



DADUHU

(Paroxetin 20 mg)

"Để xa tâm tay trẻ em"

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Paroxetin 20 mg (dưới dạng paroxetin hydrochlorid hemihydrat)

Thành phần tá dược: Dicalci phosphat khan, PVP K30, natri starch glycolat, magnesi stearat, HPMC 615, PEG 6000, titan dioxyd, bột talc.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén hình tròn, màu trắng, hai mặt nhẵn, thành và cạnh viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định điều trị:

- Bệnh trầm cảm
- Rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD)
- Rối loạn hoảng sợ
- Ám ảnh sợ xã hội (rối loạn lo âu xã hội)
- Rối loạn lo âu toàn thể
- Rối loạn sau sang chấn tâm lý

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Dùng đường uống.

Liều khuyến cáo của paroxetin là 1 lần/ngày vào buổi sáng cùng với thức ăn.

Nên nuốt cả viên, không nhai hoặc nghiền nát.

Liều dùng

Bệnh trầm cảm

Liều khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ngày. Nhìn chung, sự cải thiện ở bệnh nhân bắt đầu sau một tuần điều trị và trở nên rõ ràng hơn từ tuần điều trị thứ hai.

Như các thuốc chống trầm cảm khác, nên xem xét và điều chỉnh liều nếu cần thiết trong vòng 3 đến 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị và được đánh giá lâm sàng. Ở một số bệnh nhân không đáp ứng đủ với liều dùng 20 mg/ngày, có thể tăng liều dần theo từng bước 10 mg lên đến liều tối đa 50 mg/ngày tùy theo đáp ứng của bệnh nhân.

Rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD)

Liều khuyến cáo là 40 mg x 1 lần/ngày. Bệnh nhân nên bắt đầu với liều 20 mg/ngày và liều có thể tăng dần theo từng bước 10 mg đến liều khuyến cáo. Nếu sau một số tuần dùng liều khuyến cáo không đủ đáp ứng, một số bệnh nhân có thể cải thiện bệnh khi tăng liều dần dần lên đến tối đa 60 mg/ngày.

Bệnh nhân OCD nên được điều trị trong một thời gian đủ để đảm bảo rằng không còn các triệu chứng. Khoảng thời gian này có thể là vài tháng hoặc thậm chí lâu hơn.

Rối loạn hoảng sợ

Liều khuyến cáo là 40 mg x 1 lần/ngày. Bệnh nhân nên bắt đầu với liều 10 mg/ngày và liều tăng dần theo từng bước 10 mg tùy theo đáp ứng của bệnh nhân cho đến liều khuyến cáo. Nếu sau một số tuần dùng liều khuyến cáo không đủ đáp ứng, một số bệnh nhân có thể cải thiện bệnh khi tăng liều dần dần lên đến tối đa 60 mg/ngày.

Ảnh hưởng xã hội (rối loạn lo âu xã hội)

Liều khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ngày. Nếu sau một số tuần dùng liều khuyến cáo không đủ đáp ứng, một số bệnh nhân có thể cải thiện bệnh khi tăng liều dần dần lên đến tối đa 50 mg/ngày. Việc sử dụng lâu dài nên được đánh giá thường xuyên.

Rối loạn lo âu toàn thể

Liều khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ngày. Nếu sau một số tuần dùng liều khuyến cáo không đủ đáp ứng, một số bệnh nhân có thể cải thiện bệnh khi tăng liều dần dần lên đến tối đa 50 mg/ngày. Việc sử dụng lâu dài nên được đánh giá thường xuyên.

Rối loạn sau sang chấn tâm lý

Liều khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ngày. Nếu sau một số tuần dùng liều khuyến cáo không đủ đáp ứng, một số bệnh nhân có thể cải thiện bệnh khi tăng liều dần dần lên đến tối đa 50 mg/ngày. Việc sử dụng lâu dài nên được đánh giá thường xuyên.

Các triệu chứng cai nghiêm khi ngừng sử dụng paroxetin

Nên tránh ngừng đột ngột. Chế độ dùng giảm dần được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm việc giảm liều hàng ngày 10 mg cách nhau hàng tuần. Nếu các triệu chứng không thể dung nạp xảy ra sau khi giảm liều hoặc khi ngừng điều trị, thì có thể xem xét tiếp tục lại liều đã kê trước đó. Sau đó, bác sĩ có thể tiếp tục giảm liều, nhưng với tốc độ từ từ hơn.

Đối tượng đặc biệt

Người già

Tăng nồng độ paroxetin huyết tương. Liều dùng nên bắt đầu từ liều khởi đầu của người lớn. Tăng liều có thể hữu ích ở một số bệnh nhân, nhưng liều tối đa không được vượt quá 40 mg x 1 lần/ngày.

Trẻ em và thanh thiếu niên (7 – 17 tuổi)

Các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng cho thấy paroxetin có liên quan đến việc tăng nguy cơ hành vi tự sát và kích động. Ngoài ra, trong những thử nghiệm này, hiệu quả điều trị chưa được chứng minh đầy đủ. Do đó, không nên sử dụng paroxetin để điều trị cho trẻ em và thanh thiếu niên.

Trẻ em dưới 7 tuổi

Việc sử dụng paroxetin chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 7 tuổi. Không nên sử dụng paroxetin, chừng nào độ an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập ở nhóm tuổi này.

Bệnh nhân suy thận/gan

Nồng độ paroxetin trong huyết tương tăng xảy ra ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút) hoặc ở người suy gan. Do đó, nên hạn chế liều ở phần cuối của khoảng liều lượng thấp hơn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với paroxetin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Paroxetin được chống chỉ định kết hợp với các chất ức chế monoamin oxidase (MAOIs). Trong những trường hợp ngoại lệ, linezolid (là chất ức chế MAO không chọn lọc, thuận nghịch) có thể kết hợp với paroxetin với điều kiện là theo dõi chặt chẽ các triệu chứng của hội chứng serotonin và theo dõi huyết áp.
- Điều trị với paroxetin có thể bắt đầu:
 - 2 tuần sau khi ngừng các chất ức chế MAO không thuận nghịch.

- Ít nhất 24 giờ sau khi ngừng các chất ức chế MAO thuận nghịch (như moclobemid, linezolid, methylthioninium chlorid)

Sau ít nhất một tuần từ khi ngừng paroxetin đến khi bắt đầu điều trị bằng bất kỳ chất ức chế MAO nào.

- Không nên dùng paroxetin kết hợp với thioridazin, vì cũng như các thuốc khác ức chế men gan CYP450 2D6, paroxetin có thể làm tăng nồng độ thioridazin trong huyết tương. Sử dụng thioridazin đơn độc có thể dẫn đến kéo dài khoảng QTc với rối loạn nhịp thất nghiêm trọng như xoắn đỉnh và đột tử.

- Không nên dùng paroxetin kết hợp với pimozid.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi

Paroxetin không nên được sử dụng trong điều trị ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Các hành vi liên quan đến tự tử (cố gắng tự sát và suy nghĩ tự tử), và kích động (chủ yếu là gây hấn, hành vi chống đối và tức giận) được quan sát thấy thường xuyên hơn trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm so với những người được điều trị bằng giả dược. Tuy nhiên, nếu dựa trên nhu cầu lâm sàng, quyết định điều trị sẽ được đưa ra; bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về sự xuất hiện của các triệu chứng tự tử. Ngoài ra, thiếu dữ liệu an toàn dài hạn ở trẻ em và thanh thiếu niên liên quan đến tăng trưởng, trưởng thành và phát triển nhận thức và hành vi.

Chất ức chế monoamine oxidase (MAOIs)

Điều trị bằng paroxetin nên được bắt đầu thận trọng hai tuần sau khi chấm dứt điều trị với chất ức chế MAO không thuận nghịch hoặc 24 giờ sau khi chấm dứt điều trị với chất ức chế MAO thuận nghịch. Liều dùng paroxetin nên được tăng dần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu.

Tự tử / suy nghĩ tự sát hoặc tình trạng bệnh xấu đi

Trầm cảm có liên quan đến việc tăng nguy cơ suy nghĩ tự tử, tự làm hại bản thân và tự sát (các biến cố liên quan đến tự sát). Nguy cơ này vẫn tồn tại cho đến khi tình trạng bệnh thuyên giảm đáng kể. Vì sự cải thiện có thể không xảy ra trong vài tuần đầu điều trị trở lên, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ cho đến khi sự cải thiện đó xảy ra. Theo kinh nghiệm lâm sàng chung cho thấy nguy cơ tự tử có thể tăng lên trong giai đoạn đầu của quá trình hồi phục.

Các tình trạng tâm thần khác mà paroxetin được kê đơn cũng có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ các biến cố liên quan đến tự sát. Ngoài ra, những tình trạng này có thể đồng bệnh với rối loạn trầm cảm nặng. Do đó, cần tuân thủ các biện pháp phòng ngừa tương tự như khi điều trị bệnh nhân bị rối loạn trầm cảm nặng khi điều trị bệnh nhân mắc các rối loạn tâm thần khác.

Bệnh nhân có tiền sử các biến cố liên quan đến tự tử, hoặc những người có ý định tự tử ở mức độ đáng kể trước khi bắt đầu điều trị, được biết là có nguy cơ cao hơn về suy nghĩ tự tử hoặc tự sát, và cần được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược đối với thuốc chống trầm cảm ở bệnh nhân người lớn bị rối loạn tâm thần cho thấy nguy cơ tự sát bằng thuốc chống trầm cảm tăng lên so với giả dược ở bệnh nhân dưới 25 tuổi.

Cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân và đặc biệt là những bệnh nhân có nguy cơ cao cùng với điều trị bằng thuốc, đặc biệt là khi điều trị sớm và sau khi thay đổi liều. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) cần được cảnh báo về sự cần thiết phải theo dõi bất kỳ biểu hiện xấu đi nào trên lâm sàng, hành vi hoặc suy nghĩ tự sát và những thay đổi bất thường trong hành vi và tìm lời khuyên y tế ngay lập tức nếu có những triệu chứng này.

Chứng nằm ngời không yên/Tâm lý bồn chồn

Việc sử dụng paroxetin có liên quan đến sự phát triển của chứng nằm ngòì không yên, được đặc trưng bởi cảm giác bồn chồn bên trong và kích động tâm thần như không thể ngòì hoặc đứng yên. Điều này rất có thể xảy ra trong vài tuần đầu điều trị. Ở những bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng này, việc tăng liều có thể gây bất lợi.

Hội chứng serotonin /Hội chứng ác tính do thuốc an thần

Trong những trường hợp hiếm gặp, sự phát triển của hội chứng serotonin hoặc các biến cố giống như hội chứng ác tính do thuốc an thần có thể xảy ra khi điều trị paroxetin, đặc biệt khi dùng kết hợp với các thuốc serotonergic và /hoặc thuốc an thần kinh khác. Vì các hội chứng này có thể dẫn đến các tình trạng có thể đe dọa tính mạng, nên ngừng điều trị bằng paroxetin nếu các biến cố đó (đặc trưng bởi các nhóm triệu chứng như tăng thân nhiệt, cứng khớp, rung giật cơ và không ổn định tự chủ với các dấu hiệu sinh tồn dao động nhanh có thể xảy ra, thay đổi trạng thái tâm thần bao gồm lú lẫn, khó chịu, kích động cực độ tiến triển đến mê sảng và hôn mê) xảy ra và nên bắt đầu điều trị triệu chứng hỗ trợ. Paroxetin không nên được sử dụng kết hợp với tiền chất serotonin (chẳng hạn như L-tryptophan, oxitriptan) do nguy cơ hội chứng serotonergic.

Hung cảm

Như với các thuốc chống trầm cảm khác, nên sử dụng thận trọng paroxetin cho những bệnh nhân có tiền sử hung cảm. Nên ngừng sử dụng paroxetin ở bất kỳ bệnh nhân nào bước vào giai đoạn hung cảm.

Suy gan/ thận

Thận trọng được khuyến cáo ở những bệnh nhân suy thận nặng hoặc những người bị suy gan.

Bệnh tiểu đường

Ở bệnh nhân tiểu đường, điều trị bằng thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) có thể làm thay đổi việc kiểm soát đường huyết. Có thể cần điều chỉnh liều lượng insulin và/ hoặc thuốc uống hạ đường huyết. Ngoài ra, đã có những nghiên cứu cho thấy rằng sự gia tăng mức đường huyết có thể xảy ra khi dùng chung paroxetin và pravastatin.

Động kinh

Cũng như các thuốc chống trầm cảm khác, nên sử dụng thận trọng paroxetin cho bệnh nhân động kinh.

Co giật

Nhìn chung, tỷ lệ co giật dưới 0,1% ở những bệnh nhân được điều trị bằng paroxetin. Thuốc nên được ngừng sử dụng ở bất kỳ bệnh nhân nào lên cơn co giật.

Liệu pháp sốc điện (ECT)

Có rất ít kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng đồng thời paroxetin với ECT.

Bệnh tăng nhãn áp

Cũng như các thuốc SSRI khác, paroxetin có thể gây giãn đồng tử và cần được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân bị bệnh tăng nhãn áp góc hẹp hoặc tiền sử bệnh tăng nhãn áp.

Tình trạng tim mạch

Các biện pháp phòng ngừa thông thường nên được tuân thủ ở những bệnh nhân có bệnh lý về tim.

Hạ natri máu

Tình trạng hạ natri máu đã được báo cáo hiếm khi xảy ra, chủ yếu ở người cao tuổi. Cũng nên thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ hạ natri máu, ví dụ do dùng thuốc đồng thời và xơ gan. Tình trạng hạ natri máu thường đảo ngược khi ngừng paroxetin.

Xuất huyết

Đã có báo cáo về các bất thường chảy máu trên da như vết bầm tím và ban xuất huyết với các SSRI. Các biểu hiện xuất huyết khác như xuất huyết đường tiêu hóa đã được báo cáo. Bệnh nhân cao tuổi có thể có nguy cơ cao hơn.



Thận trọng ở những bệnh nhân dùng các thuốc SSRI đồng thời với thuốc chống đông máu đường uống, các thuốc được biết là ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nguy cơ chảy máu (ví dụ như thuốc chống loạn thần không điển hình như clozapin, phenothiazin, hầu hết các TCA, acid acetylsalicylic, NSAIDs, chất ức chế COX-2) cũng như ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn chảy máu hoặc các tình trạng có thể dẫn đến chảy máu.

Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI)/thuốc ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrin (SNRI) có thể làm tăng nguy cơ băng huyết sau sinh.

Rối loạn chức năng tình dục

Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI)/thuốc ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrin (SNRI) có thể gây ra các triệu chứng rối loạn chức năng tình dục. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng tình dục kéo dài trong đó các triệu chứng vẫn tiếp tục mặc dù đã ngừng SSRI / SNRI.

Tương tác với tamoxifen

Paroxetine, một chất ức chế mạnh CYP2D6, có thể dẫn đến giảm nồng độ endoxifen, một trong những chất chuyển hóa có hoạt tính quan trọng nhất của tamoxifen. Do đó, nên tránh dùng paroxetine bất cứ khi nào có thể trong khi điều trị bằng tamoxifen.

Các triệu chứng cai thuốc được thấy khi ngừng điều trị bằng paroxetine

Các triệu chứng cai thuốc khi ngừng điều trị là phổ biến, đặc biệt nếu ngừng thuốc đột ngột. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng không mong muốn khi ngừng điều trị xảy ra ở 30% bệnh nhân được điều trị bằng paroxetine so với 20% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Nguy cơ xuất hiện các triệu chứng cai nghiện có thể phụ thuộc vào một số yếu tố bao gồm thời gian, liều điều trị và tốc độ giảm liều.

Chóng mặt, rối loạn cảm giác (bao gồm loạn cảm, cảm giác sốc điện và ù tai), rối loạn giấc ngủ (bao gồm cả những giấc mơ dữ dội), kích động hoặc lo lắng, buồn nôn, run, lú lẫn, đổ mồ hôi, nhức đầu, tiêu chảy, đánh trống ngực, không ổn định về cảm xúc, khó chịu và rối loạn thị giác được báo cáo sau khi ngừng paroxetine. Nói chung, các triệu chứng này nhẹ đến trung bình, tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, các triệu chứng có thể nặng. Chúng thường xảy ra trong vài ngày đầu tiên sau khi ngừng điều trị, nhưng đã có các báo cáo với tần suất rất hiếm gặp về các triệu chứng như vậy ở những bệnh nhân vô tình bỏ lỡ một liều thuốc. Các triệu chứng này thường hết trong vòng 2 tuần, mặc dù ở một số người, chúng có thể kéo dài (2-3 tháng hoặc hơn). Do đó, khuyến cáo nên giảm liều paroxetine dần dần khi ngừng điều trị trong khoảng thời gian vài tuần hoặc vài tháng, tùy theo nhu cầu của bệnh nhân.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Một số nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh, đặc biệt là tim mạch (ví dụ dị tật vách liên thất và tâm nhĩ) liên quan đến việc sử dụng paroxetine trong ba tháng đầu. Cơ chế chưa được biết rõ. Dữ liệu cho thấy nguy cơ trẻ sơ sinh bị khuyết tật tim mạch sau khi mẹ tiếp xúc với paroxetine là ít hơn 2/100 so với tỷ lệ dự kiến đối với những dị tật như vậy là khoảng 1/100 trong quần thể chung.

Chỉ nên dùng paroxetine trong thai kỳ khi có chỉ định nghiêm ngặt. Bác sĩ kê đơn cần cân nhắc lựa chọn các phương pháp điều trị thay thế ở phụ nữ đang mang thai hoặc dự định có thai.

Nên tránh ngừng thuốc đột ngột trong thời kỳ mang thai.

Trẻ sơ sinh nên được theo dõi nếu việc sử dụng paroxetine của người mẹ tiếp tục trong giai đoạn sau của thai kỳ, đặc biệt là 3 tháng cuối thai kỳ.

Các triệu chứng sau có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh sau khi mẹ sử dụng paroxetine trong giai đoạn sau của thai kỳ: suy hô hấp, tím tái, ngừng thở, co giật, nhiệt độ không ổn định, khó bú, nôn mửa, hạ



đường huyết, tăng trương lực cơ, giảm trương lực cơ, tăng phản xạ, run, bồn chồn, khó chịu, hôn mê, quấy khóc liên tục, buồn ngủ và khó ngủ. Những triệu chứng này có thể là do tác dụng của hệ serotonergic hoặc do các triệu chứng cai nghiện. Trong phần lớn các trường hợp, các biến chứng bắt đầu ngay lập tức hoặc sớm (<24 giờ) sau khi sinh.

Dữ liệu dịch tễ học đã gợi ý rằng việc sử dụng các thuốc SSRI trong thai kỳ, đặc biệt là trong giai đoạn cuối thai kỳ, có thể làm tăng nguy cơ tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh (PPHN). Nguy cơ quan sát được là khoảng 5 trường hợp trên 1000 lần mang thai. Trong quần thể nói chung, có 1 đến 2 trường hợp PPHN trên 1000 lần mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính đối với sinh sản, nhưng không chỉ ra các tác hại trực tiếp đối với mang thai, sự phát triển của phôi / bào thai, sinh con hoặc sự phát triển sau khi sinh.

Dữ liệu quan sát cho thấy nguy cơ băng huyết sau sinh tăng (dưới 2 lần) sau khi tiếp xúc với SSRI / SNRI trong tháng trước khi sinh.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Một lượng nhỏ paroxetin được bài tiết vào sữa mẹ. Trong các nghiên cứu đã công bố, nồng độ trong huyết thanh ở trẻ bú mẹ là không thể phát hiện được (< 2 ng/ml) hoặc rất thấp (< 4 ng/ml) và không có dấu hiệu về tác dụng của thuốc ở những trẻ này. Vì không có tác dụng nào được dự đoán trước nên có thể cân nhắc việc cho con bú.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Paroxetin không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy điều trị bằng paroxetin không liên quan đến suy giảm chức năng nhận thức hoặc tâm thần vận động. Tuy nhiên, như với tất cả các thuốc điều trị thần kinh khác, bệnh nhân nên thận trọng khi lái xe ô tô và vận hành máy móc.

Mặc dù paroxetin không làm tăng suy giảm khả năng vận động và tâm thần do rượu gây ra, nhưng việc sử dụng đồng thời paroxetin và rượu không được khuyến cáo.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Thuốc serotonergic

Cũng như các SSRI khác, việc sử dụng đồng thời với các thuốc serotonergic có thể dẫn đến các tác dụng liên quan đến 5-HT (hội chứng serotonin).

Cần thận trọng và cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ hơn khi dùng thuốc serotonergic (như L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, methylthioninium chlorid (xanh methylen), SSRIs, lithium, pethidin và St. John's Wort - *Hypericum perforatum*) kết hợp với paroxetin. Cũng nên thận trọng với fentanyl được sử dụng trong gây mê toàn thân hoặc trong điều trị đau mạn tính. Chống chỉ định sử dụng đồng thời paroxetin và MAOIs vì nguy cơ hội chứng serotonin.

Pravastatin

Một tương tác giữa paroxetin và pravastatin đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu gợi ý rằng việc sử dụng đồng thời paroxetin và pravastatin có thể dẫn đến tăng mức đường huyết. Bệnh nhân đái tháo đường dùng cả paroxetin và pravastatin có thể cần điều chỉnh liều lượng thuốc hạ đường huyết uống và/hoặc insulin.

Pimozid

Nồng độ pimozid tăng trung bình 2,5 lần đã được chứng minh trong một nghiên cứu về pimozid liều thấp duy nhất (2 mg) dùng đồng thời với 60 mg paroxetin. Điều này có thể được giải thích là do đặc tính ức chế CYP2D6 đã biết của paroxetin, do chỉ số điều trị hẹp của pimozid và khả năng kéo dài khoảng QT đã biết, nên chống chỉ định sử dụng đồng thời pimozid và paroxetin.

Các enzym chuyển hóa thuốc

Sự chuyển hóa và dược động học của paroxetin có thể bị ảnh hưởng do cảm ứng hoặc ức chế các enzym chuyển hóa thuốc.

Khi paroxetin được sử dụng đồng thời với một chất ức chế enzym chuyển hóa thuốc đã biết, nên cần nhắc sử dụng các liều paroxetin ở cuối khoảng thấp hơn. Không cần điều chỉnh liều ban đầu khi thuốc được sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc đã biết (ví dụ như carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, phenytoin) hoặc với fosamprenavir / ritonavir. Bất kỳ điều chỉnh liều lượng paroxetin nào (sau khi bắt đầu hoặc sau khi ngừng sử dụng chất cảm ứng enzym) phải được hướng dẫn theo tác dụng lâm sàng (khả năng dung nạp và hiệu quả).

Fosamprenavir/ritonavir

Dùng đồng thời fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg x 2 lần/ngày với paroxetin 20 mg x 1 lần/ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh trong 10 ngày làm giảm đáng kể nồng độ paroxetin trong huyết tương, khoảng 55%. Nồng độ fosamprenavir/ritonavir trong huyết tương khi dùng đồng thời paroxetin tương tự như giá trị tham khảo của các nghiên cứu khác, cho thấy paroxetin không có ảnh hưởng đáng kể đến chuyển hóa của fosamprenavir/ritonavir. Không có sẵn dữ liệu về ảnh hưởng của việc sử dụng đồng thời paroxetin và fosamprenavir/ritonavir kéo dài quá 10 ngày.

Procyclidin

Dùng paroxetin hàng ngày làm tăng đáng kể nồng độ procyclidin trong huyết tương. Nếu thấy tác dụng kháng cholinergic, nên giảm liều procyclidin.

Thuốc chống co giật

Carbamazepin, phenytoin, natri valproat. Dùng đồng thời dường như không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến dược động học/dộng lực học ở bệnh nhân động kinh.

Hoạt lực ức chế CYP2D6 của paroxetin

Cũng như các thuốc chống trầm cảm khác, bao gồm cả các SSRI khác, paroxetin ức chế enzym cytochrom P450 ở gan CYP2D6. Sự ức chế CYP2D6 có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc dùng cùng được chuyển hóa bởi enzym này. Bao gồm một số thuốc chống trầm cảm ba vòng (ví dụ như clomipramin, nortriptylin và desipramin), thuốc an thần kinh phenothiazin (ví dụ perphenazin và thioridazin), risperidon, atomoxetin, một số thuốc chống loạn nhịp loại 1c (ví dụ propafenon và flecainid) và metoprolol. Không khuyến cáo sử dụng paroxetin kết hợp với metoprolol khi dùng trong bệnh nhân suy tim, vì chỉ số điều trị hẹp của metoprolol trong chỉ định này.

Tương tác dược động học giữa các chất ức chế CYP2D6 và tamoxifen, cho thấy sự giảm 65-75% nồng độ trong huyết tương của một trong những dạng hoạt động mạnh hơn của tamoxifen, tức là endoxifen, đã được báo cáo trong y văn. Giảm hiệu quả của tamoxifen đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời một số thuốc chống trầm cảm SSRI trong một số nghiên cứu. Vì không thể loại trừ tác dụng giảm của tamoxifen, nên tránh dùng đồng thời với các chất ức chế CYP2D6 mạnh (bao gồm paroxetin) bất cứ khi nào có thể.

Rượu

Cũng như các thuốc hướng thần khác, bệnh nhân nên tránh sử dụng rượu trong khi dùng paroxetin.

Thuốc uống chống đông máu

Tương tác dược lực học giữa paroxetin và thuốc chống đông máu đường uống có thể xảy ra. Sử dụng đồng thời paroxetin và thuốc chống đông máu đường uống có thể dẫn đến tăng hoạt tính chống đông máu và nguy cơ xuất huyết. Do đó, nên sử dụng thận trọng paroxetin cho những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chống đông máu đường uống.

NSAID và acid acetylsalicylic, và các chất chống kết tập tiểu cầu khác

Tương tác dược lực học giữa paroxetin và NSAIDs / acid acetylsalicylic có thể xảy ra. Sử dụng đồng thời paroxetin và NSAID / acid acetylsalicylic có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết.

Thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng SSRI, đồng thời với thuốc chống đông máu, các thuốc được biết là có ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu hoặc tăng nguy cơ chảy máu (ví dụ như thuốc chống loạn thần không điển hình như clozapin, phenothiazin, hầu hết các TCA, acid acetylsalicylic, NSAID, chất ức chế COX-2) cũng như ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn chảy máu hoặc các tình trạng có thể dẫn đến chảy máu.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Phân loại phản ứng bất lợi theo tần suất như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10\,000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10\,000$), không rõ tần suất (không thể ước lượng từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn hệ bạch huyết và máu

Ít gặp: chảy máu bất thường, chủ yếu ở da và niêm mạc (phần lớn là bầm máu).

Rất hiếm gặp: giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch

Rất hiếm gặp: phản ứng dị ứng nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong (bao gồm phản ứng phản vệ và phù mạch).

Rối loạn nội tiết

Rất hiếm gặp: hội chứng tiết hormon chống lợi tiểu không thích hợp (SIADH).

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: giảm cảm giác thèm ăn, tăng mức cholesterol.

Hiếm gặp: hạ natri máu.

Hạ natri máu đã được báo cáo chủ yếu ở bệnh nhân cao tuổi và đôi khi do hội chứng tiết hormon chống lợi tiểu không thích hợp (SIADH).

Ít gặp: Kiểm soát đường huyết bị thay đổi đã được báo cáo ở bệnh nhân đái tháo đường.

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: buồn ngủ, mất ngủ, kích động, những giấc mơ bất thường (bao gồm cả ác mộng)

Ít gặp: lú lẫn, ảo giác.

Hiếm gặp: phản ứng hưng cảm, lo lắng, rối loạn giải thể nhân cách, cơn hoảng sợ, chứng loạn thần kinh.

Không rõ tần suất: Nghiền răng khi ngủ, ý định tự tử và hành vi tự sát*, hung hăng*.

*Các trường hợp có ý định tự tử và hành vi tự sát đã được báo cáo trong khi điều trị bằng paroxetin hoặc ngay sau khi ngừng điều trị.

*Các trường hợp gây hấn đã được quan sát trong giai đoạn hậu mại.

Những triệu chứng này cũng có thể là do bệnh lý có từ trước.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: suy giảm khả năng tập trung, chóng mặt, run, nhức đầu

Ít gặp: rối loạn ngoại tháp.

Hiếm gặp: co giật, hội chứng chân không yên (RLS)

Rất hiếm gặp: hội chứng serotonin (các triệu chứng có thể bao gồm kích động, lú lẫn, toát mồ hôi, ảo giác, tăng phản xạ, rung giật cơ, rùng mình, nhịp tim nhanh và run).

Các báo cáo về rối loạn ngoại tháp bao gồm loạn trương lực cơ mặt đã nhận được ở những bệnh nhân đôi khi bị rối loạn vận động cơ bản hoặc những người đang sử dụng các thuốc an thần kinh.

Rối loạn mắt

Thường gặp: mờ mắt.

Ít gặp: giãn đồng tử

Rất hiếm gặp: tăng nhãn áp cấp tính.

Rối loạn tai và mê cung

Không rõ tần suất: ù tai.

Rối loạn tim

Ít gặp: nhịp nhanh xoang.

Hiếm gặp: nhịp tim chậm.

Rối loạn mạch máu

Ít gặp: tăng hoặc giảm huyết áp thoáng qua, hạ huyết áp tư thế

Tăng hoặc giảm huyết áp thoáng qua đã được báo cáo sau khi điều trị bằng paroxetin, thường là do tăng huyết áp hoặc lo lắng từ trước.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: ngáp.

Rối loạn tiêu hóa

Rất thường gặp: buồn nôn.

Thường gặp: táo bón, tiêu chảy, nôn mửa, khô miệng

Rất hiếm gặp: xuất huyết tiêu hóa.

Chưa rõ tần suất: Viêm đại tràng vi thể

Rối loạn gan mật

Hiếm gặp: tăng men gan.

Rất hiếm gặp: các biến cố về gan (như viêm gan, đôi khi kết hợp với vàng da và / hoặc suy gan).

Tăng men gan đã được báo cáo. Các báo cáo hậu mại về các biến cố về gan (chẳng hạn như viêm gan, đôi khi kết hợp với vàng da và / hoặc suy gan) cũng rất hiếm khi nhận được. Việc ngừng sử dụng paroxetin nên được xem xét nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan tăng cao kéo dài.

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: đỏ mề hôi.

Ít gặp: phát ban da, ngứa.

Rất hiếm gặp: phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc), mày đay, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Hiếm gặp: đau khớp, đau cơ.

Các nghiên cứu dịch tễ học, chủ yếu được tiến hành ở những bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên, cho thấy nguy cơ gãy xương tăng lên ở những bệnh nhân dùng SSRI và TCA. Cơ chế dẫn đến nguy cơ này vẫn chưa được biết rõ.

Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp gặp: bí tiểu, tiểu không tự chủ

Hệ thống sinh sản và rối loạn vú

Rất thường gặp: rối loạn chức năng tình dục

Hiếm gặp: tăng prolactin máu / hội chứng đa tiết sữa

Rất hiếm gặp: cương đau dương vật kéo dài.

Chưa rõ tần suất: băng huyết sau sinh*

*Biến cố này đã được báo cáo cho nhóm điều trị của SSRIs / SNRIs.

Các rối loạn toàn thân

Thường gặp: cơ thể suy nhược, tăng cân.

Kết hôn gấp: phù ngoại vi.

Các triệu chứng cai thuốc được thấy khi ngừng điều trị bằng paroxetin

Thường gặp: chóng mặt, rối loạn cảm giác, rối loạn giấc ngủ, lo lắng, nhức đầu.

Ít gặp: kích động, buồn nôn, run, lú lẫn, đổ mồ hôi, cảm xúc không ổn định, rối loạn thị giác, đánh trống ngực, tiêu chảy, cầu kinh.

Ngừng paroxetin (đặc biệt khi đột ngột) thường dẫn đến các triệu chứng cai nghiện. Chóng mặt, rối loạn cảm giác (bao gồm cả cảm giác sốc điện gây mê và ù tai), rối loạn giấc ngủ (bao gồm cả những giấc mơ dữ dội), kích động hoặc lo lắng, buồn nôn, run, lú lẫn, đổ mồ hôi, nhức đầu, tiêu chảy, đánh trống ngực, không ổn định về cảm xúc, khó chịu và rối loạn thị giác đã được báo cáo. Nói chung những biến cố này nhẹ đến trung bình và tự giới hạn, tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, chúng có thể nặng và / hoặc kéo dài. Do đó, khuyến cáo rằng khi không còn cần điều trị bằng paroxetin nữa, nên ngừng dần dần bằng cách giảm liều.

Các sự kiện bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng dành cho trẻ em

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát thấy:

Gia tăng các hành vi liên quan đến tự tử (bao gồm các nỗ lực tự sát và ý nghĩ tự tử), các hành vi tự làm hại bản thân và gia tăng sự thù địch. Ý nghĩ tự tử và ý định tự sát chủ yếu được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng ở thanh thiếu niên mắc chứng rối loạn trầm cảm nặng. Sự thù địch gia tăng xảy ra đặc biệt ở trẻ em mắc chứng rối loạn ám ảnh cưỡng chế, và đặc biệt là ở trẻ em dưới 12 tuổi.

Các biến cố khác đã được thấy là: giảm cảm giác thèm ăn, run, đổ mồ hôi, tăng vận động, kích động, cảm xúc không ổn định (bao gồm khóc và thay đổi tâm trạng), các tác dụng không mong muốn liên quan đến chảy máu, chủ yếu là da và niêm mạc. Các biến cố sau khi ngừng/giảm liều paroxetin: cảm xúc không ổn định (bao gồm khóc, thay đổi tâm trạng, tự làm hại bản thân, suy nghĩ tự tử và cố gắng tự sát), lo lắng, chóng mặt, buồn nôn và đau bụng.

Hướng dẫn xử trí ADR:

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Có thể thấy rõ mức độ an toàn rộng từ thông tin quá liều sẵn có trên paroxetin. Kinh nghiệm về quá liều paroxetin cho thấy rằng, ngoài những triệu chứng được đề cập trong phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”, nôn mửa, giãn đồng tử, sốt, thay đổi huyết áp, nhức đầu, co cơ không tự chủ, kích động, lo lắng và nhịp tim nhanh đã được báo cáo. Bệnh nhân nhìn chung đã hồi phục mà không có di chứng nghiêm trọng ngay cả khi chỉ dùng liều lên đến 2000 mg. Các biến cố như hôn mê hoặc thay đổi điện tâm đồ đôi khi được báo cáo và rất hiếm khi dẫn đến tử vong, khi paroxetin được dùng cùng với các thuốc hướng thần khác, có hoặc không có rượu.

Cách xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu được biết đến.

Việc điều trị nên bao gồm các biện pháp chung được sử dụng để kiểm soát quá liều với bất kỳ loại thuốc chống trầm cảm nào. Có thể cân nhắc sử dụng 20-30 g than hoạt nếu có thể trong vòng vài giờ sau khi uống quá liều để giảm hấp thu paroxetin. Chăm sóc hỗ trợ với việc theo dõi thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn và quan sát cẩn thận được chỉ định. Quản lý bệnh nhân nên được chỉ định trên lâm sàng.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống trầm cảm - thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc

Mã ATC: N06A B05

Cơ chế tác dụng

Paroxetin là một chất ức chế mạnh và có chọn lọc sự hấp thu 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin); tác dụng và hiệu quả chống trầm cảm trong điều trị OCD, rối loạn lo âu xã hội / ám ảnh sợ xã hội, rối loạn lo âu toàn thể, rối loạn sau sang chấn tâm lý và rối loạn hoảng sợ được cho là có liên quan đến sự ức chế đặc hiệu của nó đối với sự hấp thu 5-HT trong tế bào thần kinh não. Paroxetin không liên quan về mặt hóa học với thuốc chống trầm cảm ba vòng, bốn vòng và các thuốc chống trầm cảm có sẵn khác.

Paroxetin có ái lực thấp với các thụ thể muscarinic cholinergic và các nghiên cứu trên động vật chỉ cho thấy đặc tính kháng cholinergic yếu.

Phù hợp với tác dụng chọn lọc này, các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng, trái ngược với thuốc chống trầm cảm ba vòng, paroxetin có ít ái lực với các thụ thể alpha 1, alpha 2 và beta-adrenoceptor, dopamin (D2), 5-HT₁ như, 5-HT₂ và thụ thể histamin (H₁). Sự thiếu tương tác này với các thụ thể sau synap *in vitro* được chứng minh bằng các nghiên cứu *in vivo*, cho thấy thiếu các đặc tính làm giảm và hạ huyết áp của thần kinh trung ương.

Tác dụng dược lực học

Paroxetin không làm suy giảm chức năng tâm thần vận động và không làm tăng tác dụng trầm cảm của ethanol.

Cũng như các chất ức chế hấp thu 5-HT có chọn lọc khác, paroxetin gây ra các triệu chứng kích thích thụ thể 5-HT quá mức khi dùng cho động vật trước đó đã được dùng chất ức chế monoamin oxidase (MAO) hoặc tryptophan.

Các nghiên cứu về hành vi và điện não đồ chỉ ra rằng paroxetin hoạt hóa yếu ở liều thường cao hơn liều cần thiết để ức chế sự hấp thu 5-HT. Các đặc tính hoạt hóa không phải là "giống amphetamin" trong tự nhiên. Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng paroxetin được hệ tim mạch dung nạp tốt. Paroxetin không tạo ra những thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng đối với huyết áp, nhịp tim và điện tâm đồ sau khi dùng cho người khỏe mạnh.

Các nghiên cứu chỉ ra rằng, trái ngược với thuốc chống trầm cảm ức chế sự hấp thu noradrenalin, paroxetin có xu hướng ức chế tác dụng hạ huyết áp của guanethidin giảm nhiều. Trong điều trị rối loạn trầm cảm, paroxetin có hiệu quả tương đương với thuốc chống trầm cảm tiêu chuẩn.

Cũng có một số bằng chứng cho thấy paroxetin có thể có giá trị điều trị ở những bệnh nhân không đáp ứng với liệu pháp tiêu chuẩn.

Dùng paroxetin vào buổi sáng không có bất kỳ ảnh hưởng bất lợi nào đến chất lượng hoặc thời gian của giấc ngủ. Hơn nữa, bệnh nhân có khả năng cải thiện giấc ngủ khi họ đáp ứng với liệu pháp paroxetin.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Paroxetin được hấp thu tốt sau khi uống và trải qua quá trình chuyển hóa lần đầu. Do chuyển hóa lần đầu, lượng paroxetin có sẵn trong hệ tuần hoàn ít hơn so với lượng được hấp thu qua đường tiêu hóa. Sự bão hòa một phần của tác dụng chuyển hóa lần đầu và giảm độ thanh thải trong huyết tương xảy ra khi gánh nặng cơ thể tăng lên khi dùng liều đơn cao hơn hoặc khi dùng nhiều liều. Điều này dẫn đến sự gia tăng không cân xứng về nồng độ paroxetin trong huyết tương và do đó các thông số dược động học không ổn định, dẫn đến động học không tuyến tính. Tuy nhiên, tính không tuyến tính nói chung là nhỏ và chỉ giới hạn ở những đối tượng đạt được nồng độ thuốc trong huyết tương ở liều thấp.

Trạng thái ổn định đạt được sau 7 đến 14 ngày sau khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc giải phóng ngay lập tức hoặc có kiểm soát và dược động học dường như không thay đổi khi điều trị lâu dài.

Phân bố

Paroxetin được phân bố rộng rãi vào các mô và các tính toán dược động học chỉ ra rằng chỉ 1% paroxetin trong cơ thể nằm trong huyết tương.

Khoảng 95% paroxetin hiện diện là liên kết với protein ở nồng độ điều trị.

Không có mối tương quan nào được tìm thấy giữa nồng độ paroxetin trong huyết tương và tác dụng lâm sàng (tác dụng không mong muốn và hiệu quả).

Chuyển hóa

Các chất chuyển hóa chính của paroxetin là các sản phẩm phân cực và liên hợp của quá trình oxy hóa và methyl hóa được loại bỏ dễ dàng.

Chuyển hóa không ảnh hưởng đến hoạt tính chọn lọc của paroxetin đối với sự hấp thu 5-HT của tế bào thần kinh.

Thải trừ

Bài tiết paroxetin dưới dạng không đổi qua nước tiểu là dưới 2% liều dùng, trong khi chất chuyển hóa khoảng 64% liều dùng. Khoảng 36% liều dùng được bài tiết qua phân, có thể qua mật, trong đó paroxetin dạng không đổi chiếm dưới 1% liều dùng. Do đó paroxetin được thải trừ gần như hoàn toàn qua quá trình chuyển hóa.

Sự bài tiết chất chuyển hóa là hai pha, ban đầu là kết quả của quá trình chuyển hóa lần đầu và sau đó được kiểm soát bằng cách loại bỏ toàn thân của paroxetin.

Thời gian bán thải có thể thay đổi nhưng nói chung là khoảng 1 ngày.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi và suy thận / gan

Nồng độ paroxetin trong huyết tương tăng xảy ra ở những người cao tuổi và những người bị suy thận nặng hoặc ở những người bị suy gan, nhưng khoảng nồng độ trong huyết tương trùng với những người trưởng thành khỏe mạnh.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

16. HẠN DÙNG CỦA THUỐC

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VITYT HẢI DƯƠNG

Địa điểm: Nhà máy HDpharma EU - Công ty CP Dược VITYT Hải Dương

Địa chỉ: Thửa đất số 307, cụm Công nghiệp Cẩm Thượng, Phường Cẩm Thượng, TP Hải Dương, tỉnh Hải Dương, Việt Nam