KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAXERA® 40 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet 40 mg paroksetine eşdeğerde 45,76 mg paroksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz (inek sütü kaynaklı)…..... 270,24 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Sarı renkte film kaplı, bir yüzünde "40" işareti, diğer yüzü çentikli, oblong tabletlerdir.

Çentiğin amacı tabletin eşit dozlara bölünmesidir. Böylece tablet 20 mg'lık eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

Majör Depresif Bozukluk:
PAXERA®, majör depresif bozukluk (MDB) tedavisinde endikedir.

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

Anksiyete Bozuklukları:
Obsesif Kompülsif 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:

Majör Depresif Bozukluk:

Tavsiye edilen günlük doz 20 mg'dır. Bazı hastalarda 20mg'a yanıt yetersiz olduğunda doz, hastanın yanıtına göre, kademeli olarak 10 mg'lık artışlar ile günde maksimum 50 mg'a yükseltilebilir.

Obsesif Kompülsif 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 kompülsif 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).

PAXERA® 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.

PAXERA®'nın 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 klirens) olan hastalarda ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda paroksetin plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelmektedir. Bu nedenle dozaj, dozaj aralığının alt sınırı ile kısıtlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

PAXERA® 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 Bölüm 6.1'de listelenen ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

PAXERA®, monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri ile kombine olarak kontrendikedir. Bazı özel koşullarda linezolid (seçici olmayan geri dönüşlü MAO inhibitörü olan bir antibiyotik) serotonin sendromu semptomlarının yakından gözlenmesi ve kan basıncının izlenmesi için olanakların bulunması koşuluyla, PAXERA® ile kombine olarak verilebilir (bkz. Bölüm 4.5).

PAXERA® ile tedavi aşağıdaki durumlarda başlatılabilir:
- Bir geri dönüşsüz MAO inhibitörünün bırakılmasından iki hafta sonra, veya
- Bir geri dönüşlü MAO inhibitörünün (örneğin; moklobemid, linezolid, metiltiyoninyum klorür (metilen mavisi; seçici olmayan geri dönüşlü bir MAO inhibitörü olan bir preoperatif görüntüleme ajanı) bırakılmasından en az 24 saat sonra.

PAXERA® ile tedavinin kesilmesi ve herhangi bir MAO inhibitörü ile tedaviye başlanması arasında en az bir hafta olmalıdır.

PAXERA® 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.

Paroksetin, pimozid ile kombinasyon halinde kontrendikedir (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.
PAXERA® 'nın çocuklar ve 18 yaş altındaki adolesanlarda kullanımı endike değildir.

PAXERA® ile tedavi bir geri dönüşsüz MAO inhibitörü ile tedavinin sonlandırılmasından iki hafta sonra ya da geri dönüşlü MAO inhibitörü ile tedavinin sonlandırılmasından 24 saat sonra dikkatli bir şekilde başlatılmalıdır. PAXERA® dozu ideal yanıta ulaşılıncaya kadar kademeli olarak artırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.5).

Çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı):
Paroksetin 18 yaşın altındaki adolesanlarda ve çocuklarda kullanılmamalıdır. 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. Klinik gereksinime dayalı olarak yine de tedavi etme kararı alınırsa, hasta intihar semptomlarının ortaya çıkması açısından dikkatle izlenmelidir. Çocuklar ve adolesanlarda büyüme, olgunlaşma, bilişsel ve davranışsal gelişimle ilgili uzun süreli güvenlilik verileri yoktur.

Yetişkinlerde klinik kötüleşme ve intihar riski:
Depresyon, intihar düşüncesi, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilgili olaylar) riskinde artış ile ilişkilidir. Bu risk anlamlı bir iyileşme oluncaya kadar devam eder. İlk birkaç haftada ya da daha uzun süre iyileşme olmayabileceği için hastalar bu tür bir düzelme oluncaya kadar yakından takip edilmelidir. Genel klinik deneyimler, tüm antidepresan tedavilerinde iyileşmenin erken dönemlerinde intihar riskinin artabileceğini göstermiştir.

Paroksetinin kullanıldığı diğer psikiyatrik durumlar da intihar davranış riskinde artış ile ilişkilidir. Ayrıca, bu durumlar major depresif bozukluk ile birlikte izlenebilir. Bu nedenle, major depresif bozukluk bulunan hastaların tedavisinde dikkate alınan önlemler başka psikiyatrik bozukluklar bulunan hastalar tedavi edilirken de dikkate alınmalıdır.

İntihar ile ilişkili olaylar öyküsü olan ya da tedaviye başlamadan önce önemli düzeyde intihar düşüncesi sergileyen hastalarda intihar düşüncesi veya intihar girişimi riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir ve tedavi sırasında dikkatlice takip edilmelidir. Psikiyatrik bozukluklar bulunan erişkin hastalarda antidepresan ilaçlarla ilgili plasebo-kontrollü çalışmaların bir meta-analizi, 25 yaşın altındaki hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında antidepresanlarla intihar davranışı riskinde bir artış olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Özellikle erken tedavide ve doz değişikliklerinin ardından ilaç tedavisine, başta yüksek risk altında olanlar olmak üzere hastaların yakın gözetimi eşlik etmelidir. Hastalar (ve hasta ile ilgilenen bakıcılar), herhangi bir klinik kötüleşme, intihar davranışı veya düşüncesi ve alışılmadık davranış değişikliklerinin takip gereksinimi ve bu semptomların ortaya çıkması durumunda derhal tıbbi yardım alınması konusunda uyarılmalıdır.

Akatizi/Psikomotor huzursuzluk:
Nadiren, paroksetin veya diğer selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRİ) 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 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 ve destekleyici semptomatik tedavi başlanmalıdır. Serotonerjik sendrom riskinden ötürü, paroksetin serotonin öncü maddeleri (L-triptofan, oksitriptan gibi) ile kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.5).

Mani
Tüm antidepresanlarda olduğu gibi, paroksetin mani hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Manik faza giren hastalarda paroksetin kesilmelidir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Şiddetli böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Diyabet:
Diyabet hastalarında bir SSRİ 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 (bkz. Bölüm 4.5).

Epilepsi:
Diğer antidepresanlarda olduğu gibi, epilepsi hastalarında PAXERA® kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Nöbetler:
Paroksetin ile tedavi edilen hastalarda nöbetlerin meydana gelme sıklığı % 0,1'den azdır. Nöbet gelişen hastalarda PAXERA® kullanımı kesilmelidir.

Elektrokonvülsif tedavi (EKT):
Paroksetinin EKT ile birlikte uygulanması hakkında klinik deneyim kısıtlıdır.

Glokom:

Diğer SSRİ'lerde olduğu gibi, PAXERA® midriyazise neden olabilir ve dar açılı glokom hastalarında veya glokom hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kardiyak bozukluklar:

Kardiyak hastalıkları olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

QT Uzaması

Pazarlama sonrası dönemde QT aralığı uzaması vakaları bildirilmiştir.

Paroksetin, ailesinde QT aralığı uzaması öyküsü olan veya anti aritmik ilaçlar veya potansiyel olarak QT aralığını uzatabilecek diğer ilaçlar ile eş zamanlı olarak kullanan hastalarda, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, kalp bloğu gibi önceden var olan kalp hastalıklarında veya ventriküler aritmiler, bradikardi ve hipokalemi veya hipomagnezemi kalp hastalıklarında dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Hiponatremi:

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

Kanama:

SSRİ'ler 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.

SSRİ/SNRI doğum sonrası kanama riskini artırabilirler (bkz. Bölüm 4.6 ve 4.8).

Oral antikoagülanlar, trombosit fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaçlar veya kanama riskini artırabilecek diğer ilaçlarla (örneğin; klozapin, fenotiyazinler gibi atipik antipsikotikler, TCA'ların birçoğu , asetilsalisilik asit, NSAİİ'ler, COX-2 inhibitörleri) birlikte bir SSRİ kullanan hastalarda, kanama bozukluğu veya kanama durumları hikayesi bulunan ve dolayısıyla kanama eğilimi olabilecek hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Tamoksifen:

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

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, duyusal rahatsızlıklar (parestezi ve elektrik şoku duygusu ve kulak çınlaması dahil), uyku bozuklukları (yoğun rüyalar dahil), ajitasyon veya anksiyete, bulantı, titreme, konfüzyon, terleme, baş ağrısı, diyare, palpitasyonlar, 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 yanlışlıkla bir dozu kaçıran hastalarda da böyle semptomlar bildirilmiştir. Genellikle bu semptomlar 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).

Cinsel disfonksiyon:
Seçici serotonin gerialım inhibitörleri (SSRİ) cinsel işlev bozukluğu semptomlarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). SSRİ tedavisinin sonlandırılmasına karşın semptomların devam ettiği uzun süreli cinsel işlev bozuklukları da bildirilmiştir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Serotonerjik ilaçlar:
Diğer SSRİ'lerde olduğu gibi, serotonerjik ilaçlarla birlikte uygulanması 5-hidroksitriptamine (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, linezolid, metiltiyoniniyum klorürü (metilen mavisi), SSRİ'ler, lityum, petidin, buprenorfin ve St. John's Wort bitkisi -*Hypericum perforatum* preparatları gibi) paroksetin ile kombine edilirse, serotonerjik sendroma neden olabilir. Bu nedenle dikkatli olunması tavsiye edilmeli ve daha yakın bir klinik gözlem yapılmalıdır. Genel anestezi veya kronik ağrı tedavisinde kullanılan fentanil için de dikkatli olunması önerilmektedir.

Paroksetin ve MAO inhibitörlerinin (seçici olmayan geri dönüşlü MAO inhibitörü bir antibiyotik olan linezolidi ve metiltiyoninyum klorürü (metilen mavisi) de kapsayan) eş zamanlı 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 açıklanabilir. Pimozidin dar terapötik indeksinden ötürü ve QT aralığını uzattığı bilindiğinden, paroksetin ile pimozidin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

QT aralığını uzatan ilaçlar
QTc aralığını uzatan diğer ilaçlarla (örneğin bazı antipsikotikler) birlikte kullanıldığında QTc uzaması ve/veya ventriküler aritmiler (örn. Torsades de pointes) riski artabilir (bkz. Bölüm 4.4). Tiyoridazin ve paroksetinin birlikte kullanımı kontrendikedir çünkü hepatik enzim CYP450 2D6'yı inhibe eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, paroksetin tioridazin plazma düzeylerini yükselterek QT aralığını uzatabilir (bkz. Bölüm 4.3).

İlaç metabolize eden enzimler:
PAXERA®'nın metabolizması ve farmakokinetiği ilaç metabolize eden enzimleri indükleyen veya inhibe eden ilaçlardan etkilenebilir.

PAXERA® 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 (örneğin; karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, fenitoin) veya fosamprenavir/ritonavir ile beraber verilirken PAXERA® için herhangi bir başlangıç dozu ayarlamasına gerek yoktur. Sonradan yapılacak herhangi bir doz ayarlaması (ya enzim indükleyiciye başlanmasından sonra ya da bırakılmasının ardından) klinik etki (tolerabilite ve etkililik) ile yönlendirilmelidir.

Nöromüsküler Blokörler:
SSRİ'ler, plazma kolinesteraz aktivitesini azaltıp, mivakuryum ve suksametonyumun nöromüsküler bloke edici etkisinin uzamasına yol açabilir.

Fosamprenavir/ritonavir:
Sağlıklı gönüllülerde 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. Eş zamanlı 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 paroksetin ile birlikte kullanımının, farmakokinetik/farmakodinamik profilde herhangi bir etki yapmadığı görülmüştür.

Paroksetinin CYP2D6 inhibitör potensi:
Diğer SSRİ'leri de 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 (örneğin; klomipramin, nortriptilin, ve desipramin), fenotiyazin grubu nöroleptikler (örneğin; perfenazin ve tiyoridazin) (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.5'teki "QT Aralığını Uzatan İlaçlar" paragrafı), risperidon, atomoksetin, bazı Tip1c grubu antiaritmikler (örneğin; propafenon ve flekainid) ve metoprololü içerir. 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 SSRİ antidepresanlarıyla birlikte kullanıldığında tamoksifen etkililiğinin azaldığı raporlanmıştır. Azalan tamoksifen etkisi gözardı edilemeyeceğinden, güçlü CYP2D6 inhibitörleri (paroksetin dahil) ile birlikte kullanımından mümkün olan tüm durumlarda kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Alkol:
Diğer psikotropik ilaçlarda olduğu gibi, hastalar paroksetin alırken alkolden uzak durmaları konusunda uyarılmalıdır.

Oral antikoagülanlar:
Paroksetin ve oral antikoagülanlar arasında farmakodinamik bir etkileşim ortaya çıkabilir. Paroksetin ve oral antikoagülanların eş zamanlı kullanımı antikoagülan aktivite ve hemorajik risk artışına yol açabilir. Bu nedenle, paroksetin oral antikoagülanlarla 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 eş zamanlı kullanımı hemorajik risk artışına yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

SSRİ kullanırken eş zamanlı olarak oral antikoagülan (trombosit fonksiyonlarını etkilediği ya da kanama riski artışı ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlar (örneğin; klozapin gibi atipik antipsikotikler, fenotiazin, çoğu trisiklik antidepresanlar (TSA), asetilsalisilik asit, NSAİİ, COX-2 inhibitörleri) kullanan ya da kanama bozukluğu öyküsü veya kanamaya neden olabilecek durumları olan hastalarda 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 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)
Paroksetinin 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 olan veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda alternatif tedavi seçeneğini değerlendirmeli ve sadece potansiyel faydası olası riskten fazla ise paroksetin tedavisini vermelidir.

Paroksetinin, gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

PAXERA® 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 (örneğin; 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.
PAXERA® gebelikte sadece kesin endikasyon varsa kullanılmalıdır. İlacı reçete edecek hekimler, gebe kadınlar veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda alternatif tedavi seçeneğini değerlendirmelidir. Gebelik sırasında ilacın aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Gözlemsel veriler, doğumdan önceki ay içinde SSRİ/SNRİ maruziyetini takiben doğum sonu kanama riskinin arttığını (2 kattan daha az) göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Özellikle üçüncü trimesterde olmak üzere gebeliğin ileri evrelerinde maternal paroksetin kullanımının devam etmesi durumunda yenidoğanlar incelenmelidir.

Gebeliğin geç dönemlerinde maternal paroksetin kullanımı ile yenidoğanda şu semptomlar ortaya çıkabilir: 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. Bu semptomlar serotonerjik etkilerden veya yoksunluk semptomlarından kaynaklanıyor olabilir. Olguların çoğunda komplikasyonlar doğumdan hemen sonra veya doğumu takip eden 24 saat içinde ortaya çıkmıştır.

Epidemiyolojik çalışmalar, gebelik sırasında özellikle gebeliğin son dönemlerinde SSRİ'lerin (paroksetin dahil) kullanımının, yenidoğanların dirençli pulmoner hipertansiyon riskindeki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Gebeliğin geç dönemlerinde SSRİ'leri kullanan kadın hastaların bebeklerinde görülen risk oranı her 1000 gebelikte yaklaşık 5 olmuşken, bu oran genel popülasyonda her 1000 gebelikte 1-2 olarak gözlemlenmiştir.

Laktasyon dönemi
Paroksetinin az bir miktarı anne sütü ile atılmaktadır. Yayımlanmış çalışmalarda emzirilen bebeklerin serum konsantrasyonlarında paroksetin tayin edilebilir düzeyin altında (<2ng/ml) veya çok düşüktür (<4ng/ml) ve bu bebeklerde ilaç etkisi gözlenmemiştir. Yine de, PAXERA®'nın anneye sağlaması beklenen yararları, bebeğe olan potansiyel riskinden fazla değilse, emzirme döneminde PAXERA® 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, bazı SSRİ grubu ilaçlar (paroksetin dahil) ile insan vaka raporları sperm kalitesinin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir. İnsan fertilitesi üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Klinik deneyimler paroksetin ile tedavinin bilişsel ve psikomotor fonksiyon bozukluğu ile

ilişkili olmadığını göstermiştir. Buna karşın, 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. Advers etkiler organ sistem sınıflarına ve sıklıklarına göre aşağıda listelenmiştir.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Çoğunlukla deri ve mukoz membranlarda anormal kanama (ekimoz ve jinekolojik kanamalar dahil), lökopeni
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 bazen uygun olmayan antidiüretik hormon salınım sendromuna bağlıdır.

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Uyuklama hali, uykusuzluk, ajitasyon, anormal rüyalar (kabus dahil)
Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyonlar
Seyrek: Manik reaksiyonlar, anksiyete, depersonalizasyon, panik atak, akatizi (bkz. Bölüm 4.4)
Bilinmiyor: İntihar düşüncesi, intihar davranışı, saldırganlık, bruksizm

Paroksetin tedavisi sırasında ya da tedavi kesildikten hemen sonra intihar düşüncesi ve intihar davranışı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Saldırganlık vakaları 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-fasiyal distoniyi 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 hastalıkları

Yaygın olmayan:	Sinüs taşikardisi
Seyrek:	Bradikardi

Vasküler hastalıkları

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 hastalıkları

Çok yaygın:	Bulantı
Yaygın:	Konstipasyon, diyare, kusma, ağız kuruluğu
Çok seyrek:	Gastrointestinal kanama
Bilinmiyor:	Mikroskopik kolit

Hepato-biliyer hastalıkları

Seyrek:	Karaciğer enzimlerinde artış
Çok seyrek:	Hepatik olaylar (örneğin; 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 (örneğin; bazen sarılık ve/veya karaciğer yetmezliği ile ilişkili olan hepatit) bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyon test sonuçlarında uzun süreli bir yükselme durumunda paroksetin 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, SSRİ ve TSA kullananlarda kemik kırığı riskinde artış göstermiştir. Bu duruma neden olan mekanizma 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
Bilinmiyor: Doğum sonrası kanama

SSRİ/SNRİ terapötik sınıfı için doğum sonrası kanama bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Güçsüzlük, vücut ağırlığında artış
Çok seyrek: Periferik ödem

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

Pek çok psikoaktif ilaçta olduğu gibi, paroksetin tedavisinin kesilmesi, (özellikle ani kesilmesi); sersemlik hali, duyusal rahatsızlıklar (parestezi ve elektrik çarpması hissi ve kulak çınlaması dahil), uyku bozuklukları (kabuslar içeren), ajitasyon veya anksiyete, bulantı, baş ağrısı, titreme, konfüzyon, diyare, terleme, duygusal dengesizlik, görme bozuklukları, palpitasyon 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, PAXERA® tedavisine daha fazla devam etmek gerekmediğinde, doz kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda yapılan klinik çalışmalar ile ilgili ayrıntılı bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

Aşağıdaki advers olaylar gözlenmiştir:
İntihar ile ilişkili davranışlarda artış (intihar girişimleri ve intihar düşünceleri dahil), kendine zarar verme davranışları ve artan saldırganlık. İntihar düşünceleri ve intihar girişimleri esas olarak Majör Depresif Bozukluk bulunan adolesanlarla yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Saldırganlık artışı daha çok obsesif kompülsif bozukluk bulunan çocuklarda ve özellikle 12 yaş altındaki çocuklarda görülmüştür.

Görülen ilave olaylar şunlardır: iştah azalması, titreme, terleme, hiperkinezi, ajitasyon, duygusal değişkenlik (ağlama ve duygu durum dalgalanmaları dahil), başta cilt ve mukoz membranlarda olmak üzere kanama ile ilişkili advers olaylar.

Paroksetinin bırakılması/azaltılması sonrasında görülen olaylar şunlardır: duygusal değişkenlik (ağlama, duygu durum dalgalanmaları, kendine zarar verme, intihar düşünceleri ve intihar girişimleri dahil), sinirlilik, baş dönmesi, bulantı ve karın ağrısı (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik klinik araştırmalar hakkında daha fazla bilgi için Bölüm 5.1'e 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

Semptomlar ve bulgular:
Paroksetinin geniş bir güvenlilik aralığı olduğu mevcut verilerle kanıtlanmıştır.
Paroksetin aşırı dozda alındığında görülen semptomlar, Bölüm 4.8'de bildirilen semptomlara ilaveten; ateş, istemsiz kas kontraksiyonlarıdır. 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, alkol ile birlikte veya alkol olmadan diğer psikotropik ilaçlarla beraber alındığında meydana gelmiştir.

Tedavi:
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 tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antidepresanlar, 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 ve Obsesif Kompülsif Bozukluk (OKB), Sosyal Anksiyete Bozukluğu/Sosyal Fobi, Genel Anksiyete Bozukluğu, Travma Sonrası Stres Bozukluğu 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 ve hayvan deneyleri sadece zayıf antikolinerjik özelliklerine işaret eder.

Bu selektif etkiye göre *in vitro* çalışmalar, trisiklik antidepresanlardan farklı olarak paroksetinin $alfa_1$, $alfa_2$, beta-adrenoseptör, dopamin (D_2), 5-HT_1 benzeri, 5-HT_2 ve histamin (H_1) reseptörlerine afinitesinin az olduğunu göstermiştir. Bu *in vitro* çalışmalarda post-sinaptik reseptörlerde etkileşme olmaması, *in vivo* çalışmalarda MSS depresan ve hipotansif özelliklerinin olmaması ile de desteklenmiştir.

Farmakodinamik etkiler:
Paroksetin psikomotor fonksiyonları bozmaz; etanolün depresan etkisini artırmaz. Paroksetin, önceden monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleri veya triptofan verilen hayvanlara uygulandığında diğer seçici 5-HT geri alım inhibitörleri gibi aşırı 5-HT reseptör stimulasyonuna bağlı semptomlara neden olur.

Paroksetinin, 5-HT geri alımını inhibe etmek için gerekli dozların üzerindeki dozlarda santral sinir sisteminde zayıf aktivasyon gösterdiği, davranışsal çalışmalarda ve EEG çalışmalarında görülmüştür. Aktivasyon özellikleri "amfetamin benzeri" özellikte değildir.

Hayvan çalışmaları, paroksetinin kardiyovasküler sistemde iyi tolere edildiğini göstermiştir.
Paroksetin sağlıklı kişilere uygulandığında kan basıncı, kalp hızı ve EKG'de klinik olarak belirgin değişiklikler göstermemiştir.

Çalışmalar, noradrenalin geri alımını inhibe eden diğer antidepresanlardan farklı olarak paroksetinin, guanetidinin antihipertansif etkisini daha düşük oranda inhibe ettiğini göstermektedir.

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 düzelme yaşaması 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, paroksetin için bu girişimlerin büyük çoğunluğu (8/11) daha genç yetişkinlerde gerçekleşmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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 dahil), 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 ila 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 klirensi azalır. Bunun sonucu olarak paroksetin plazma konsantrasyonlarında orantısız artış gerçekleşir.

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

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

Eliminasyon:
İdrarla dozun % 2'sinden azı değişmeden, % 64'ü metabolitleri şeklinde atılır. 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 dolaşımda kararlı durum seviyelerine ulaşılır ve uzun süreli tedavi sırasında farmakokinetikte değişme görülmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler:
Yaşlılar ve Böbrek/Karaciğer Yetmezliği:
Şiddetli böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan yaşlı hastalarda plazma konsantrasyonlarında artış olur, fakat plazma konsantrasyonlarının aralığı sağlıklı erişkin bireylerle örtüşür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Rhesus maymunlarında ve albino sıçanlarda toksikoloji çalışmaları yapılmıştır. Her ikisinde de metabolik yol insanlardaki ile aynıdır. Trisiklik antidepresanlar dahil lipofilik aminlerden beklendiği gibi, sıçanlarda fosfolipidoz gelişmiştir.
Önerilen klinik dozların 6 katı fazlası ile 1 yıla kadar yapılan çalışmalarda primatlarda fosfolipidoz gözlenmemiştir.

Karsinogenez:
Fare ve sıçanlarda yapılan 2 yıllık çalışmalarda paroksetin tümörojenik etki göstermemiştir.

Genotoksisite:
In vitro ve *in vivo* testlerde genotoksisite gözlenmemiştir.

Sıçanlardaki üreme toksisitesi çalışmaları; paroksetinin erkek ve dişi fertilitesini, fertilite 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
Laktoz (inek sütü kaynaklı)
Emcompress (dikalsiyum fosfat)
H.P.M.C.2910
Kroskarmelloz sodyum
Prejelatinize nişasta
Primojel (Sodyum nişasta glikolat)
Magnezyum stearat
Film kaplama içeriği;
Polietilen glikol(makrogol)
Titanyum dioksit,
Hidroksipropil metil selüloz
FD&C mavi no:2
Kinolin sarısı alüminyum lake

6.2 Geçimsizlikler
Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü
36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

Paxera® 'yı çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
PVDC/PE/PVC blisterler içinde 14, 28 ve 56 film tablet, kutuda

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Ali Raif İlaç San. A.Ş.
Kağıthane/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
208/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 05.09.2006
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ