiyete bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğunun tedavisindeki uzun süreli etkililiği yeterli düzeyde gösterilmemiştir.

Pediyatrik Klinik Çalışmalardan Bildirilen Advers Olaylar

Çocuklar ve adölesanlarla gerçekleştirilen kısa süreli (10-12 haftaya kadar) klinik çalışmalarda aşağıdaki advers olaylar paroksetin ile tedavi edilen hastalarda, hastaların en az %2'si sıklığı ile ve plasebo ile karşılaştırıldığında en az iki kat yüksek oranda gözlenmiştir: İntihar ile ilişkili davranışlarda artış (intihar teşebbüsü ve intihar düşüncesi), kendine zarar verme davranışları ve düşmanca davranışlarda artış. İntihar düşüncesi ve intihara teşebbüs çoğunlukla Majör Depresif Bozukluğu olan adölesanlarda yapılan klinik çalışmalarda gözlenmiştir. Düşmanca davranışlarda artış özellikle obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuklarda ve bilhassa 12 yaşından küçük çocuklarda görülmüştür. Plasebo grubuna kıyasla paroksetin grubunda daha sık görülen diğer olaylar şunlardır: İştah azalması, tremor, terleme, hiperkinezi, ajitasyon, duygudurum değişkenliği (ağlama ve duygudurum dalgalanmaları dahil).

Yavaş yavaş azaltma rejiminin kullanıldığı çalışmalarda doz azaltma fazı sırasında veya paroksetin kesildiği zamanda, hastaların en az %2'sinde ve plasebo ile karşılaştırıldığında en az iki kat yüksek oranda bildirilen semptomlar şunları içermiştir: Duygudurum değişkenliği

(ağlama, duygudurum dalgalanmaları, kendine zarar verme, intihar düşüncesi ve teşebbüsü dahil), asabiyet, sersemlik hali, bulantı ve abdominal ağrı (bkz. Bölüm 4.4).

Sekiz hafta ile sekiz aya kadar tedavi uygulanan beş paralel grup çalışmasında ağırlıklı olarak deri ve mukoz membranlarda olmak üzere kanama ile ilişkili advers olaylar paroksetin ile tedavi edilen hastalarda %1.74'e karşı plasebo uygulanan hastalarda %0.74 oranında 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. Bunun sonucu olarak paroksetin plazma konsantrasyonlarında orantısız artış gerçekleşir; farmakokinetik parametreleri sabit değildir ve non-lineer kinetiğe neden olmaktadır. Ancak, bu non-lineerlik genellikle küçüktür ve düşük dozlarda düşük plazma seviyelerine ulaşan hastalarla sınırlıdır. Ani salım veya kontrollü salım formülasyonlarıyla tedavide kararlı durum sistemik seviyelerine tedavi başlangıcının 7 ila 14. gününde ulaşılır ve uzun süreli tedavide farmakokinetiklerinin değişmediği görülmüştür.

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.

Dozun %36'sı feçesle, muhtemelen safra yolu ile atılır. Bunun %1'inden azı değişmemiş paroksetindir.

Böylece paroksetinin eliminasyonunun hemen hemen tamamı metabolizma ile olur. Metabolik atılım bifaziktir; 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 dolaşımında 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 güvenlik verileri

Rhesus maymunlarında ve albino sıçanlarda toksikoloji çalışmaları yapılmıştır. Her ikisinde de metabolik yol insanlardaki ile aynıdır. Trisiklik antidepressanlar 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.

Sıçanlardaki üreme toksisitesi çalışmaları paroksetinin erkek ve dişi fertilitasını, fertilité indeksini ve gebelik oranını azaltarak etkilediğini göstermiştir. Sıçanda yavru mortalitesinde artış ve kemik oluşumunda gecikme gözlenmiştir. Mortalite artışı ve kemikleşme gecikmesi olasılıkla maternal toksisite ile ilişkilidir ve fetüs/neonat üzerinde doğrudan etkiler olmadıkları kabul edilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Mikrokristal selüloz

Kopovidon

Sodyum nişasta glikolat (Tip A)

Kolloidal silikon anhidr

Magnezyum stearat

Hipromelloz 5 cps

Talk, mikronize

Titanyum dioksit (E 171)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajının niteliği ve içeriği

Kutuda, Al/PVC blisterlerde 14 ve 28 film tablet

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık metaryeller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad.
No: 6 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

126/79

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.02.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-