GlaxoSmithKline Artwork Information Panel	Item Number: 123736	Manufacturing Site: GSK-POL-Poznan-PLPZN
Market or Pack Owner: Gulf and Near East-GNE	Market Trade Name: Seroxat	Colour Standard Reference Number: N/A
Technical Reference No(s).: DRW_L_023_01_FD_T (do NOT include the technical reference doc[s] version no[s].)	Printing Process: N/A	Substrate: N/A
Colours: K — Total: 1	Varnishes — Total: 0	Special Finishes — Total: 0; RSC A/W Version: 3

AIP_Disclaimers_INDD - NOV_2013 Version 2

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies
All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION

To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:
FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 7 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 7).
Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing.
FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 7 or higher. **"Apply Overprint Preview"** or **"Simulate Overprinting"** must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

180 mm Measuring Bar

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

IMPORTANT
GSK Market is responsible for this product, its design and content.
Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.
RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.
GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:
Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

TEXT SIZE CONTAINED IN THIS ARTWORK
Body text size: 7.0pt
Leading: 7.3pt
Horizontal Scale: 100%
Smallest text size: 7.0pt
Microtext: No

Poznan – Additional Artwork Information Panel	
Leaflet / dimensions after folding	425x541 mm / 45x77 mm
Carton dimensions	N/A
Foil / Laminates width	N/A
Label dimensions	N/A
Tube dimensions	N/A
Replacement No.:	N/A
Point of sale code No.:	N/A

Pharma code Ref. No. 805 Pharma code Ref. No. 805

Seroxat™ 20 mg

Film-coated tablets
Paroxetine

NAME OF MEDICINAL PRODUCT
Seroxat 20 mg film-coated tablets.
QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
Each film-coated tablet contains 20 mg paroxetine (as paroxetine hydrochloride hemihydrate).
For the full list of excipients, see "List of excipients".
PHARMACEUTICAL FORM
White, film-coated, oval shaped biconvex tablets debossed with "20" on one side and a break bar on the other.
The 20 mg tablet can be divided into equal doses if required.
CLINICAL PARTICULARS
Therapeutic indications
Treatment of
- Major Depressive Episode
- Obsessive Compulsive Disorder
- Panic Disorder with and without agoraphobia
- Social Anxiety Disorders/Social phobia
- Generalised Anxiety Disorder
- Post-Traumatic Stress Disorder

Posology and method of administration
Posology
MAJOR DEPRESSIVE EPISODE
The recommended dose is 20 mg daily. In general, improvement in patients starts after one week but may only become evident from the second week of therapy.
As with all antidepressant medicinal products, dosage should be reviewed and adjusted if necessary within 3 to 4 weeks of initiation of therapy and thereafter as judged clinically appropriate. In some patients, with insufficient response to 20 mg, the dose may be increased gradually up to a maximum of 50 mg a day in 10 mg steps according to the patient's response.
Patients with depression should be treated for a sufficient period of at least 6 months to ensure that they are free from symptoms.
OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER
The recommended dose is 40 mg daily. Patients should start on 20 mg/day and the dose may be increased gradually in 10 mg increments to the recommended dose. If after some weeks on the recommended dose insufficient response is seen some patients may benefit from having their dose increased gradually up to a maximum of 60 mg/day.
Patients with OCD should be treated for a sufficient period to ensure that they are free from symptoms. This period may be several months or even longer (see "Pharmacodynamic properties").
PANIC DISORDER
The recommended dose is 40 mg daily. Patients should be started on 10 mg/day and the dose gradually increased in 10 mg steps according to the patient's response up to the recommended dose. A low initial starting dose is recommended to minimise the potential worsening of panic symptomatology, which is generally recognised to occur early in the treatment of this disorder. If after some weeks on the recommended dose insufficient response is seen some patients may benefit from having their dose increased gradually up to a maximum of 60 mg/day.
Patients with panic disorder should be treated for a sufficient period to ensure that they are free from symptoms. This period may be several months or even longer (see "Pharmacodynamic properties").
SOCIAL ANXIETY DISORDER/SOCIAL PHOBIA
The recommended dose is 20 mg daily. If after some weeks on the recommended dose insufficient response is seen some patients may benefit from having their dose increased gradually in 10 mg steps up to a maximum of 50 mg/day. Long-term use should be regularly evaluated (see "Pharmacodynamic properties").
GENERALISED ANXIETY DISORDER
The recommended dose is 20 mg daily. If after some weeks on the recommended dose insufficient response is seen some patients may benefit from having their dose increased gradually in 10 mg steps up to a maximum of 50 mg/day. Long-term use should be regularly evaluated (see "Pharmacodynamic properties").
POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER
The recommended dose is 20 mg daily. If after some weeks on the recommended dose insufficient response is seen some patients may benefit from having their dose increased gradually in 10 mg steps up to a maximum of 50 mg/day. Long-term use should be regularly evaluated (see "Pharmacodynamic properties").
GENERAL INFORMATION
WITHDRAWAL SYMPTOMS SEEN ON DISCONTINUATION OF PAROXETINE
Abrupt discontinuation should be avoided (see "Special warnings and precautions for use" and "Undesirable effects"). The taper phase regimen used in clinical trials involved decreasing the daily dose by 10 mg at weekly intervals. If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate.
Special Populations:
• Older people
Increased plasma concentrations of paroxetine occur in elderly subjects, but the range of concentrations overlaps with that observed in younger subjects. Dosing should commence at the adult starting dose. Increasing the dose might be useful in some patients, but the maximum dose should not exceed 40 mg daily.
• Children and adolescents (7-17 years)
Paroxetine should not be used for the treatment of children and adolescents as controlled clinical trials have found paroxetine to be associated with increased risk for suicidal behaviour and hostility. In addition, in these trials efficacy has not been adequately demonstrated (see "Special warnings and precautions for use" and "Undesirable effects").
• Children aged below 7 years
The use of paroxetine has not been studied in children less than 7 years. Paroxetine should not be used, as long as safety and efficacy in this age group have not been established.
• Renal/hepatic impairment
Increased plasma concentrations of paroxetine occur in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/min) or in those with hepatic impairment. Therefore, dosage should be restricted to the lower end of the dosage range.
Method of administration
It is recommended that paroxetine is administered once daily in the morning with food.
The tablet should be swallowed rather than chewed.
Contraindications
Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in "List of excipients".
Paroxetine is contraindicated in combination with monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). In exceptional circumstances, linezolid (an antibiotic which is a reversible non-selective MAOI) can be given in combination with paroxetine provided that there are facilities for close observation of symptoms of serotonin syndrome and monitoring of blood pressure (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction").
Treatment with paroxetine can be initiated:
- two weeks after discontinuation of an irreversible MAOI, or
- at least 24hrs after discontinuation of a reversible MAOI (e.g. moclobemide, linezolid, methylthioninium chloride (methylene blue)).

At least one week should elapse between discontinuation of paroxetine and initiation of therapy with any MAOI.
Paroxetine should not be used in combination with thioridazine, because, as with other drugs which inhibit the hepatic enzyme CYP450 2D6, paroxetine can elevate plasma levels of thioridazine (see "Interactions with other medicinal products and other forms of interaction"). Administration of thioridazine alone can lead to QTc interval prolongation with associated serious ventricular arrhythmia such as torsades de pointes, and sudden death.
Paroxetine should not be used in combination with pimozide (see "Interactions with other medicinal products and other forms of interaction").
Special warnings and precautions for use
Treatment with paroxetine should be initiated cautiously two weeks after terminating treatment with an irreversible MAOI or 24 hours after terminating treatment with a reversible MAO inhibitor. Dosage of paroxetine should be increased gradually until an optimal response is reached (see "Contraindications" and "Interactions with other medicinal products and other forms of interaction").
Paediatric population
Paroxetine should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide-related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms. In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.
Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening
Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.
Other psychiatric conditions for which paroxetine is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide-related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive disorder. The same precautions observed when treating patients with major depressive disorder should therefore be observed when treating patients with other psychiatric disorders.
Patients with a history of suicide-related events, or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of antidepressant drugs in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old (see also "Pharmacodynamic properties").
Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany drug therapy especially in early treatment and following dose changes. Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour and to seek medical advice immediately if these symptoms present.
Akathisia/psychomotor restlessness
The use of paroxetine has been associated with the development of akathisia, which is characterized by an inner sense of restlessness and psychomotor agitation such as an inability to sit or stand still usually associated with subjective distress. This is most likely to occur within the first few weeks of treatment. In patients who develop these symptoms, increasing the dose may be detrimental.
Serotonin Syndrome/Neuroleptic Malignant Syndrome
On rare occasions development of a serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome-like events may occur in association with treatment of paroxetine, particularly when given in combination with other serotonergic and/or neuroleptic drugs. As these syndromes may result in potentially life-threatening conditions, treatment with paroxetine should be discontinued if such events (characterised by clusters of symptoms such as hyperthermia, rigidity, myoclonus, autonomic instability with possible rapid fluctuations of vital signs, mental status changes including confusion, irritability, extreme agitation progressing to delirium and coma) occur and supportive symptomatic treatment should be initiated. Paroxetine should not be used in combination with serotonin-precursors (such as L-tryptophan, oxitriptan) due to the risk of serotonergic syndrome.
(See "Contraindications" and "Interactions with other medicinal products and other forms of interaction").
Mania
As with all antidepressants, paroxetine should be used with caution in patients with a history of mania. Paroxetine should be discontinued in any patient entering a manic phase.
Renal/hepatic impairment
Caution is recommended in patients with severe renal impairment or in those with hepatic impairment (see "Posology and method of administration").
Diabetes
In patients with diabetes, treatment with an SSRI may alter glycaemic control. Insulin and/or oral hypoglycaemic dosage may need to be adjusted. Additionally, there have been studies suggesting that an increase in blood glucose levels may occur when paroxetine and pravastatin are co-administered (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction").
Epilepsy
As with other antidepressants, paroxetine should be used with caution in patients with epilepsy.
Seizures
Overall the incidence of seizures is less than 0.1% in patients treated with paroxetine. The drug should be discontinued in any patient who develops seizures.
Electroconvulsive therapy (ECT)
There is little clinical experience of the concurrent administration of paroxetine with ECT.
Glaucoma
As with other SSRIs, paroxetine can cause mydriasis and should be used with caution in patients with narrow angle glaucoma or history of glaucoma.
Cardiac Conditions
The usual precautions should be observed in patients with cardiac conditions.
Hyponatraemia
Hyponatraemia has been reported rarely, predominantly in the elderly. Caution should also be exercised in those patients at risk of hyponatraemia e.g. from concomitant medications and cirrhosis. The hyponatraemia generally reverses on discontinuation of paroxetine.
Haemorrhage
There have been reports of cutaneous bleeding abnormalities such as ecchymoses and purpura with SSRIs. Other haemorrhagic manifestations e.g. gastrointestinal and gynaecological haemorrhage have been reported. Elderly patients may be at an increased risk for non-menses related events of bleeding.
Caution is advised in patients taking SSRIs concomitantly with oral anticoagulants, drugs known to affect platelet function or other drugs that may increase risk of bleeding (e.g. atypical antipsychotics such as clozapine, phenothiazines, most TCAs, acetylsalicylic acid, NSAIDs, COX-2 inhibitors) as well as in patients with a history of bleeding disorders or conditions which may predispose to bleeding (see "Undesirable effects").
Interaction with tamoxifen
Paroxetine, a potent inhibitor of CYP2D6, may lead to reduced concentrations of endoxifen, one of the most important active metabolites of tamoxifen. Therefore, paroxetine should whenever possible be avoided during tamoxifen treatment (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction").
Withdrawal symptoms seen on discontinuation of paroxetine treatment
Withdrawal symptoms when treatment is discontinued are common, particularly if discontinuation is abrupt (see "Undesirable effects"). In clinical trials adverse events seen on treatment discontinuation occurred in 30% of patients treated with paroxetine compared to 20% of patients treated with placebo. The occurrence of withdrawal symptoms is not the same as the drug being addictive or dependence producing.
The risk of withdrawal symptoms may be dependent on several factors including the duration and dose of therapy and the rate of dose reduction. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia, electric shock sensations and tinnitus), sleep disturbances (including intense dreams), agitation or anxiety, nausea, tremor, confusion, sweating, headache, diarrhoea, palpitations, emotional instability, irritability, and visual disturbances have been reported. Generally these symptoms are mild to moderate; however, in some patients they may be severe in intensity. They usually occur within the first few days of discontinuing treatment, but there have been very rare reports of such symptoms in patients who have inadvertently missed a dose. Generally these symptoms are self-limiting and usually resolve within two weeks, though in some individuals they may be prolonged (two-three months or more). It is therefore advised that paroxetine should be gradually tapered when discontinuing treatment over a period of several weeks or months, according to the patient's needs (see "Withdrawal Symptoms Seen on Discontinuation of Paroxetine", under "Posology and method of administration").
Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
Serotonergic drugs
As with other SSRIs, co-administration with serotonergic drugs may lead to an incidence of 5-HT associated effects (serotonin syndrome: see "Special warnings and precautions for use"). Caution should be advised and a closer clinical monitoring is required when serotonergic drugs (such as L-tryptophan, triptans, tramadol, linezolid, methylthioninium chloride (methylene blue), SSRIs, lithium, pethidine and St. John's Wort – *Hypericum perforatum* – preparations) are combined with paroxetine. Caution is also advised with fentanyl used in general anaesthesia or in the treatment of chronic pain. Concomitant use of paroxetine and MAOIs is contraindicated because of the risk of serotonin syndrome (see "Contraindications").
Pimozide
Increased pimozide levels of on average 2.5 times have been demonstrated in a study of a single low dose pimozide (2 mg) when co-administered with 60 mg paroxetine. This may be explained by the known CYP2D6 inhibitory properties of paroxetine. Due to the narrow therapeutic index of pimozide and its known ability to prolong QT interval, concomitant use of pimozide and paroxetine is contraindicated (see "Contraindications").
Drug metabolising enzymes
The metabolism and pharmacokinetics of paroxetine may be affected by the induction or inhibition of drug metabolising enzymes.
When paroxetine is to be co-administered with a known drug metabolising enzyme inhibitor, consideration should be given to using paroxetine doses at the lower end of the range.
No initial dosage adjustment is considered necessary when the drug is to be co-administered with known drug metabolising enzyme inducers (e.g. carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, phenytoin) or with fosamprenavir/ritonavir. Any paroxetine dosage adjustment (either after initiation or following discontinuation of an enzyme inducer) should be guided by clinical effect (tolerability and efficacy).
Neuromuscular Blockers
SSRIs may reduce plasma cholinesterase activity resulting in a prolongation of the neuromuscular blocking action of mivacurium and suxamethonium.
Fosamprenavir/ritonavir: Co-administration of fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg twice daily with paroxetine 20 mg daily in healthy volunteers for 10 days significantly decreased plasma levels of paroxetine by approximately 55%. The plasma levels of fosamprenavir/ritonavir during co-administration of paroxetine were similar to reference values of other studies, indicating that paroxetine had no significant effect on metabolism of fosamprenavir/ritonavir. There are no data available about the effects of long-term co-administration of paroxetine and fosamprenavir/ritonavir exceeding 10 days.
Procyclidine: Daily administration of paroxetine increases significantly the plasma levels of procyclidine. If anti-cholinergic effects are seen, the dose of procyclidine should be reduced.
Anticonvulsants: carbamazepine, phenytoin, sodium valproate. Concomitant administration does not seem to show any effect on pharmacokinetic/dynamic profile in epileptic patients.
CYP2D6 inhibitory potency of paroxetine
As with other antidepressants, including other SSRIs, paroxetine inhibits the hepatic cytochrome P450 enzyme CYP2D6. Inhibition of CYP2D6 may lead to increased plasma concentrations of co-administered drugs metabolised by this enzyme. These include certain tricyclic antidepressants (e.g. clomipramine, nortriptyline, and desipramine), phenothiazine neuroleptics (e.g. perphenazine and thioridazine, see "Contraindications"), risperidone, atomoxetine, certain Type 1c antiarrhythmics (e.g. propafenone and flecainide) and metoprolol. It is not recommended to use paroxetine in combination with metoprolol when given in cardiac insufficiency, because of the narrow therapeutic index of metoprolol in this indication.
Pharmacokinetic interaction between CYP2D6 inhibitors and tamoxifen, showing a 65-75% reduction in plasma levels of one of the more active forms of tamoxifen, i.e. endoxifen, has been reported in the literature. Reduced efficacy of tamoxifen has been reported with concomitant usage of some SSRI antidepressants in some studies. As a reduced effect of tamoxifen cannot be excluded, co-administration with potent CYP2D6 inhibitors (including paroxetine) should whenever possible be avoided
(see "Special warnings and precautions for use").
Alcohol
As with other psychotropic drugs patients should be advised to avoid alcohol use while taking paroxetine.
Oral anticoagulants
A pharmacodynamic interaction between paroxetine and oral anticoagulants may occur. Concomitant use of paroxetine and oral anticoagulants can lead to an increased anticoagulant activity and haemorrhagic risk. Therefore, paroxetine should be used with caution in patients who are treated with oral anticoagulants (see "Special warnings and precautions for use").
NSAIDs and acetylsalicylic acid, and other antiplatelet agents
A pharmacodynamic interaction between paroxetine and NSAIDs/acetylsalicylic acid may occur. Concomitant use of paroxetine and NSAIDs/acetylsalicylic acid can lead to an increased haemorrhagic risk (see "Special warnings and precautions for use").
Caution is advised in patients taking SSRIs, concomitantly with oral anticoagulants, drugs known to affect platelet function or increase risk of bleeding (e.g. atypical antipsychotics such as clozapine, phenothiazines, most TCAs, acetylsalicylic acid, NSAIDs, COX-2 inhibitors) as well as in patients with a history of bleeding disorders or conditions that may predispose to bleeding.
Pravastatin
An interaction between paroxetine and pravastatin has been observed in studies suggesting that co-administration of paroxetine and pravastatin may lead to an increase in blood glucose levels. Patients with diabetes mellitus receiving both paroxetine and pravastatin may require dosage adjustment of oral hypoglycaemic agents and/or insulin (see "Special warnings and precautions for use")
Fertility, pregnancy and lactation
Pregnancy
Some epidemiological studies suggest an increased risk of congenital malformations, particularly cardiovascular (e.g. ventricular and atrial septum defects) associated with the use of paroxetine during the first trimester. The mechanism is unknown. The data suggest that the risk of having an infant with a cardiovascular defect following maternal paroxetine exposure is less than 2/100 compared with an expected rate for such defects of approximately 1/100 in the general population.
Paroxetine should only be used during pregnancy when strictly indicated. The prescribing physician will need to weigh the option of alternative treatments in women who are pregnant or are planning to become pregnant. Abrupt discontinuation should be avoided during pregnancy (see "Withdrawal Symptoms Seen on Discontinuation of Paroxetine", under "Posology and method of administration").
Neonates should be observed if maternal use of paroxetine continues into the later stages of pregnancy, particularly the third trimester.
The following symptoms may occur in the neonate after maternal paroxetine use in later stages of pregnancy: respiratory distress, cyanosis, apnoea, seizures, temperature instability, feeding difficulty, vomiting, hypoglycaemia, hypertonia, hypotonia, hyperreflexia, tremor, jitteriness, irritability, lethargy, constant crying, somnolence and difficulty in sleeping. These symptoms could be due to either serotonergic effects or withdrawal symptoms. In a majority of instances the complications begin immediately or soon (<24 hours) after delivery.
Epidemiological data have suggested that the use of SSRIs in pregnancy, particularly in late pregnancy, may have an increased risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). The observed risk was approximately five cases per 1000 pregnancies. In the general population one to two cases of PPHN per 1000 pregnancies occur.
Animal studies showed reproductive toxicity, but did not indicate direct harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see "Preclinical Safety Data").
Breast-feeding
Small amounts of paroxetine are excreted into breast milk. In published studies, serum concentrations in breast-fed infants were undetectable (<2 nanograms/ml) or very low (<4 nanograms/ml), and no signs of drug effects were observed in these infants. Since no effects are anticipated, breast-feeding can be considered.
Fertility
Animal data have shown that paroxetine may affect sperm quality (see "Preclinical Safety Data"). *In vitro* data with human material may suggest some effect on sperm quality, however, human case reports with some SSRIs (including paroxetine) have shown that an effect on sperm quality appears to be reversible. Impact on human fertility has not been observed so far.
Effects on ability to drive and use machines
Clinical experience has shown that therapy with paroxetine is not associated with impairment of cognitive or psychomotor function. However, as with all psychoactive drugs, patients should be cautioned about their ability to drive a car and operate machinery.
Although paroxetine does not increase the mental and motor skill impairments caused by alcohol, the concomitant use of paroxetine and alcohol is not advised.
Undesirable effects
Some of the adverse drug reactions listed below may decrease in intensity and frequency with continued treatment and do not generally lead to cessation of therapy. Adverse drug reactions are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as:
very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100, <1/10), uncommon (≥ 1/1,000, <1/100), rare (≥ 1/10,000, <1/1,000), very rare (<1/10,000), including isolated reports.
Blood and lymphatic system disorders
Uncommon: abnormal bleeding, predominantly of the skin and mucous membranes (including ecchymoisis and gynaecological bleeding).
Very rare: thrombocytopenia.
Immune system disorders
Very rare: severe and potentially fatal allergic reactions (including anaphylactoid reactions and angioedema).
Endocrine disorders
Very rare: syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH).
Metabolism and nutrition disorders
Common: increases in cholesterol levels, decreased appetite.
Uncommon: altered glycaemic control has been reported in diabetic patients (see "Special warnings and precautions for use").
Rare: hyponatraemia.
Hyponatraemia has been reported predominantly in elderly patients and is sometimes due to syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH).
Psychiatric disorders
Common: somnolence, insomnia, agitation, abnormal dreams (including nightmares).
Uncommon: confusion, hallucinations.
Rare: manic reactions, anxiety, depersonalisation, panic attacks, akathisia (see "Special warnings and precautions for use").
Frequency not known: suicidal ideation, suicidal behaviour, aggression.
Cases of suicidal ideation and suicidal behaviour have been reported during paroxetine therapy or early after treatment discontinuation (see "Special warnings and precautions for use").
Cases of aggression were observed in post marketing experience.
These symptoms may also be due to the underlying disease
Nervous system disorders
Common: dizziness, tremor, headache, concentration impaired.
Uncommon: extrapyramidal disorders.
Rare: convulsions, restless legs syndrome (RLS).
Very rare: serotonin syndrome (symptoms may include agitation, confusion, diaphoresis, hallucinations, hyperreflexia, myoclonus, shivering, tachycardia and tremor).
Reports of extrapyramidal disorder including oro-facial dystonia have been received in patients sometimes with underlying movement disorders or who were using neuroleptic medication.
Eye disorders
Common: blurred vision.
Uncommon: mydriasis (see "Special warnings and precautions for use").
Very rare: acute glaucoma.
Ear and labyrinth disorders
Frequency not known: tinnitus.
Cardiac disorders
Uncommon: sinus tachycardia.
Rare: bradycardia.
Vascular disorders
Uncommon: transient increases or decreases in blood pressure, postural hypotension.
Transient increases or decreases of blood pressure have been reported following treatment with paroxetine, usually in patients with pre-existing hypertension or anxiety.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Common: yawning.
Gastrointestinal disorders
Very common: nausea.
Common: constipation, diarrhoea, vomiting, dry mouth.
Very rare: gastrointestinal bleeding.
Hepato-biliary disorders
Rare: elevation of hepatic enzymes.
Very rare: hepatic events (such as hepatitis, sometimes associated with jaundice and/or liver failure).
Elevation of hepatic enzymes have been reported. Post-marketing reports of hepatic events (such as hepatitis, sometimes associated with jaundice and/or liver failure) have also been received very rarely. Discontinuation of paroxetine should be considered if there is prolonged elevation of liver function test results.
Skin and subcutaneous tissue disorders
Common: sweating.
Uncommon: skin rashes, pruritus
Very rare: severe cutaneous adverse reactions (including erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis), urticaria, photosensitivity reactions.
Renal and urinary disorders
Uncommon: urinary retention, urinary incontinence.
Reproductive system and breast disorders
Very common: sexual dysfunction.
Rare: hyperprolactinaemia/galactorrhoea, menstrual disorders (including menorrhagia, metorrhagia, amenorrhoea, menstruation delayed and menstruation irregular)
Very rare: priapism.
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Rare: arthralgia, myalgia
Epidemiological studies, mainly conducted in patients 50 years of age and older, show an increased risk of bone fractures in patients receiving SSRIs and TCAs. The mechanism leading to this risk is unknown.
General disorder and administration site conditions
Common: asthenia, body weight gain
Very rare: peripheral oedema.
WITHDRAWAL SYMPTOMS SEEN ON DISCONTINUATION OF PAROXETINE TREATMENT
Common: dizziness, sensory disturbances, sleep disturbances, anxiety, headache.
Uncommon: agitation, nausea, tremor, confusion, sweating, emotional instability, visual disturbances, palpitations, diarrhoea, irritability.
Discontinuation of paroxetine (particularly when abrupt) commonly leads to withdrawal symptoms. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia, electric shock sensations and tinnitus), sleep disturbances (including intense dreams), agitation or anxiety, nausea, tremor, confusion, sweating, headache, diarrhoea, palpitations, emotional instability, irritability, and visual disturbances have been reported.
Generally these events are mild to moderate and are self-limiting; however, in some patients they may be severe and/or prolonged. It is therefore advised that when paroxetine treatment is no longer required, gradual discontinuation by dose tapering should be carried out (see " Posology and method of administration" and "Special warnings and precautions for use").
ADVERSE EVENTS FROM PAEDIATRIC CLINICAL TRIALS
The following adverse events were observed:
Increased suicidal related behaviours (including suicide attempts and suicidal thoughts), self-harm behaviours and increased hostility. Suicidal thoughts and suicide attempts were mainly observed in clinical trials of adolescents with Major Depressive Disorder. Increased hostility occurred particularly in children with obsessive compulsive disorder, and especially in younger children less than 12 years of age.
Additional events that were seen are: decreased appetite, tremor, sweating, hyperkinesia, agitation, emotional lability (including crying and mood fluctuations), bleeding related adverse events, predominantly of the skin and mucous membranes.
Events seen after discontinuation/tapering of paroxetine are: emotional lability (including crying, mood fluctuations, self-harm, suicidal thoughts and attempted suicide), nervousness, dizziness, nausea and abdominal pain (see "Special warnings and precautions for use").
See "Pharmacodynamic properties" for more information on paediatric clinical trials.
Overdose
Symptoms and Signs
A wide margin of safety is evident from available overdose information on paroxetine.
Experience of paroxetine in overdose has indicated that, in addition to those symptoms mentioned under "Undesirable effects", fever and involuntary muscle contractions have been reported. Patients have generally recovered without serious sequelae even when doses of up to 2000 mg have been taken alone. Events such as coma or ECG changes have occasionally been reported and, very rarely with a fatal outcome, but generally when paroxetine was taken in conjunction with other psychotropic drugs, with or without alcohol.
Treatment
No specific antidote is known.
The treatment should consist of those general measures employed in the management of overdose with any antidepressant. Administration of 20-30 g activated charcoal may be considered if possible within a few hours after overdose intake to decrease absorption of paroxetine. Supportive care with frequent monitoring of vital signs and careful observation is indicated. Patient management should be as clinically indicated.
PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: Antidepressants – selective serotonin reuptake inhibitors, ATC code: N06A B05
Mechanism of Action
Paroxetine is a potent and selective inhibitor of 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) uptake and its antidepressant action and effectiveness in the treatment of OCD, Social Anxiety disorder/Social Phobia, General Anxiety Disorder, Post-Traumatic Stress Disorder and Panic Disorder is thought to be related to its specific inhibition of 5-HT uptake in brain neurones.
Paroxetine is chemically unrelated to the tricyclic, tetracyclic and other available antidepressants.
Paroxetine has low affinity for muscarinic cholinergic receptors and animal studies have indicated only weak anticholinergic properties.
In accordance with this selective action, *in vitro* studies have indicated that, in contrast to tricyclic antidepressants, paroxetine has little affinity for alpha1, alpha2 and beta-adrenoceptors, dopamine (D2), 5-HT1 like, 5-HT2 and histamine (H1) receptors. This lack of interaction with post-synaptic receptors *in vitro* is substantiated by *in vivo* studies which demonstrate lack of CNS depressant and hypotensive properties.
Pharmacodynamic Effects
Paroxetine does not impair psychomotor function and does not potentiate the depressant effects of ethanol.
As with other selective 5-HT uptake inhibitors, paroxetine causes symptoms of excessive 5-HT receptor stimulation when administered to animals previously given monoamine oxidase (MAO) inhibitors or tryptophan.
Behavioural and EEG studies indicate that paroxetine is weakly activating at doses generally above those required to inhibit 5-HT uptake. The activating properties are not "amphetamine-like" in nature.
Animal studies indicate that paroxetine is well tolerated by the cardiovascular system. Paroxetine produces no clinically significant changes in blood pressure, heart rate and ECG after administration to healthy subjects.
Studies indicate that, in contrast to antidepressants which inhibit the uptake of noradrenaline, paroxetine has a much reduced propensity to inhibit the antihypertensive effects of guanethidine.
In the treatment of depressive disorders, paroxetine exhibits comparable efficacy to standard antidepressants.
There is also some evidence that paroxetine may be of therapeutic value in patients who have failed to respond to standard therapy.
Morning dosing with paroxetine does not have any detrimental effect on either the quality or duration of sleep. Moreover, patients are likely to experience improved sleep as they respond to paroxetine therapy.
Adult suicidality analysis
A paroxetine-specific analysis of placebo controlled trials of adults with psychiatric disorders showed a higher frequency of suicidal behaviour in young adults (aged 18-24 years) treated with paroxetine compared with placebo (2.19% vs 0.92%). In the older age groups, no such increase was observed. In adults with major depressive disorder (all ages), there was an increase in the frequency of suicidal behaviour in patients treated with paroxetine compared with placebo (0.32% vs 0.05%); all of the events were suicide attempts. However, the majority of these attempts for paroxetine (8 of 11) were in younger adults (see also "Special warnings and precautions for use").
Dose response
In the fixed dose studies there is a flat dose response curve, providing no suggestion of advantage in terms of efficacy for using higher than the recommended doses. However, there are some clinical data suggesting that up-titrating the dose might be beneficial for some patients.
Long-term efficacy
The long-term efficacy of paroxetine in depression has been demonstrated in a 52-week maintenance study with relapse prevention design: 12% of patients receiving paroxetine (20-40mg daily) relapsed, versus 28% of patients on placebo.
The long-term efficacy of paroxetine in treating obsessive compulsive disorder has been examined in three 24-week maintenance studies with relapse prevention design. One of the three studies achieved a significant difference in the proportion of relapsers between paroxetine (38%) compared to placebo (59%).
The long-term efficacy of paroxetine in treating panic disorder has been demonstrated in a 24-week maintenance study with relapse prevention design: 5% of patients receiving paroxetine (10-40mg daily) relapsed, versus 30% of patients on placebo. This was supported by a 36-week maintenance study.
The long-term efficacy of paroxetine in treating social anxiety disorder and generalised anxiety disorder and Post-Traumatic Stress Disorder has not been sufficiently demonstrated.
Adverse Events from Paediatric Clinical Trials
In short-term (up to 10-12 weeks) clinical trials in children and adolescents, the following adverse events were observed in paroxetine-treated patients at a frequency of at least 2% of patients and occurred at a rate at least twice that of placebo: increased suicidal related behaviours (including suicide attempts and suicidal thoughts), self-harm behaviours and increased hostility. Suicidal thoughts and suicide attempts were mainly observed in clinical trials of adolescents with Major Depressive Disorder. Increased hostility occurred particularly in children with obsessive compulsive disorder, and especially in younger children less than 12 years of age. Additional events that were more often seen in the paroxetine compared to placebo group were: decreased appetite, tremor, sweating, hyperkinesia, agitation, emotional lability (including crying and mood fluctuations).
In studies that used a tapering regimen, symptoms reported during the taper phase or upon discontinuation of paroxetine at a frequency of at least 2% of patients and occurred at a rate at least twice that of placebo were: emotional lability (including crying, mood fluctuations, self-harm, suicidal thoughts and attempted suicide), nervousness, dizziness, nausea and abdominal pain (see "Special Warnings and Precautions for use").
In five-parallel group studies with a duration of eight weeks up to eight months of treatment, bleeding related adverse events, predominantly of the skin and mucous membranes, were observed in paroxetine-treated patients at a frequency of 1.74% compared to 0.74% observed in placebo-treated patients.
Pharmacokinetic properties
Absorption
Paroxetine is well absorbed after oral dosing and undergoes first-pass metabolism. Due to first-pass metabolism, the amount of paroxetine available to the systemic circulation is less than that absorbed from the gastrointestinal tract. Partial saturation of the first-pass effect and reduced plasma clearance occur as the body burden increases with higher single doses or on multiple dosing. This results in disproportionate increases in plasma concentrations of paroxetine and hence pharmacokinetic parameters are not constant, resulting in non-linear kinetics. However, the non-linearity is generally small and is confined to those subjects who achieve low plasma levels at low doses.
Steady state systemic levels are attained by 7 to 14 days after starting treatment with immediate or controlled release formulations and pharmacokinetics do not appear to change during long-term therapy.
Distribution
Paroxetine is extensively distributed into tissues and pharmacokinetic calculations indicate that only 1% of the paroxetine in the body resides in the plasma.
Approximately 95% of the paroxetine present is protein bound at therapeutic concentrations.
No correlation has been found between paroxetine plasma concentrations and clinical effect (adverse experiences and efficacy).
Biotransformation
The principal metabolites of paroxetine are polar and conjugated products of oxidation and methylation which are readily cleared. In view of their relative lack of pharmacological activity, it is most unlikely that they contribute to paroxetine's therapeutic effects.
Metabolism does not compromise paroxetine's selective action on neuronal 5-HT uptake.
Elimination
Urinary excretion of unchanged paroxetine is generally less than 2% of dose whilst that of metabolites is about 64% of dose. About 36% of the dose is excreted in faeces, probably via the bile, of which unchanged paroxetine represents less than 1% of the dose. Thus paroxetine is eliminated almost entirely by metabolism.
Metabolite excretion is biphasic, being initially a result of first-pass metabolism and subsequently controlled by systemic elimination of paroxetine. The elimination half-life is variable but is generally about one day.
Special Patient Populations
Older people and Renal/Hepatic Impairment
Increased plasma concentrations of paroxetine occur in elderly subjects and in those subjects with severe renal impairment or in those with hepatic impairment, but the range of plasma concentrations overlaps that of healthy adult subjects.
Preclinical safety data
Toxicology studies have been conducted in rhesus monkeys and albino rats; in both, the metabolic pathway is similar to that described for humans. As expected with lipophilic amines, including tricyclic antidepressants, phospholipidosis was detected in rats. Phospholipidosis was not observed in primate studies of up to one-year duration at doses that were six times higher than the recommended range of clinical doses.
Carcinogenesis: In two-year studies conducted in mice and rats, paroxetine had no tumorigenic effect.
Genotoxicity: Genotoxicity was not observed in a battery of in vitro and in vivo tests.
Reproduction toxicity studies in rats have shown that paroxetine affects male and female fertility by reducing fertility index and pregnancy rate. In rats, increased pup mortality and delayed ossification were observed. The latter effects were likely related to maternal toxicity and are not considered a direct effect on the foetus/neonate.
PHARMACEUTICAL PARTICULARS
List of excipients
Tablet core:
Dibasic calcium phosphate dihydrate
Sodium starch glycolate (Type A)
Magnesium stearate
Tablet coating:
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbate 80
Titanium dioxide
Incompatibilities
Not applicable.
Shelf life
The expiry date is indicated on the outer packaging.
Special precautions for storage
Do not store above 30°C.
Store in the original package in order to protect from light.
Nature and contents of container
Child-resistant blister packs comprising opaque polyvinyl chloride (PVC) backed with aluminium foil laminated with paper.
Manufacturer
Manufactured by:
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Poland
Marketing Authorization Holder
SmithKline Beecham Limited, Brentford, Middlesex, UK
SEROXAT is a trademark of the GSK group of companies.
© 2016 GSK group of companies.
All Rights Reserved
Revision Date: 20 May 2015
THIS IS A MEDICAMENT
Medicament is a product which affects your health and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
- The doctor and the pharmacist are the experts in medicines, their benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
- Keep all medicaments out of reach of children.

Council of Arab Health Ministers, Union of Arab Pharmacists.

123736

GlaxoSmithKline Artwork Information Panel	Item Number: 123736	Manufacturing Site: GSK-POL-Poznan-PLPZN
Market or Pack Owner: Gulf and Near East-GNE	Market Trade Name: Seroxat	Colour Standard Reference Number: N/A
Technical Reference No(s).: DRW_L_023_01_FD_T (do NOT include the technical reference doc[s] version no[s].)	Printing Process: N/A	Substrate: N/A
Colours: K	Varnishes	Special Finishes
Total: 1	Total: 0	Total: 0 RSC A/W Version: 3

AIP_Disclaimers_INDD - NOV_2013 Version 2

Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies
All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION • ATTENTION

To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:
FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 7 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 7).
Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing.
FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 7 or higher. **"Apply Overprint Preview"** or **"Simulate Overprinting"** must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

180 mm Measuring Bar

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

IMPORTANT
GSK Market is responsible for this product, its design and content.
Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.
RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.
GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:
Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

TEXT SIZE CONTAINED IN THIS ARTWORK
Body text size: 7.0pt
Leading: 7.3pt
Horizontal Scale: 100%
Smallest text size: 7.0pt
Microtext: No

Poznan – Additional Artwork Information Panel	
Leaflet / dimensions after folding	425x541 mm / 45x77 mm
Carton dimensions	N/A
Foil / Laminates width	N/A
Label dimensions	N/A
Tube dimensions	N/A
Replacement No.:	N/A
Point of sale code No.:	N/A

سيروكسات ٢٠ مجم

أقراص مغلّفة بالفلم
باروكسيتين

اسم المنتج الدوائي
أقراص سيروكسات مغلّفة بالفلم ٢٠ مجم.
التركيب النوعي والكمي
يحتوي كل قرص مغلّف بالفلم على ٢٠ مجم من الباروكسيتين (في صورة هيدرات هيدروكلوريد الباروكسيتين).
للاطلاع على القائمة الكاملة للسواغات، انظر "قائمة السواغات".
الشكل الصيدلاني
قرص مغلّف بالفلم أبيض، والأقراص بيضاوية الشكل محدبة الوجهين مطبوع على أحد الجانبين "٢٠" مع وجود علامة للكسر على الجانب الآخر.
يمكن تقسيم قرص ٢٠ مجم إلى جرعتين متساويتين عند الحاجة.
الخصائص السريرية
دواعي الاستعمال العلاجية
لعلاج
- نوبات الاكتئاب الشديدة
- اضطراب الوسواس القهري
- اضطراب الهلع المصحوب، أو غير المصحوب، برهاب الأماكن العامة
- اضطرابات القلق الاجتماعي/الرهاب الاجتماعي
- اضطراب القلق العام
- الاضطرابات النفسية بعد الإصابة

الجرعة وطريقة الاستخدام
الجرعة
نوبات الاكتئاب الشديدة
الجرعة الموصى بها هي ٢٠ مجم يوميًا. بوجه عام، يبدأ التحسن في حالة المرضى بعد مرور أسبوع، ولكن قد يصبح التحسن واضحًا فقط من الأسبوع الثاني من تناول العلاج.
كما هو الحال مع كل المنتجات الدوائية المضادة للاكتئاب، يجب مراجعة الجرعة وتعديلها إذا لزم الأمر خلال ثلاثة إلى أربعة أسابيع من بدء العلاج، ثم يتم تعديلها بعد ذلك حسب تقدير الجرعة الملائمة سريريًا. وفي بعض حالات المرضى، عندما تكون الاستجابة غير كافية لجرعة ٢٠ مجم، يمكن زيادتها تدريجيًا لتصل إلى ٥٠ مجم يوميًا كحد أقصى بزيادة ١٠ مجم في كل مرة حسب استجابة المريض.
يجب معالجة المرضى الذين يعانون من الاكتئاب لمدة كافية لا تقل عن ٦ أشهر لضمان عدم إصابتهم بأي أعراض.
اضطراب الوسواس القهري
الجرعة الموصى بها هي ٤٠ مجم يوميًا. يجب على المرضى البدء بجرعة ٢٠ مجم/اليوم مع إمكانية زيادتها تدريجيًا بمعدل ١٠ مجم في المرة الواحدة وصولاً إلى الجرعة الموصى بها. إذا ما ظهرت علامات استجابة غير كافية بعد مرور بضعة أسابيع على تناول الجرعة الموصى بها، قد يجدي مع بعض المرضى زيادة الجرعة تدريجيًا للوصول إلى ٦٠ مجم/اليوم كحد أقصى.
يجب على المرضى الذين يعانون من اضطراب الوسواس القهري تلقي العلاج لمدة كافية لضمان عدم إصابتهم بأي أعراض. وقد تصل هذه المدة إلى عدة أشهر أو حتى لفترات أطول (انظر "خصائص الديناميكا الدوائية").
اضطراب الهلع
الجرعة الموصى بها هي ٤٠ مجم يوميًا. يجب أن يبدأ المرضى بجرعة ١٠ مجم/يوميًا مع زيادتها تدريجيًا بمعدل ١٠ مجم في كل مرة حسب استجابة المريض وصولاً إلى الجرعة الموصى بها. يوصى بالبدء بجرعة أولية منخفضة للتقليل من احتمالية تفاقم أعراض الهلع، والتي من المعروف حدوثها في مرحلة مبكرة من تلقي العلاج لهذا الاضطراب. إذا ما ظهرت علامات استجابة غير كافية بعد مرور بضعة أسابيع على تناول الجرعة الموصى بها، قد يجدي مع بعض المرضى زيادة الجرعة تدريجيًا للوصول إلى ٦٠ مجم/اليوم كحد أقصى.
يجب على المرضى الذين يعانون من اضطراب الهلع تلقي العلاج لمدة كافية لضمان عدم إصابتهم بأي أعراض. وقد تصل هذه المدة إلى عدة أشهر أو حتى لفترات أطول (انظر "خصائص الديناميكا الدوائية").
اضطرابات القلق الاجتماعي/الرهاب الاجتماعي
الجرعة الموصى بها هي ٢٠ مجم يوميًا. إذا ما ظهرت علامات استجابة غير كافية بعد مرور بضعة أسابيع على تناول الجرعة الموصى بها، قد يجدي مع بعض المرضى زيادة الجرعة تدريجيًا بمقدار ١٠ مجم في المرة الواحدة وصولاً إلى ٥٠ مجم/اليوم كحد أقصى. يجب أن تخضع الحالات التي تتناول العلاج لفترات طويلة للتقييم المستمر (انظر "خصائص الديناميكا الدوائية").
اضطراب القلق العام
الجرعة الموصى بها هي ٢٠ مجم يوميًا. إذا ما ظهرت علامات استجابة غير كافية بعد مرور بضعة أسابيع على تناول الجرعة الموصى بها، قد يجدي مع بعض المرضى زيادة الجرعة تدريجيًا بمقدار ١٠ مجم في المرة الواحدة وصولاً إلى ٥٠ مجم/اليوم كحد أقصى. يجب أن تخضع الحالات التي تتناول العلاج لفترات طويلة للتقييم المستمر (انظر "خصائص الديناميكا الدوائية").
الاضطرابات النفسية بعد الإصابة
الجرعة الموصى بها هي ٢٠ مجم يوميًا. إذا ما ظهرت علامات استجابة غير كافية بعد مرور بضعة أسابيع على تناول الجرعة الموصى بها، قد يجدي مع بعض المرضى زيادة الجرعة تدريجيًا بمقدار ١٠ مجم في المرة الواحدة وصولاً إلى ٥٠ مجم/اليوم كحد أقصى. يجب أن تخضع الحالات التي تتناول العلاج لفترات طويلة للتقييم المستمر (انظر "خصائص الديناميكا الدوائية").
معلومات عامة
أعراض الانسحاب المسجلة عند التوقف عن تناول الباروكسيتين
يجب تجنب التوقف المفاجئ عن تناول الدواء (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام" و"التأثيرات غير المرغوب فيها"). تتم الاستعانة بنظام مراحل التناقص التدريجي في التجارب السريرية، ويشمل ذلك خفض الجرعة اليومية بمعدل ١٠ مجم كل أسبوع. إذا ظهرت أعراض غير محتملة بعد خفض الجرعة أو عند التوقف عن العلاج، ربما يجب معاودة تناول الجرعة الموصوفة سابقًا. ويمكن للطبيب فيما بعد مواصلة خفض الجرعة، ولكن بمعدل تدريجي أقل.
الفئات الخاصة من المرضى:
• **كبار السن**
تحدث تركيزات بلازما مرتفعة من الباروكسيتين في حالات المرضى كبار السن، إلا أن نطاق التركيزات يتداخل مع نطاق التركيزات الذي تم رصده في الحالات الأصغر سنًا. يجب أن تبدأ الجرعات بالجرعة الأولية للبالغين. وقد تفيد زيادة الجرعة في بعض حالات المرضى، ولكن يجب ألا تتخطى الحد الأقصى للجرعة البالغ ٤٠ مجم يوميًا.
• **الأطفال والمراهقون (٧ إلى ١٧ عامًا)**
ينصح بعدم استخدام الباروكسيتين لعلاج الأطفال والمراهقين، حيث أثبتت التجارب السريرية التي تم إجراؤها تحت رقابة أن تناول الباروكسيتين مرتبط بارتفاع مخاطر السلوك الانتحاري والعدوانية. وعلاوة على ذلك، لم تظهر فعالية هذه التجارب بالشكل المطلوب (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام" و"التأثيرات غير المرغوب فيها").-
• **الأطفال دون سن ٧ أعوام**
لم تتم دراسة استخدام الباروكسيتين في حالات الأطفال الذين تقل أعمارهم عن ٧ أعوام. يجب عدم استخدام الباروكسيتين في هذه الحالات طالما لم يثبت أمان وفعالية العلاج في هذه الفئة العمرية.
• **القصور الكلوي/الكبدي**
تحدث تركيزات البلازما المرتفعة من الباروكسيتين في حالات المرضى الذين يعانون من قصور كلوي شديد (تصفية الكرياتينين أقل من ٣٠ مل/دقيقة) أو المصابين بقصور في الكبد. ومن ثمّ، يجب تقليل الجرعة إلى الحد الأدنى في نطاق الجرعات.
طريقة الاستخدام
يوصى بتناول الباروكسيتين مرة واحدة يوميًا في الصباح مع الأكل.
يجب بلع القرص وليس مضغه.
موانع الاستخدام
فرط الحساسية من المواد الفعّالة أو أي من السواغات المدرجة في "قائمة السواغات".
يمنع استعمال الباروكسيتين مع مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين (MAOI). في حالات استثنائية، يمكن إعطاء لينيزوليد (مضاد حيوي عبارة عن مثبط عكوس غير انتقائي للأكسيداز أحادي الأمين) مع الباروكسيتين بشرط توفر مرافق خدمية لملاحظة أعراض متلازمة السيروتونين ومراقبة ضغط الدم عن كثب (انظر "التفاعل مع المنتجات الدوائية الأخرى وغيرها من أشكال التفاعل").
يمكن بدء العلاج بالباروكسيتين:
- بعد مرور أسبوعين من التوقف عن تناول المثبطات اللا عكوسة للأكسيداز أحادي الأمين، أو
- بعد مرور ٢٤ ساعة على الأقل من وقف المثبطات العكوسة للأكسيداز أحادي الأمين (مثل موكلوبيميد، لينيزوليد، كلوريد ميثيل الثيونينيوم (زرقة الميثيلين)).
يجب ألا تقل الفترة الفاصلة بين وقف تناول الباروكسيتين وبدء العلاج بأي مثبط أكسيداز أحادي الأمين عن أسبوع.
يجب عدم استخدام الباروكسيتين مع ثيوريدازين، لأن الباروكسيتين، مثل العقاقير الأخرى المثبطة لإنزيم الكبد CYP450 2D6، يمكنه رفع مستويات البلازما للثيوريدازين (انظر "التفاعلات مع المنتجات الدوائية الأخرى وغيرها من أشكال التفاعل"). يمكن أن يؤدي استخدام الثيوريدازين وحده إلى إطالة فترة QTc يصاحبها اضطرابات خطيرة لنظم ضربات القلب البطينية، مثل التواء النقط في مخطط كهرباء القلب، والموت المفاجئ.
يمنع استخدام الباروكسيتين مع البيموزيد (انظر "التفاعلات مع المنتجات الدوائية الأخرى وغيرها من أشكال التفاعل").
تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام
يجب بدء العلاج بالباروكسيتين بحرص بعد انقضاء أسبوعين من وقف العلاج بمثبط لا عكوس للأكسيداز أحادي الأمين أو بعد انقضاء ٢٤ ساعة من وقف العلاج بمثبط عكوس للأكسيداز أحادي الأمين. يجب زيادة جرعة الباروكسيتين تدريجيًا حتى الوصول إلى الاستجابة المثالية (انظر "موانع الاستخدام" و"التفاعلات مع المنتجات الدوائية الأخرى وغيرها من أشكال التفاعل").
الأطفال
يجب عدم استخدام الباروكسيتين في علاج الأطفال والمراهقين الذين تقل أعمارهم عن ١٨ عامًا. لوحظت سلوكيات متكررة مرتبطة بالانتحار (محاولات انتحار وأفكار انتحارية)، والعدوانية (العداء والسلوك المعارض والغضب بشكل مسيطر) في التجارب السريرية على الأطفال والمراهقين الذين يعالجون بمضادات الاكتئاب مقارنة بالآخرين الذين يعالجون بدواء وهمي. فإذا اتُخذ قرار العلاج بأي حال حسب الحاجة السريرية، يجب مراقبة المريض بعناية للتأكد من عدم ظهور أعراض انتحارية. علاوة على ذلك، لا تتوفر بيانات كافية حول السلامة على المدى الطويل في حالات الأطفال والمراهقين فيما يتعلق بالنمو والنضوج والتطور السلوكي والإدراكي.
الانتحار/الأفكار الانتحارية أو التفاقم السريري
يرتبط الاكتئاب بزيادة مخاطر الأفكار الانتحارية وإيذاء النفس والانتحار الفعلي (الحالات المرتبطة بالانتحار). وتستمر هذه المخاطر حتى تخف حدة المرض بشكل كبير. نظرًا لاحتمال عدم ظهور علامات تحسّن بعد مرور الأسابيع الأولى من العلاج أو لفترة أطول، يلزم خضوع المرضى للمراقبة عن كثب حتى يحدث هذا التحسّن. وقد أثبتت الممارسات السريرية عمومًا أن مخاطر الانتحار قد تزداد في المراحل المبكرة من الشفاء.
قد تصاحب الحالات النفسية الأخرى التي يوصف لها الباروكسيتين مخاطر مرتفعة أيضًا بوقوع حوادث مرتبطة بالانتحار. إضافة إلى ذلك، قد يتزامن مع هذه الحالات الإصابة باضطرابات اكتئاب شديدة. وينبغي اتخاذ نفس الاحتياطات المتبعة في علاج المرضى الذين يعانون من اضطرابات اكتئابية شديدة مع المرضى المصابين باضطرابات نفسية أخرى.
من المعروف أن المرضى، الذين لديهم تاريخ مرضي بحوادث مرتبطة بالانتحار أو الذين تظهر عليهم درجة كبيرة من التفكير بالانتحار قبل بدء العلاج، قد يكونوا عرضة بدرجة أكبر لمخاطر الأفكار الانتحارية أو محاولات الانتحار، ويجب خضوعهم لإجراءات مراقبة دقيقة أثناء العلاج. أظهرت التحليلات الإحصائية للتجارب السريرية المراقبة بدواء وهمي على الأدوية المضادة للاكتئاب في حالات المرضى البالغين المصابين باضطرابات نفسية أن هناك مخاطر متزايدة بظهور سلوك انتحاري عند العلاج بمضادات الاكتئاب مقارنة بدواء وهمي في حالات المرضى الذين تقل أعمارهم عن ٢٥ عامًا (انظر أيضًا "خصائص الديناميكا الدوائية").
يجب أن يصاحب العلاج الدوائي إجراءات المراقبة المباشرة للمرضى، ولا سيما لهؤلاء المعرضين لمخاطر مرتفعة، في المراحل المبكرة للعلاج وبعد تغيير الجرعات على وجه التحديد. يجب التنبيه على المرضى (ومقدمي الرعاية للمرضى) بضرورة ملاحظة أي مضاعفات سريرية، وسلوكيات أو أفكار انتحارية، وتغيرات سلوكية غير معتادة مع الاستشارة الطبية على الفور في حالة رصد أي من هذه الأعراض.
تعذر الجلوس/التململ الحركي النفسي
يصاحب استعمال الباروكسيتين زيادة حالة تعذر الجلوس، ومن سماتها الشعور الداخلي بالتململ والهياج الحركي النفسي، كعدم القدرة على الجلوس أو الوقوف دون حراك مع الشعور بضيق شخصاني في أغلب الأحوال. وتزداد احتمالية حدوث ذلك في الأسابيع الأولى من العلاج. ولا ينصح بزيادة الجرعة للمرضى الذين تظهر عليهم هذه الأعراض لأنها قد تضر بحالتهم الصحية.
متلازمة السيروتونين/المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان
في حالات نادرة، قد تظهر علامات مشابهة لمتلازمة السيروتونين أو المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان أثناء العلاج بالباروكسيتين، وخاصة عند تناوله مع أدوية أخرى سيروتونينية المفعول و/أو مضادة للذهان. ونظرًا لأن هاتين المتلازمتين قد تؤديان إلى حالات ذات خطورة على الحياة، يجب وقف العلاج بالباروكسيتين إذا ما ظهرت هذه العلامات (تتصف بقرائن من الأعراض، مثل الارتفاع المفرط لدرجة الحرارة، وتصلب العضلات، والرمع العضلي، وعدم الاستقرار في وظائف الجهاز العصبي المستقل مع احتمال وجود تقلبات سريعة في المؤشرات الحيوية، وتغيرات في الحالة العقلية تشمل الارتباك، والتهيج، والتطور المفرط لحالة الهياج قد يؤدي إلى هذيان وغيبوبة) مع بدء معالجة الأعراض الداعمة. يمنع استعمال الباروكسيتين بالتزامن مع سلائف السيروتونين (مثل ليفوتربتوفان وأوكسيتريبتان) لاحتمال خطورة التعرض لمتلازمة سيروتونينية.
(انظر "موانع الاستخدام" و"التفاعل مع المنتجات الدوائية الأخرى وغيرها من أشكال التفاعل").
الهوس
كما هو الحال مع كل مضادات الاكتئاب، يجب استعمال الباروكسيتين بحذر مع المرضى الذين لهم تاريخ مرضي بالهوس. كما يجب وقف تناول الباروكسيتين في حالة أي مريض يدخل في مرحلة هوس.
القصور الكلوي/الكبدي
يوصى بتوخي الحذر مع حالات المرضى المصابين بقصور شديد في وظائف الكلى أو الحالات الأخرى المصابة بقصور كبدي (انظر "الجرعة وطريقة الاستخدام").
البول السكري
في حالات المرضى المصابين بالبول السكري، قد يؤدي العلاج بمثبط استرداد السيروتونين الانتقائي (SSRI) إلى إحداث تغيير في السيطرة على سكر الدم. وقد يلزم تعديل جرعة الأنسولين و/أو علاج نقص سكر الدم الفموي. بالإضافة إلى ذلك، طرحت بعض الدراسات احتمال حدوث ارتفاع في مستويات سكر الدم عند تناول الباروكسيتين والبرافاستاتين معًا (انظر "التفاعل مع المنتجات الدوائية الأخرى وغيرها من أشكال التفاعل").
الصرع
كما هو الحال مع مضادات الاكتئاب الأخرى، يجب استعمال الباروكسيتين بحذر مع المرضى الذين يعانون من الصرع.
النوبات
تقل حالات حدوث نوبات بوجه عام عن ٠٫١٪ لدى المرضى الذين يعالجون بالباروكسيتين. كما يجب وقف تناول الدواء مع أي مريض يصاب بنوبات.
المعالجة بالصدمة الكهربائية (ECT)
لا تتوفر تجارب سريرية كافية عن تناول الباروكسيتين بشكل متزامن مع المعالجة بالصدمة الكهربائية.
المياه الزرقاء على العين
قد يتسبب الباروكسيتين، مثل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية الأخرى، في اتساع الحدقة؛ لذا يجب استعماله بحذر مع المرضى المصابين بزرق ضيق الزاوية أو الذين لديهم تاريخ مرضي بالمياه الزرقاء.
أمراض القلب
يجب الانتباه إلى اتباع الاحتياطات المعتادة مع المرضى المصابين بأمراض القلب.
نقص صوديوم الدم
سُجلت حالات نادرة لنقص صوديوم الدم، وأغلبها مع كبار السن. ويجب التعامل بحذر أيضًا مع أولئك المرضى المعرضين لخطر الإصابة بنقص صوديوم الدم، على سبيل المثال، نتيجة للعلاجات المصاحبة وتليف الكبد. وتعود نسبة الصوديوم بالدم إلى الحالة الأولى عادةً عند وقف تناول الباروكسيتين.
النزف
رُصدت حالات تعاني من تشوهات ناتجة عن نزف جلدي، مثل كدمات وفرفرية، عند استعمال مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. كما تم تسجيل حالات إصابة ظاهرة أخرى بالنزف، مثل نزف الجهاز الهضمي والجهاز التناسلي للمرأة. وقد يتعرض كبار السن بمخاطر نزف غير مرتبطة بالحيض
يوصى بأخذ الحيطة في حالات المرضى الذين يتناولون مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية مع مضادات التخثر الفموية، وهي الأدوية المعروفة بتأثيرها على وظيفة الصفيحات أو الأدوية الأخرى التي تزيد من مخاطر النزف (مثل: مضادات الذهان غير التقليدية، كدواء كلوزابين والفينوثيازينات ومعظم مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، وحمض أسيتيل ساليسيليك، والأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية، ومثبطات إنزيم السيكلواوكسيجيناز)، وكذلك مع المرضى الذين يعانون من تاريخ مرضي لاضطرابات نزفية أو الحالات التي قد تجعلهم عرضة للنزف (انظر "التأثيرات غير المرغوب فيها").
التفاعل مع التاموكسيفين
قد يؤدي تناول الباروكسيتين، وهو مثبط قوي لإنزيم CYP2D6، إلى خفض تركيزات الاندوكسيفين، وهو أحد المستقلبات النشطة الأكثر أهمية للتاموكسيفين. وبالتالي يجب تجنب استعمال الباروكسيتين، متى أمكن، أثناء العلاج بالتاموكسيفين (انظر "التفاعل مع المنتجات الدوائية الأخرى وغيرها من أشكال التفاعل").
أعراض الانسحاب المسجلة عند وقف العلاج بالباروكسيتين
تعتبر أعراض الانسحاب شائعة الحدوث عند وقف العلاج، وخاصة عندما يكون التوقف مفاجئًا (انظر "التأثيرات غير المرغوب فيها"). في التجارب السريرية، رُصدت حالات عكسية عند إيقاف العلاج مع ٣٠٪ من المرضى الذين يعالجون بالباروكسيتين مقارنة بنسبة ٢٠٪ من المرضى الذين يعالجون بدواء وهمي. وتختلف أعراض الانسحاب إذا وصل الدواء لدرجة الإدمان أو التعلق.
قد تتوقف خطورة أعراض الانسحاب على عدة عوامل، منها مدة العلاج وجرعته ومعدل خفض الجرعة.
رُصدت حالات من الدوار والاضطرابات الحسية (بما في ذلك وخز الأطراف، والإحساس بصدمات كهربائية، والطنين)، واضطرابات النوم (بما في ذلك الأحلام المزعجة)، والهياج أو القلق، والغثيان، والرعاش، والارتباك، والتعرق، والصداع، والإسهال، وخفقان القلب، والتقلب الانفعالي، والتهيج، والاضطرابات البصرية. وبوجه عام، تتراوح درجة هذه الأعراض من خفيفة إلى متوسطة، ولكنها قد تكون شديدة الحدة في حالات بعض المرضى. وغالبًا ما تحدث هذه الأعراض خلال الأيام الأولى من وقف العلاج، ولكن رُصدت حالات نادرة جدًا لتلك الأعراض لدى مرضى غفلوا سهوًا عن أخذ الجرعة. تتقلص هذه الأعراض بصفة عامة من تلقاء نفسها، وتزول عادةً خلال أسبوعين، غير أن المدة قد تزيد مع بعض الأشخاص (شهران إلى ثلاثة أشهر أو أكثر). لذا ينصح بتقليل جرعة الباروكسيتين تدريجيًا عند إيقاف العلاج على مدار فترة تصل إلى عدة أسابيع أو أشهر حسب حاجة المريض (انظر "أعراض الانسحاب المسجلة عند إيقاف العلاج بالباروكسيتين"، ضمن "الجرعات وطريقة تناول الدواء").
التفاعل مع المنتجات الدوائية الأخرى وغيرها من أشكال التفاعل
الأدوية السيروتونينية
كما هو الحال مع مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية الأخرى، قد يؤدي تناول الدواء مع الأدوية السيروتونينية إلى حدوث تأثيرات مرتبطة بالمستقبل 5-HT (متلازمة السيروتونين: انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام"). يوصى بأخذ الحيطة واتخاذ إجراءات مراقبة سريرية مباشرة عند تناول أدوية سيروتونينية (مثل ليفوتربتوفان، وتربتان، وترامادول، ولينيزوليد، وكلوريد ميثيل الثيونينيوم (زرقة الميثيلين)، ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، والليثيوم، وبيثيدين، ومستحضرات حشيشة سان جون – هيوفاريقون) مع الباروكسيتين. كما ينصح بتوخي الحذر **عند** استخدام الفينتانيل في التخدير الكلي أو في علاج الآلام المزمنة. يُمنع استخدام الباروكسيتين مع مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين بسبب مخاطر الإصابة بمتلازمة السيروتونين (انظر "موانع الاستخدام").
بيموزيد
أوضحت إحدى الدراسات زيادة مستويات البيموزيد بمتوسط مرتين ونصف عند تناول جرعة واحدة منخفضة من البيموزيد (٢ مجم) مع ٦٠ مجم من الباروكسيتين. وقد يعود سبب ذلك إلى ما يعرف بخصائص إنزيم CYP2D6 المثبطة للباروكسيتين. ونظرًا للمؤشر العلاجي الضيق للبيموزيد وقدرته المعهودة على إطالة فترة QT، فإنه يوصى بمنع الاستخدام المصاحب للبيموزيد مع الباروكسيتين (انظر "موانع الاستخدام").
إنزيمات التأييض للدواء
قد تتأثر عمليات الأيض والحرائك الدوائية للباروكسيتين بتحفيز إنزيمات التأييض للدواء أو تثبيطها.
في حالة تناول الباروكسيتين مع مثبط معروف لإنزيم التأييض للدواء، يجب الأخذ في الاعتبار استخدام أقل جرعة من الباروكسيتين في النطاق.
ولا يلزم تعديل الجرعة الأولية عند تناول الدواء مع محفزات معروفة لإنزيمات التأييض (مثل كربامازيبين، ريفامبيسين، فينوباربيتال، فينيتوين) أو مع فوسامبرينافير/ريتونافير. ويجب الاسترشاد بالتأثيرات السريرية (التحمل والفعالية) عند أي تعديل لجرعات الباروكسيتين (إما عند بدء استخدام أحد محفزات الإنزيمات أو بعد وقفه).
المحصرات العصبية العضلية
قد تعمل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية على خفض نشاط كولينستيراز البلازما، مما ينتج عنه إطالة الإحصار العصبي العضلي للميفاكوريوم والساكساميثونيوم.
فوسامبرينافير/ريتونافير: أدى تناول فوسامبرينافير/ريتونافير ٧٠٠/١٠٠ مجم مرتين يوميًا مع الباروكسيتين ٢٠ مجم يوميًا مع المتطوعين الأصحاء لمدة ١٠ أيام إلى انخفاض مستويات البلازما للباروكسيتين بدرجة كبيرة بلغت حوالي ٥٥٪. وكانت مستويات البلازما لكل من فوسامبرينافير/ريتونافير أثناء الاستخدام المصاحب مع الباروكسيتين مماثلة للقيم المرجعية للدراسات الأخرى، مما يشير إلى أن الباروكسيتين ليس له تأثير كبير على الأيض مع فوسامبرينافير/ريتونافير. لا تتوفر أي بيانات عن تأثيرات الاستخدام المصاحب للباروكسيتين مع فوسامبرينافير/ريتونافير على المدى الطويل لمدة تزيد عن ١٠ أيام.
بروسيكليدين: يزيد التناول اليومي للباروكسيتين من مستويات البلازما للبروسيكليدين بدرجة كبيرة. وإذا ما لوحظت آثار مضادة للفعل الكوليني، يجب خفض جرعة البروسيكليدين.
مضادات الاختلاج: كاربامازيبين، فينيتوين، فالبروات الصوديوم. لا يبدو أن التناول المصاحب لهذه الأدوية له آثار على خصائص الحركة الدوائية/الديناميكية مع المرضى المصابين بالصرع.
قدرة الباروكسيتين التثبيطية لإنزيم CYP2D6
يعمل الباروكسيتين، مثل مضادات الاكتئاب الأخرى، بما فيها مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية الأخرى، على تثبيط إنزيم سيتوكروم P450 بالكبد وشيفرته هي CYP2D6. وقد يؤدي تثبيط إنزيم CYP2D6 إلى زيادة تركيزات البلازما من الأدوية التي يتم تناولها بشكل متزامن واستقلابها بواسطة هذا الإنزيم. وتتضمن هذه الأدوية بعض مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (مثل كلوميبرامين، ونورتريبتيلين، وديسيبرامين)، ومضادات الذهان من الفينوثيازين (مثل بيرفينازين وثيوريدازين، انظر "موانع الاستخدام")، وريسبيريدون، وأتوموكسيتين، وبعض مضادات اضطراب النظم من النوع 1c (مثل بروبافينون وفليكاينيد) وميتوبرولول. يوصى باستعمال الباروكسيتين مع ميتوبرولول في حالات قصور القلب، وذلك بسبب المؤشر العلاجي المحدود للميتوبرولول في هذه الحالات.
سُجلت حالات لتفاعل الحركية الدوائية بين مثبطات إنزيم CYP2D6 والتاموكسيفين، حيث لوحظ انخفاض في مستويات البلازما بمعدل ٦٥ إلى ٧٥٪ لواحد أو أكثر من الأشكال النشطة للتاموكسيفين، مثل الاندوكسيفين. كما رُصد نقص فعالية التاموكسيفين عند استخدامه بشكل متزامن مع بعض مضادات الاكتئاب المثبطة لاسترداد السيروتونين الانتقائية في بعض الدراسات. وبما أنه لا يمكن استبعاد التأثير المخفف للتاموكسيفين، ينصح بتجنب استخدامه بشكل مصاحب مع مثبطات إنزيم CYP2D6 القوية (بما فيها الباروكسيتين) متى أمكن ذلك (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام").
الكحول
كما هو الحال مع الأدوية ذات التأثير النفساني، ينصح المرضى بتجنب تناول الكحول مع استخدام الباروكسيتين.
مضادات التخثر الفموية
قد يحدث تفاعل ديناميكي دوائي بين الباروكسيتين ومضادات التخثر الفموية. ويمكن أن يؤدي الاستخدام المتزامن للباروكسيتين ومضادات التخثر الفموية إلى نشاط زائد لمنع التخثر مع مخاطر للتعرض للنزف. وعليه، يجب استعمال الباروكسيتين بحذر في حالات المرضى الذين يعالجون بمضادات التخثر الفموية (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام").
الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية وحمض أسيتيل ساليسيليك والعوامل الأخرى المضادة للصفيحات
قد يحدث تفاعل ديناميكي دوائي بين الباروكسيتين والأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية/حمض أسيتيل ساليسيليك. ويمكن أن يؤدي الاستخدام المتزامن للباروكسيتين والأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية/حمض أسيتيل ساليسيليك إلى مخاطر للتعرض للنزف (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام").
يوصى بأخذ الحيطة في حالات المرضى الذين يتناولون مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية بشكل متزامن مع مضادات التخثر الفموية، وهي الأدوية المعروفة بتأثيرها على وظيفة الصفيحات أو التي تزيد من مخاطر النزف (مثل: مضادات الذهان غير التقليدية، كدواء كلوزابين والفينوثيازينات ومعظم مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، وحمض أسيتيل ساليسيليك، والأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية، ومثبطات إنزيم السيكلواوكسيجيناز)، وكذلك مع المرضى الذين يعانون من تاريخ مرضي لاضطرابات نزفية أو الحالات التي قد تجعلهم عرضة للنزف.
برافاستاتين
أشارت بعض الدراسات إلى حدوث تفاعل بين الباروكسيتين والبرافاستاتين، وطرحت احتمال أن يؤدي استعمال الباروكسيتين مع البرافاستاتين إلى ارتفاع مستويات السكر بالدم. وقد يحتاج مرضى البول السكري الذين يتناولون الباروكسيتين مع البرافاستاتين إلى تعديل جرعة عوامل علاج نقص سكر الدم الفموية و/أو الأنسولين (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام")
الخصوبة والحمل والرضاعة
الحمل
أشارت بعض الدراسات الوبائية إلى ارتفاع مخاطر الإصابة بتشوهات خلقية، خاصة في القلب والأوعية الدموية، (مثل عيوب الحاجز البطيني والحاجز الأذيني) مرتبطة باستعمال الباروكسيتين أثناء الثلاثة أشهر الأولى من الحمل. ولم يتم التعرف على الآلية المتسببة في ذلك. حيث أظهرت البيانات أن مخاطر ولادة أطفال مصابين بتشوهات قلبية وعائية بعد تناول الأم للباروكسيتين تقل عن ١٠٠/٢ مقارنة بالمعدل المتوقع للإصابة بنفس العيوب في الأشخاص الآخرين البالغ ١٠٠/١.
يجب عدم استعمال الباروكسيتين أثناء الحمل إلا في الحالات الحرجة. ويتعين على الطبيب صاحب الوصفة التفكير في علاجات بديلة في حالات النساء الحوامل أو اللاتي يخططن للحمل. كما ينبغي تجنب التوقف المفاجئ عن تناول الدواء أثناء فترة الحمل (انظر "أعراض الانسحاب المسجلة عند إيقاف العلاج بالباروكسيتين"، ضمن "الجرعة وطريقة الاستخدام").
يجب ملاحظة حديثي الولادة في حالة استمرار استخدام الأم للباروكسيتين حتى مراحل متأخرة من الحمل، ولا سيما الثلاثة أشهر الأخيرة.
قد تظهر الأعراض التالية على الأطفال حديثي الولادة بعد تناول الأم للباروكسيتين في مرحلة متأخرة من الحمل: ضيق التنفس، زرقان، انقطاع النفس، نوبات، عدم استقرار درجة الحرارة، صعوبة الرضاعة، قيء، نقص السكر في الدم، فرط الضغط، نقص الضغط، فرط المنعكسات، رعاش، تهيج عصبي، سرعة الانفعال، نوام، بكاء مستمر، نيمومة، صعوبة النوم. وقد يرجع سبب هذه الأعراض إلى التأثيرات السيروتونينية أو أعراض الانسحاب. وفي معظم الحالات، تبدأ المضاعفات بعد الولادة مباشرة أو بعدها بوقت قصير (أقل من ٢٤ ساعة).
أوضحت البيانات الوبائية أن استعمال مثبطات استرداد السيروتونين أثناء الحمل، وخاصة في المراحل المتأخرة من الحمل، قد يساعد على ارتفاع مخاطر إصابة الرضيع بفرط ضغط الدم الرئوي المستديم (PPHN). وبلغت نسبة المخاطر المسجلة حوالي خمس حالات لكل ١٠٠٠ حالة حمل. بينما تبلغ النسبة في الأشخاص الآخرين حالة إصابة واحدة بهذا المرض أو اثنتين لكل ١٠٠٠ حالة حمل.
أظهرت الدراسات على الحيوانات أن هناك آثار لنقل السمية عند التكاثر، ولكنها لم تشر إلى تأثيرات ضارة مباشرة لها علاقة بالحمل أو نمو المضغة/الجنين، أو المخاض أو النمو بعد الولادة (انظر "بيانات السلامة ما قبل السريرية").
الرضاعة
يتم إفراز كميات صغيرة من الباروكسيتين في لبن الرضاعة. في الدراسات المنشورة، كانت تركيزات المصل في الأطفال الذين يتغذون على الرضاعة الطبيعية غير ملاحَظَة (أقل من ٢ نانوجرام/مل) أو قليلة جدًا (أقل من ٤ نانوجرام/مل)، ولم يتم اكتشاف أي علامات لتأثيرات الدواء على هؤلاء الرضّع. ونظرًا لعدم توقع أي آثار، لا مانع من الإقدام على الرضاعة الطبيعية.
الخصوبة
أظهرت البيانات المستنبطة من الدراسات على الحيوانات أن الباروكسيتين قد يكون له تأثير على جودة الحيوانات المنوية (انظر "بيانات السلامة ما قبل السريرية"). تطرح بيانات التجارب على الأنسجة البشرية داخل الأنابيب احتمال حدوث بعض التأثير على جودة الحيوانات المنوية، ومع ذلك، أظهرت الحالات البشرية التي يتم علاجها ببعض مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (بما فيها الباروكسيتين) أن التأثير على جودة الحيوانات المنوية يبدو أنه قابل للعلاج. ولم تتم ملاحظة أي تأثيرات على خصوبة الإنسان حتى الآن.
التأثيرات على القدرة على القيادة واستخدام الآلات
أوضحت التجارب السريرية أن العلاج بالباروكسيتين غير مرتبط بالقصور الإدراكي أو الوظائف الحركية النفسية. على الرغم من ذلك، يجب أن ينتبه المرضى إلى قدرتهم على قيادة السيارة وتشغيل الآلات كما هو الحال مع الأدوية نفسانية المفعول.
بالرغم من عدم زيادة الباروكسيتين لحالات ضعف المهارات العقلية والحركية التي يتسبب فيها الكحول، لا ينصح باستعمال الباروكسيتين مع الكحول.
الآثار غير المرغوب فيها
قد تقل التفاعلات الدوائية الضارة المدرجة أدناه في حدتها ومرات تكرارها عند الاستمرار في العلاج، ولا يستدعي ذلك عادةً وقف العلاج. يتم سرد التفاعلات الدوائية الضارة أدناه حسب فئة العضو والتكرار. يتم تحديد التكرارات على النحو التالي: شائعة جدًا (≥ ١٠/١)، شائعة (≥ ١٠٠/١، <١٠/١)، غير شائعة (≥ ١٠٠٠/١، <١٠٠/١)، نادرة (≥ ١٠٠٠٠/١، <١٠٠٠/١)، نادرة جدًا (<١٠٠٠٠/١)، ويشمل ذلك التقارير الفردية.
أمراض الدم واضطرابات الجهاز الليمفاوي
غير شائعة: النزف غير العادي، يكون غالبًا في الجلد والأغشية المخاطية (بما في ذلك الكدمات والنزيف في الأعضاء التناسلية للمرأة).
نادرة جدًا: نقص الصفائح الدموية.
اضطرابات الجهاز المناعي
نادرة جدًا: تفاعلات الحساسية الشديدة والتي قد تكون مميتة (بما في ذلك التفاعلات التأقانية والوذمة الوعائية).
اضطرابات الغدد الصماء
نادرة جدًا: متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد للإدرار (SIADH).
اضطرابات الأيض والتغذية
شائعة: ارتفاع مستويات الكوليسترول، فقدان الشهية.
غير شائعة: رُصد تغير في السيطرة على سكر الدم في حالات المرضى المصابين بالبول السكري (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام").
نادرة: نقص صوديوم الدم.
رُصدت حالات لنقص صوديوم الدم كان أغلبها في المرضى كبار السن، ويرجع سببها أحيانًا إلى متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد للإدرار (SIADH).
الاضطرابات النفسية
شائعة: نيمومة، أرق، هياج، أحلام مزعجة (بما فيها الكوابيس).
غير شائعة: ارتباك، هلاوس.
نادرة: تفاعلات هوسية، قلق، تبدد الشخصية، نوبات هلع، تعذر الجلوس (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام").
عدد مرات التكرار غير معروف: التفكير بالانتحار، السلوك الانتحاري، العداء.
رُصدت حالات تفكير بالانتحار وسلوك انتحاري أثناء العلاج بالباروكسيتين أو في مرحلة مبكرة بعد التوقف عن العلاج (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام").
ولوحظت حالات عدائية في متابعات ما بعد تسويق الدواء.
قد يرجع ظهور هذه الأعراض إلى المرض الكامن
اضطرابات الجهاز العصبي
شائعة: دوار، رعاش، صداع، ضعف التركيز.
غير شائعة: اضطرابات حركة العضلات الهيكلية.
نادرة: تشنجات، متلازمة تململ الساقين (RLS).
نادرة جدًا: متلازمة السيروتونين (قد تتضمن الأعراض هياج، ارتباك، تعرق غزير، هلاوس، فرط المنعكسات، رمع عضلي، قشعريرة، عدم انتظام ضربات القلب، رعاش).
تم تلقي تقارير عن اضطرابات في حركة العضلات الهيكلية، تشمل خلل التوتر الفموي الوجهي، في حالات المرضى الذين يعانون أحيانًا من اضطرابات حركية كامنة أو الذين يستخدمون علاج مضاد للذهان.
الاختلالات البصرية
شائعة: تشوش الرؤية.
غير شائعة: اتساع الحدقة (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام").
نادرة جدًا: المياه الزرقاء على العين الحادة.
اضطرابات الأذن والتيه
عدد مرات التكرار غير معروف: طنين.
اضطرابات القلب
غير شائعة: تسرع القلب الجيبي.
نادرة: بطء النبض.
اضطرابات الأوعية
غير شائعة: ارتفاعات أو انخفاضات مؤقتة في ضغط الدم، نقص ضغط الدم الوضعي.
رُصدت حالات ارتفاع أو انخفاض في ضغط الدم بعد العلاج بالباروكسيتين، وغالبًا يحدث ذلك مع المرضى الذين يعانون مسبقًا من فرط ضغط الدم أو القلق.
اضطرابات الجهاز التنفسي والصدر والمنصِف
شائعة: تثاؤب.
الاضطرابات المعدية المعوية
شائعة جدًا: غثيان.
شائعة: إمساك، إسهال، قيء، جفاف الفم.
نادرة جدًا: نزف الجهاز الهضمي.
اضطرابات الكبد والمرارة
نادرة: ارتفاع إنزيمات الكبد.
نادرة جدًا: أعراض مرضية للكبد (مثل التهاب الكبد، يكون مصحوبًا أحيانًا بيرقان و/أو فشل كبدي).
رُصدت حالات ارتفاع لإنزيمات الكبد. تم تلقي تقارير لما بعد تسويق الدواء تفيد بحدوث حالات مرضية للكبد (مثل التهاب الكبد، ويكون مصحوبًا أحيانًا بيرقان و/أو فشل كبدي) على نحو نادر جدًا. يجب مراعاة وقف العلاج بالباروكسيتين إذا استمر ارتفاع نتائج اختبار وظائف الكبد.
اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلد
شائعة: تعرق.
غير شائعة: طفح جلدي، حكة
نادرة جدًا: تفاعلات جلدية ضارة شديدة (بما في ذلك الحمامي متعدد الأشكال، متلازمة ستيفنز جونسون، تقشّر الأنسجة المتموتة البشروية التسممي)، الشرى، تفاعلات الحساسية الضوئية.
اضطرابات الكلى والبول
غير شائعة: احتباس البول، سلس البول.
اضطرابات الجهاز التناسلي والثديين
شائعة جدًا: خلل وظيفي جنسي.
نادرة: فرط برولاكتين الدم/ثر اللبن، اضطرابات الحيض (بما فيها غزارة الحيض، نزف الرحم، انقطاع الحيض، تأخر الحيض وعدم انتظام الحيض)
نادرة جدًا: قساح.
الاضطرابات العضلية الهيكلية واضطرابات النسيج الضام
نادرة: آلام المفاصل، ألم العضلات
أظهرت الدراسات الوبائية، التي أجريت بشكل رئيسي على المرضى البالغين ٥٠ عامًا أو أكبر، وجود زيادة في مخاطر كسر العظام لدى المرضى الذين يتناولون مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية والأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية. ولم يتم التعرف على الآلية المؤدية إلى هذه المخاطر.
الاضطرابات العامة وحالات الإصابة الموضعية للدواء
شائعة: الوهن، زيادة الوزن
نادرة جدًا: وذمة محيطية.
أعراض الانسحاب المسجلة عند إيقاف العلاج بالباروكسيتين
شائعة: دوار، اضطرابات حسية، اضطرابات النوم، قلق، صداع.
غير شائعة: هياج، غثيان، رعاش، ارتباك، تعرق، تقلب انفعالي، اضطرابات بصرية، خفقان القلب، إسهال، سرعة الانفعال.
يؤدي التوقف عن تناول الباروكسيتين (خاصة عندما يكون مفاجئًا) عادةً إلى ظهور أعراض انسحاب. رُصدت حالات من الدوار والاضطرابات الحسية (بما في ذلك وخز الأطراف، والإحساس بصدمات كهربائية، والطنين)، واضطرابات النوم (بما في ذلك الأحلام المزعجة)، والهياج أو القلق، والغثيان، والرعاش، والارتباك، والتعرق، والصداع، والإسهال، وخفقان القلب، والتقلب الانفعالي، والتهيج، والاضطرابات البصرية.
وبوجه عام، تتراوح درجة هذه الأعراض من خفيفة إلى متوسطة وتكون محدودة ذاتيًا، ولكنها قد تكون شديدة/مطولة في حالات بعض المرضى. لذا ينصح بوقف تناول الباروكسيتين تدريجيًا عن طريق إجراءات خفض الجرعة إذا لم تعد هناك حاجة إلى العلاج به (انظر "الجرعة وطريقة الاستخدام" و"تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام").
الحالات العكسية من التجارب السريرية على الأطفال
لوحظت الحالات العكسية التالية:
ارتفاع نسبة السلوكيات المرتبطة بالانتحار (بما فيها محاولات الانتحار والأفكار الانتحارية)، سلوكيات إيذاء النفس، وزيادة العداء. كما لوحظت الأفكار الانتحارية ومحاولات الانتحار بشكل أساسي في التجارب السريرية على المراهقين المصابين باضطرابات اكتئاب شديدة. ويحدث العداء الزائد على وجه التحديد في الأطفال الذين يعانون من اضطراب الوسواس القهري، وخاصة لدى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن ١٢ عامًا.
الأعراض الأخرى المسجَّلة: فقدان الشهية، رعاش، تعرق، فرط النشاط الحركي، هياج، عدم الثبات الانفعالي (بما في ذلك البكاء وتقلبات الحالة المزاجية)، الحالات العكسية المرتبطة بالنزف، وتحدث أغلبها في الجلد والأغشية المخاطية.
الأعراض المسجَّلة بعد وقف/خفض جرعة الباروكسيتين هي: عدم الثبات الانفعالي (بما في ذلك البكاء، تقلبات الحالة المزاجية، إيذاء النفس، الأفكار الانتحارية، محاولات الانتحار)، العصبية، الدوار، الغثيان، آلام في البطن (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام").
انظر "خصائص الديناميكا الدوائية" لمزيد من المعلومات عن التجارب السريرية على الأطفال.

الجرعة الزائدة
الأعراض والعلامات
توضح المعلومات المتوفرة عن الجرعة الزائدة من الباروكسيتين وجود هامش أمان كبير.
أشارت التجارب التي تم إجراؤها عن الجرعة الزائدة من الباروكسيتين إلى رصد حالات متمثلة في الحمى والانقباضات العضلية اللاإرادية، بالإضافة إلى تلك الأعراض الموضحة في "التأثيرات غير المرغوب فيها". ولقد تعافى المرضى عمومًا دون حدوث مضاعفات مرضية خطيرة عند تناول جرعات تصل إلى ٢٠٠٠ مجم من هذا الدواء دون تناول أدوية أخرى. كما رُصدت حالات أخرى مثل الغيبوبة أو تغيرات في مخطط كهربية القلب في بعض الأحيان، ويندر تمامًا حدوث نتائج مميتة، ولكن قد يحدث ذلك عمومًا عند تناول الباروكسيتين مع الأدوية الأخرى ذات التأثير النفساني، مع تناول الكحول أو بدونه.
المعالجة
لا يوجد ترياق محدد معروف.
يجب أن تشمل طريقة المعالجة على تلك الإجراءات العامة المستخدمة في إدارة الجرعة الزائدة مع أي من مضادات الاكتئاب. ويمكن إعطاء ٢٠ إلى ٣٠ جم من الفحم النباتي المنشط خلال بضع ساعات من تناول الجرعة الزائدة لتقليل امتصاص الباروكسيتين. ويجب توفير الرعاية الداعمة والمراقبة المستمرة للمؤشرات الحيوية مع الملاحظة الدقيقة. كما يجب تقديم التدبير العلاجي للمريض حسب الحاجة السريرية.
الخصائص الدوائية
خصائص الديناميكا الدوائية
الفئة المعالجة الدوائية: مضادات الاكتئاب – مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية، رمز ATC: N06A B05
آلية التفاعل
الباروكسيتين هو مثبط انتقائي وقوي لدخول 5- هيدروكسي تريبتامين (5-HT، السيروتونين)، ويعتقد أن تفاعله المضاد للاكتئاب وفعاليته في علاج اضطراب الوسواس القهري، واضطرابات القلق الاجتماعي/الرهاب الاجتماعي، واضطراب القلق العام، والاضطرابات النفسية بعد الإصابة واضطراب الهلع مرتبطة بتثبيطه الخاص لدخول 5-HT في الخلايا العصبية بالمخ.
لا يرتبط الباروكسيتين كيميائيًا بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات وغيرها من مضادات الاكتئاب.
يتميز الباروكسيتين بألفته المنخفضة مع المستقبلات الكولينية المسكارينية، وأشارت الدراسات على الحيوانات فقط إلى خصائصه الضعيفة المضادة للفعل الكوليني.
وفقًا لهذا الفعل الانتقائي، أوضحت الدراسات داخل الأنابيب أنه، على عكس مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، يتميز الباروكسيتين بألفته القليلة مع ألفا ١، وألفا ٢، ومستقبلات الأدرينالين بيتا، ومستقبلات الدوبامين (D2)، والمركبات المشابهة لمستقبلات 5-HT1، و5-HT2، والهستامين (H1). تم تدعيم نقص التفاعلات مع المستقبلات بعد المشبكية في الأحياء بالدراسات في الأنابيب التي أثبتت قلة خصائص تثبيط الجهاز العصبي المركزي ونقص ضغط الدم.
تأثيرات الديناميكا الدوائية
لا يسبب الباروكسيتين أي قصور في الوظائف الحركية النفسية، ولا يحفز الآثار التثبيطية للإيثانول.
مثل مثبطات استرداد 5-HT الانتقائية، يتسبب الباروكسيتين في حدوث أعراض التنبيه الزائد لمستقبلات 5-HT عندما تناولته حيوانات تم إعطاؤها قبل ذلك مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين (MAO) أو تربتوفان.
أشارت الدراسات السلوكية ومخطط كهربية الدماغ إلى أن الباروكسيتين يتم تنشيطه بشكل ضعيف عند تناوله بجرعات تزيد عما هو مطلوب عادةً لتثبيط دخول 5-HT. ولا تشبه خصائص التنشيط "الأمفيتامين" من حيث الطبيعة.
كما توضح الدراسات على الحيوانات أن الباروكسيتين يتحمله الجهاز القلبي الوعائي بدرجة جيدة. حيث لا يُحدث الباروكسيتين أي تغيرات سريرية كبيرة في ضغط الدم ومعدل ضربات القلب ومخطط كهربية القلب بعد إعطائه لأشخاص أصحاء.
تبين الدراسات أن الباروكسيتين يتمتع باستعداد منخفض جدًا لتثبيط الآثار الخافضة لضغط الدم للغوانيثيدين، وذلك على عكس مضادات الاكتئاب التي تثبط دخول النورادرينالين.
عند علاج الاضطرابات الاكتئابية، يُظهر الباروكسيتين فعالية مماثلة لمضادات الاكتئاب التقليدية.
وهناك أيضًا بعض الدلائل التي تشير إلى احتمالية جدوى الباروكسيتين العلاجية في حالات المرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج التقليدي.
لا يكون للجرعة الصباحية للباروكسيتين أي تأثير مضر على جودة النوم أو مدته. علاوة على ذلك، من المحتمل أن ينعم المرضى بنوم أفضل عند الاستجابة لعلاج الباروكسيتين.
تحليل قابلية الإقدام على الانتحار بين البالغين
أظهر تحليل خاص بالباروكسيتين تم إجراؤه خلال التجارب المراقَبة بغفل على البالغين المصابين باضطرابات نفسية أن معدل تكرار السلوكيات الانتحارية بين الشباب (تتراوح أعمارهم بين ١٨-٢٤ عامًا) الذين يعالجون بالباروكسيتين أعلى مقارنة بهؤلاء الذين يعالجون بدواء وهمي (٢٫١٩٪ مقابل ٠٫٩٢٪). بينما لم تتم ملاحظة هذه النسبة المرتفعة في المجموعات الأكبر سنًا. في حالات البالغين المصابين باضطرابات اكتئاب شديدة (جميع الأعمار)، كانت هناك زيادة في عدد مرات تكرار السلوكيات الانتحارية للمرضى الذين يتلقون العلاج بالباروكسيتين مقارنة بدواء وهمي (٠٫٣٢٪ مقابل ٠٫٠٥٪)، وكانت كل الحوادث متمثلة في محاولات الانتحار. ومع ذلك، كانت أغلب هذه المحاولات الخاصة بحالات الباروكسيتين (٨ من ١١) في الشباب (انظر أيضًا "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام").
الاستجابة للجرعة
أوضحت الدراسات التي تم إجراؤها على الجرعات الثابتة أن هناك منحنى ثابتًا للاستجابة للجرعة، مع عدم اقتراح أي مزايا فيما يتعلق بفعالية استخدام جرعات أعلى من الجرعات الموصى بها. وبالرغم من ذلك،تطرح بعض البيانات السريرية احتمال أن تكون زيادة معايرة الجرعة ذات فائدة لبعض المرضى.
الفعالية على المدى الطويل
تم إثبات فعالية الباروكسيتين على المدى الطويل في علاج حالات الاكتئاب بإحدى دراسات المداومة لمدة ٥٢ أسبوعًا مع تصميم لمنع الانتكاس: ١٢٪ من المرضى الذين يتلقون الباروكسيتين (٢٠ إلى ٤٠ مجم يوميًا) حدث لهم انتكاس، مقابل ٢٨٪ من المرضى الذين يعالجون بدواء وهمي.
تم اختبار فعالية الباروكسيتين على المدى الطويل في علاج اضطراب الوسواس القهري بثلاث دراسات المداومة لمدة ٢٤ أسبوعًا مع تصميم لمنع الانتكاس. حققت إحدى الدراسات الثلاثة اختلافًا ملحوظًا في نسبة المنتكسين بين الباروكسيتين (٣٨٪) وبين الدواء الوهمي (٥٩٪).
تم إثبات فعالية الباروكسيتين على المدى الطويل في علاج اضطرابات الهلع بإحدى دراسات المداومة لمدة ٢٤ أسبوعًا مع تصميم لمنع الانتكاس: ٥٪ من المرضى الذين يتلقون الباروكسيتين (١٠ إلى ٤٠ مجم يوميًا) حدث لهم انتكاس، مقابل ٣٠٪ من المرضى الذين يعالجون بدواء وهمي. وتم تدعيم هذه النتيجة بدراسة مداومة استمرت لمدة ٣٦ أسبوعًا.
لم يتم إثبات فعالية الباروكسيتين على المدى الطويل في علاج اضطرابات القلق الاجتماعي واضطرابات القلق العام والاضطرابات النفسية بعد الإصابة على النحو الكافي.
الحالات العكسية من التجارب السريرية على الأطفال
في التجارب السريرية قصيرة الأجل (ما يصل إلى ١٠ - ١٢ أسبوعًا) على الأطفال والمراهقين، لوحظت الحالات العكسية التالية على المرضى الذين يعالجون بالباروكسيتين بنسبة تكرار لا تقل عن ٢٪ من المرضى وبمعدل ضعف الدواء الوهمي على الأقل: ارتفاع معدل السلوكيات المرتبطة بالانتحار (بما فيها محاولات الانتحار والأفكار الانتحارية) وسلوكيات إيذاء النفس وزيادة العداء. رُصدت الأفكار الانتحارية ومحاولات الانتحار بشكل أساسي في التجارب السريرية على المراهقين المصابين باضطرابات اكتئاب شديدة. بينما حدثت حالات العداء الزائد تحديدًا في حالات الأطفال الذين يعانون من اضطراب الوسواس القهري، وخاصة في الأطفال الأصغر سنًا الذين تقل أعمارهم عن ١٢ عامًا. ومن الحالات التي تم رصدها كثيرًا عند العلاج بالباروكسيتين مقارنة بدواء وهمي هي: فقدان الشهية، الرعاش، التعرق، فرط النشاط الحركي، الهياج، عدم الثبات الانفعالي (بما في ذلك البكاء وتقلبات الحالة المزاجية).
في التجارب التي استعانت بنظام خفض الجرعات، كانت الأعراض التي رُصدت أثناء مرحلة خفض جرعات الباروكسيتين أو عند إيقاف العلاج به بنسبة تكرار لا تقل عن ٢٪ من المرضى وبمعدل ضعف الدواء الوهمي على الأقل كما يلي: عدم الثبات الانفعالي (بما في ذلك البكاء، تقلبات الحالة المزاجية، إيذاء النفس، الأفكار الانتحارية، محاولات الانتحار)، العصبية، الدوار، الغثيان، آلام في البطن (انظر "تحذيرات خاصة واحتياطات الاستخدام").
في خمس دراسات جماعية متوازية أجريت خلال فترة من ثمانية أسابيع إلى ثمانية أشهر من العلاج، لوحظت حالات عكسية مرتبطة بالنزف، كان أغلبها في الجلد والأغشية المخاطية، في حالات المرضى الذين يعالجون بالباروكسيتين بنسبة تكرار ١٫٧٤٪ مقارنة بنسبة ٠٫٧٤٪ في حالات المرضى الذين يتلقون العلاج بدواء وهمي.
خصائص الحركة الدوائية
الامتصاص
يمتص الباروكسيتين جيدًا بعد تناوله عن طريق الفم ويخضع لعملية أيض المرور الأولي. نظرًا لعملية أيض المرور الأولي، تكون كمية الباروكسيتين المتوفرة للدوران المجموعي أقل من تلك التي يتم امتصاصها من السبيل الهضمي. ويحدث تشبع جزئي لتأثير المرور الأولي ونقص تصفية البلازما عندما يزيد الحمل على الجسم نتيجة للجرعات الفردية العالية أو عند تناول جرعات متعددة. وينتج عن ذلك زيادات غير متناسبة في تركيزات البلازما، وبالتالي تكون معلمات الحركة الدوائية غير ثابتة، مما يتسبب في حركية لاخطية. مع ذلك، تكون اللاخطية صغيرة عمومًا ومقتصرة على هؤلاء الأشخاص الذين يحققون مستويات بلازما منخفضة بجرعات قليلة.
يتم الوصول إلى مستويات الثبات الجهازية بعد مرور من ٧ إلى ١٤ يومًا من بدء العلاج باستخدام صيغ فورية أو ذات إطلاق مقنن، ولا يبدو أن الحرائك الدوائية تتغير خلال العلاج طويل المدى.
التوزيع
يتوزع الباروكسيتين بشكل شامل على الأنسجة، وتشير حسابات الحركة الدوائية إلى أن نسبة ١٪ فقط من الباروكسيتين الموجود بالجسم تستقر في البلازما.
ترتبط نسبة ٩٥٪ تقريبًا من الباروكسيتين مع البروتين في التركيزات العلاجية.
لم يتم اكتشاف علاقة متبادلة بين تركيزات البلازما للباروكسيتين والتأثير السريري (الأعراض العكسية والفعالية).
التحول الحيوي
إن المستقلبات الرئيسية للباروكسيتين هي مواد قطبية ومقترنة ناتجة عن عمليتي الأكسدة وإضافة مجموعة الميثيل اللتين تتم تصفيتهما بسرعة. ونظرًا لقلة النشاط الدوائي النسبي لهما، من المستبعد أن يساهما في التأثيرات العلاجية للباروكسيتين.
ولا يؤثر الأيض على فعل الباروكسيتين الانتقائي لتمثيل 5-HT بالأعصاب.
الطرح
تبلغ نسبة الإفراغ البولي للباروكسيتين غير المتحول عمومًا أقل من ٢٪ من الجرعة، بينما تكون نسبته للمستقلبات حوالي ٦٤٪ من الجرعة. يتم إخراج ٣٦٪ من الجرعة في البراز، ويحتمل أن يتم ذلك عبر الصفراء، ويمثل الباروكسيتين غير المتحول أقل من ١٪ من الجرعة. ومن ثمّ، فإن الباروكسيتين يتم طرحه بالكامل تقريبًا بواسطة الأيض.
يعد إخراج المستقلبات ثنائي الطور، يكون في البداية نتيجة لأيض المرور الأولي ثم يتم التحكم به بواسطة الإطراح الجهازي للباروكسيتين.
العمر النصفي الإطراحي متغير، ولكنه يستغرق يومًا واحدًا عادةً.
الفئات الخاصة من المرضى
كبار السن المصابون بقصور كلوي/كبدي
تحدث تركيزات بلازما مرتفعة من الباروكسيتين في حالات المرضى كبار السن وفي تلك الحالات المصابة بقصور كلوي شديد أو المصابة بقصور في وظائف الكبد، إلا أن نطاق تركيزات البلازما يتداخل مع ذلك الخاص بالأشخاص البالغين الأصحاء.
بيانات السلامة ما قبل السريرية
أجريت دراسات لعلم السموم على النسانيس الريسوسية والجرذان البيضاء، وكان المسار الأيضي مماثلاً في الاثنين لذلك الموصوف للإنسان. وكما كان متوقعًا مع الأمينات المحبة للشحوم، بما فيها مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، تم اكتشاف شحام فسفوري في الجرذان. ولم تتم ملاحظة الشحام الفسفوري في الدراسات التي أجريت على الرئيسيات بإعطاء جرعات أعلى بست مرات من نطاق الجرعات السريرية الموصى بها لمدة عام.
التسرطن: لم يظهر أي تأثير مكوّن للأورام للباروكسيتين خلال إجراء الدراسات على الجرذان والفئران لمدة عامين.
السمية الوراثية: لم تتم ملاحظة سُمية وراثية في مجموعة من الاختبارات داخل الأنابيب وعلى الأحياء.
أظهرت دراسات السمية على التكاثر التي أجريت على الجرذان أن الباروكسيتين يؤثر على خصوبة الأنثى والذكر من خلال
تقليل مؤشر الخصوبة ومعدل الحمل. وفي الجرذان، تم رصد زيادة في معدل وفيات الجراء وتأخر تكوّن
العظام. ويحتمل أن ترتبط التأثيرات الأخيرة بسمية الأم، ولا تعتبر
تأثيرًا مباشرًا على الجنين/الوليد.
الخصائص الصيدلانية
قائمة السواغات
لب القرص:
ثنائي الهيدرات فوسفات الكالسيوم ثنائي القاعدة
غليكولات النشا الصودي (النوع A)
سترات الماغنيسيوم
غلاف القرص:
هيبروميلوس
ماكروغول ٤٠٠
بوليسوربات ٨٠
ثاني أكسيد التتانيوم
عدم التوافق
لا ينطبق.
فترة الصلاحية
تاريخ الصلاحية موضّح على العبوة الخارجية.
الاحتياطات الخاصة بالتخزين
لا يجوز تخزين الدواء في درجة حرارة أعلى من ٣٠ درجة مئوية.
يُحفظ في العبوة الأصلية للحماية من الضوء.
طبيعة ومحتويات العبوة
عبوات شرائط مقاومة لاستخدام الأطفال تحتوي على البولي فينيل كلوريد غير الشفاف *(PVC)* ومغطى من الخلف برقاقة من الألومنيوم مغطاة بالورق.
الشركة المصنعة
تم التصنيع بواسطة:
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Poland
مالك ترخيص التسويق
SmithKline Beecham Limited, Brentford, Middlesex, UK
SEROXAT علامة تجارية لمجموعة شركات GSK.
© ٢٠١٦ مجموعة شركات GSK.
جميع الحقوق محفوظة
تاريخ النص: ٢٠ مايو ٢٠١٥
إن هذا دواء
الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.
اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الإستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك.
- الطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لاتقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لاتكررصرف الدواء بدون وصفة طبية.
- لاتترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال.
مجلس وزراء الصحة العرب، اتحاد الصيادلة العرب.

123736