

克憂果™ 持續性藥效錠 12.5 毫克

SEROXAT™ CR Tablets 12.5 mg (Paroxetine)

衛署藥輸字第 024256 號

定性與定量組成

錠劑：每錠所含的 paroxetine hydrochloride 相當於 12.5 毫克 paroxetine 游離鹽基。

劑型

12.5 毫克錠劑：黃色，一面刻有 "GSK " 的字樣，另一面刻有 12.5。

臨床特性

【適應症】

治療成人之：重鬱症，恐慌症，經前不悅症，社交畏懼症(社交焦慮症)

說明：

1.重鬱症 (Major Depressive Disorder)

成人：

SEROXAT CR 錠劑用於治療重憂鬱症患者。

2.恐慌症 (Panic Disorder)

SEROXAT CR 錠劑可用於治療有/無懼曠症(agoraphobia)之恐慌症患者。

3.經前不悅症 (Premenstrual Dysphoric Disorder)

SEROXAT CR 錠劑可用於治療經前不悅症(PMDD)

4.社交畏懼症/社交焦慮症 (Social Anxiety Disorder/Social Phobia)

SEROXAT CR 錠劑對於治療社交畏懼症/社交焦慮症是有效的。

關於 *SEROXAT* CR 錠劑用於長期性治療社交畏懼症/社交焦慮症之效果尚未被評估。因此，若是要長期使用 *SEROXAT* CR 錠劑來治療社交畏懼症/社交焦慮症，則醫師須定期評估 *SEROXAT* CR 對個別病患長期用藥的效益性。

兒童與青少年(低於 18 歲)：

對前述所有適應症而言，*SEROXAT* CR 不可使用在低於 18 歲之兒童及青少年。(見警語與注意事項)

尚未針對低於 18 歲之兒童及青少年做 *SEROXAT* CR 藥效的研究。然而，對有重鬱症之兒童及青少年使用 *SEROXAT* CR 錠劑的對照組試驗卻顯示沒有藥效，並且不支持在此族群使用 *SEROXAT* 作為治療。

對於低於 7 歲之兒童 *SEROXAT* 對其安全性與藥效性尚未被研究。

【劑量與用法】

本藥須由醫師處方使用

建議一天投予一次 *SEROXAT* CR，於晨間，與食物併服與否皆可。

必須告知病患，*SEROXAT* CR 錠劑不可以咀嚼或是壓碎，必須整粒吞服。

1. 重鬱症

成人：

初始建議劑量是 25 mg/天。若是有些病患對於 25 mg 劑量沒有反應，則可以每天增量 12.5 mg，視病患反應最高可增至 62.5 mg/天。每次之劑量調整需間隔至少一週。

與所有的抗憂鬱劑一樣，在開始治療的二至三週內，應視情況調整其劑量，之後，尚可依臨床需要調整劑量。患者應持續充分治療一段的時間，以確定症狀完全消失。時間可能需要好幾個月。

2. 恐慌症

患者應由每日 12.5 mg 開始，然後根據患者的臨床反應每週增加 12.5 mg。有些病患可能要將劑量增至最大劑量 75 mg 才會產生藥效。根據一般的經驗，在治療的初期，恐慌症狀可能會惡化，因此建議以低劑量開始治療。

恐慌症患者需持續治療一段足夠時間以確保已無症狀，這段時間可能需要數個月甚至更久。

3. 經前不悅症 (Premenstrual Dysphoric Disorder)

建議初始劑量為每日 12.5 mg。對 12.5 mg 之劑量沒有反應的病患，增加劑量到 25 mg/天可能會有效。劑量之調整至少間隔一週，須定期評估經前不悅症患者持續使用本藥之必要性。

4. 社交畏懼症/社交焦慮症

建議初始劑量為每日 12.5 mg。對 12.5 mg 之劑量沒有反應的病患，增加劑量可能會有效。可依其需要每次增量 12.5 mg，最高可增至每日 37.5mg。每次劑量調整須至少間隔一週。

一般須知

老年人：

老年人曾經發生 paroxetine 血中濃度增加，但是該濃度的範圍涵蓋在年輕人中觀察到的值。

初始劑量可由 12.5 mg/每天開始著手，可以增加到 50 mg/每天。

兒童及青少年(低於 18 歲)：

SEROXAT CR 不可以使用在兒童或是低於 18 歲之青少年 (見適應症及注意事項)
腎臟/肝臟 功能不全：

有嚴重腎臟功能不全或是肝臟功能不全的病患會發生 paroxetine 血漿濃度增加的情形(肌酸酐清除率 < 30 ml/每分鐘)。所以必須將劑量限制在最低範圍。

SEROXAT 之停用：

如同其他對精神有顯著影響的藥物治療，必須避免突然停藥(參見警語與不良反應)。此使用在現今臨床試驗的逐漸減量療程，是每星期減少每日劑量 10 mg/每天(相當於 CR 錠劑每天 12.5 mg)。

當每日劑量到達 20 mg/每天(相當於 CR 錠劑 25 mg/每天)，病患在停止治療前持

續此劑量一週。若是減少劑量或是停藥後發生不能忍受的症狀，則可能必須考慮重新使用先前的劑量。接下來，醫師可以繼續減少劑量，但是必須以較平緩的速度進行。

【禁忌症】

已知對 paroxetine 與其賦型劑成分有過敏反應的病患。

SEROXAT CR 不可以與單胺類氧化劑(MAO)抑制劑併用(包括抗生素 linezolid，一種可逆且非選擇性的 MAO 抑制劑以及 methylthionium chloride (methylene blue))，也不可以用在剛停用 MAO 抑制劑治療 2 星期內的病患上。同樣的，在停止 *SEROXAT CR* 錠劑之治療後的兩週內，也不應使用 MAO 抑制劑(見'藥物交互作用')。

SEROXAT CR 錠劑不應與 thioridazine 併用，因為，就和其它會抑制肝臟酵素 CYP450 2D6 的藥物一樣，paroxetine 會升高 thioridazine 的血中濃度(見'藥物交互作用')。單獨投予 thioridazine 會導致 QTc 間隔延長，並伴隨發生嚴重的心室節律不整(如 torsades de points)和猝死。

SEROXAT CR 錠劑不應與 pimozide 併用(見'藥物交互作用')。

【警語及注意事項】

服藥期間應嚴密監視患者之憂鬱症情形，以防其發生自殺行為。

兒童及青少年 (低於 18 歲)

尚未針對低於 18 歲之兒童及青少年做 *SEROXAT CR* 藥效的研究。然而，對有重鬱症之兒童及青少年使用 *SEROXAT CR* 錠劑的對照組試驗卻顯示沒有藥效，並且不支持在此族群使用 *SEROXAT* 作為治療。

對於低於 7 歲之兒童 *SEROXAT* 對其安全性與藥效性尚未被研究。

在有重憂鬱疾患或是精神疾患之兒童或是青少年或青年人使用抗憂鬱藥會增加其自殺的想法與行為。在兒童與青少年之 *SEROXAT* 之臨床試驗，以 *SEROXAT* 治療病患比起安慰劑更易產生關於自殺傾向(自殺的傾向及自殺的想法)及敵意(侵略性，反抗的行為與憤怒)的副作用。(見不良反應)。缺乏關於兒童及青少年的成長，熟成，認知與行為的發展之長期安全性資料。

成人之臨床上的惡化與自殺風險

年輕成人，尤其患有重鬱疾患，在以 *SEROXAT CR* 治療時可能會增加自殺行為的風險。一個對有精神疾病成人的對照組控制試驗顯示，雖然統計上無明顯差異，但以 paroxetine 治療的年輕成人(18-24 歲)相對於對照組，有較高的自殺行為頻率(17/776 [2.19%]比 5/542 [0.92%])。在年齡較大的組別(25-64 歲和 65 歲以上)並未觀察到此現象。患有重鬱疾患的成人(所有年齡)，以 paroxetine 治療的組別相較於對照組，有統計上有意義的自殺行為頻率的增加(11/3455 [0.32%]比 1/1978 [0.05%];所有事件皆為自殺意圖)。然而，在 paroxetine 治療組的這些自殺意圖，大部分來自 18-30 歲年輕成人(8/11)。這些重鬱疾患資料顯示，精神疾病有較高發生率的年輕成人可能會擴張到超過 24 歲。

不論是否有使用抗憂鬱劑的治療，有憂鬱症的病患可能會有憂鬱症狀惡化的情形

與/或出現自殺想法與行爲。這種風險會持續直到臨床症狀有顯著緩解爲止。臨床上一般經驗指出，全部的抗憂鬱治療中，在復原的初期會增加自殺的風險。以 *SEROXAT* 治療其他的精神症狀可能會增加自殺行爲的風險，而這些精神症狀可能也會伴隨有重憂鬱症。

此外，曾有自殺行爲或是想法的病患，年輕成人，或是在治療開始之前即已有相當程度的自殺想法的病患，這些都是屬於有自殺思想或是自殺傾向風險較大的人。所有任何年齡層之患者在治療期間，都應監測是否有臨床上的惡化(包括新症狀的產生)及自殺傾向，尤其是在療程初期或劑量改變時(不論增加或減少)。若是這些徵狀出現，病患(與看護病患的人)必須監控任何的症狀之惡化(包括新症狀之產生)，與/或自殺想法/行爲或是傷害自己的想法出現，並且立即尋求醫療上的忠告。

必須瞭解的是，某些症狀之發作，像是興奮，*Akathisia*，或狂躁，可能與當下的疾病狀態本身或是藥物治療有關(見 *akathisia* 與狂躁與雙極性疾患；不良反應)。必須考慮改變治療方式，包括可能停止藥物治療，對於那些臨床上惡化的患者(包括有新症狀產生)與/或出現自殺念頭/行爲，特別是如果這些症狀是嚴重的，忽然發作的，或是並非疾患原來有的症狀的病人，必須考慮改變治療方式，或是停止藥物治療的可能性等等。

Akathisia

少見，當使用 *SEROXAT* 或是其他 SSRIs 會造成 *akathisia* 之形成，這種特徵是一種內在不安的感覺，心身運動的激動狀態，像是無法坐下或是站著，這經常仍是與個人主觀上的不快有關，且在治療最初的幾個星期最容易發生。

血清素症候群/鎮神劑惡性症候群

在罕見的情形下使用 *SEROXAT* 會產生血清素症候群或鎮神劑惡性類症候群，特別是併用血清素與/或鎮神劑藥物。因爲這症狀可能會造成威脅生命的情形，如果有下列狀況發生(像是有體溫過高，僵直，肌陣攣，自律不穩定伴隨生命跡象快速波動，心理狀態改變包括混亂，易怒，極度不安發展到極度興奮與昏迷)必須停用 *SEROXAT* 且須開始根據症狀做治療。*SEROXAT* 不可與 serotonin 先驅物併用(像是 L-tryptophan, oxitriptan)，因爲會有血清素症候群發生之危險性(請見禁忌症與藥物交互作用)。

躁症與雙極性疾患：

重大憂鬱症狀可能是雙極性疾患的初始症狀。一般認爲(雖尚未建立在控制試驗)單獨以抗憂鬱劑治療此症狀可能會有促成有雙極性疾患風險的患者產生混合性／躁症症狀的情形。在開始以抗憂鬱劑治療之前，病患必須充分篩檢以決定是否有雙極性疾患之風險，這樣的篩檢必須包括詳細的精神疾病病史，包括家族之自殺，雙極性疾患，與憂鬱症之病史。必須注意到 *SEROXAT* 並不被允許治療雙極性疾患。就如同所有的抗憂鬱藥物，paroxetine 必須小心使用在有躁症病史的患者身上。

骨折

流行病學的骨折風險研究顯示暴露在某些抗抑鬱劑包括 SSRI，有骨折相關之通報。此風險發生於治療期間，且於開始治療時最為明顯。基於保護服用 *SEROXAT CR* 之患者應考慮骨折發生的可能性。

單胺氧化酶抑制劑

必須至少在停用 MAO 抑制劑之後兩週才小心地開始使用 *SEROXAT*，至少在停用 MAO 抑制劑之後兩週，並且劑量必須逐漸增加直到到達有效的反應。(見禁忌症與藥物交互作用)

腎臟/肝臟功能不全

嚴重腎功能不全或是肝功能不全患者必須小心用藥(見劑量與用法)。

癲癇

與其它抗憂鬱劑一樣，*SEROXAT* 應小心用於癲癇患者。

抽搐(Seizures)

整體而言，以 *SEROXAT* 治療之患者，其抽搐的發生率 < 0.1%。任何患者只要發生抽搐的現象，即應停用 *SEROXAT*。

電擊療法(ECT)

目前對於同時使用 paroxetine 跟 ECT 的臨床經驗很少。

青光眼

與其它的 SSRI 一樣，paroxetine 會引起散瞳，對狹角性青光眼患者，仍應小心使用。

低血鈉症

低血鈉症極罕見於報告，多數發生在老年人，低血鈉症的現象通常在停用 paroxetine 後即可恢復正常。

出血

有報告指出，服用 *SEROXAT* 會造成皮膚及黏膜組織出血(包括腸胃出血)。因此，*SEROXAT* 須小心用於同時使用會增加出血危險之藥物的病人，以及已知有出血傾向或患有易引發出血現象之疾病的病人。

心臟疾病

與所有的精神藥物一樣，在治療患有心臟疾病之患者時，應多加小心。

成人停用 *SEROXAT* 治療所產生的症狀：

成人的臨床試驗中，服用 *SEROXAT* 的病患中有 30% 在停藥後有副作用產生，在對照組中則有 20%。這些戒斷症狀的發生，與藥物濫用產生之藥物上癮或依賴是不一樣的。

頭昏眼花，知覺干擾(包括皮膚感覺異常、電休克感覺與耳鳴，睡眠干擾(包括強烈作夢)，煩亂或焦慮，噁心，顫抖，混亂，流汗，頭痛腹瀉等等都會被報導。一般來說這些症狀都是輕微至中度，但對某些病患來說卻是嚴重的。通常是在停用最初幾天會發生，但是有極少的報告指出，有些病患僅僅不慎漏掉服用一次劑量也會發生有這種情形。一般來說這些症狀都是自限的，並且在 2 週內可以緩解，雖然某些個體可能需要更多的時間(2 - 3 個月或更久)。因此建議當要停用

SEROXAT 時必須逐漸減少用藥，為期可能需要超過數週或是數個月，視病患需求而定。

(詳見停用 *SEROXAT*，劑量與用法)

兒童與青少年停用 *SEROXAT* 治療之症狀：

兒童與青少年之臨床試驗中，停藥之副作用在 *SEROXAT* 組發生率是 32%，在對照組是 24%。約有 2% 以上之病患在停用 *SEROXAT* 會產生，且其發生率約是對照組的兩倍的副作用包括有：情緒不穩定(包括自殺的念頭，自殺的傾向，情緒改變與落淚)，緊張，頭暈，噁心，腹部疼痛(見不良反應)。

【藥物交互作用】

Serotonergic 藥物：

就像其它的 SSRIs，與 serotonergic 藥物併用可能會導致 5-HT 相關反應的發生 (serotonin 症候群：見警語及注意事項)。當 serotonergic 藥物(如 L-tryptophan, triptans, tramadol, SSRIs, lithium, fentanyl 及 St. John's Wort – Hypericum perforatum – preparations)與 *SEROXAT* CR 錠劑併用時須特別注意並且需要做密切的臨床監控。*SEROXAT* CR 錠劑不應與 MAO 抑制劑(包括抗生素 linezolid，一種可逆且非選擇性的 MAO 抑制劑以及 methylthioninium chloride (methylene blue)) 併用(見禁忌症)。

Pimozide：

一項單一低劑量之 pimozide (2 mg) 研究發現併用 pimozide 與 paroxetine 會造成 pimozide 量增加。已知 paroxetine 會對 CYP2D6 造成抑制性質。因為 pimozide 之治療指數狹窄與其已知之延長 QT interval 之能力，故禁忌併用 Pimozide 與 *SEROXAT*(見禁忌症)。

藥物代謝酶：

Paroxetine 之代謝與藥物動力學可能會因其藥物代謝酶之受到其他因素之影響而有改變。

當 *SEROXAT* 即將併用一已知之藥物代謝酶抑制劑，則必須考慮使用最低劑量。

對於併用 *SEROXAT* 與已知之藥物代謝酶誘導劑並沒有初始調整劑量，(例如：carbamazepine, rifampicin, Phenobarbital, phenytoin)。任何接下來的劑量調整必須依照臨床作用(耐受性與藥效性)。

Fosamprenavir/ritonavir：併用 paroxetine 與 Fosamprenavir/ritonavir 會造成血漿中 paroxetine 濃度下降，任何劑量之調整需根據臨床效應(耐受性與藥效性)。

Procyclidine：*SEROXAT* 會明顯地升高 procyclidine 的血中濃度。如果出現抗膽鹼副作用(anticholinergic effect)時，應降低 procyclidine 的劑量。

抗癲癇劑：carbamazepine, phenytoin, sodium valproate 在癲癇病患上併用並無顯示出任何藥物動力學或是藥效學上的影響。

Paroxetine 對 CYP2D6 的抑制效力：

就如同其它的抗憂鬱劑，包括其它的 SSRIs，paroxetine 抑制肝臟之 cytochrome P450 酶 CYP2D6。抑制 CYP2D6 可能造成由此酶代謝的併用藥物之血中濃度增加。這些包括某些三環抗憂鬱劑(例如：amitriptyline, nortriptyline, imipramine 與 desipramine)，phenothiazine neuroleptics(例如：perphenazine 與 thioridazine，見禁忌症)，risperidone、atomoxetine，某些 type 1c 抗心律不整劑(例如 propafenone 與 flecainide)和 metoprolol。

Tamoxifen 為一需要 CYP2D6 代謝作用來加以活化的藥品。Paroxetine 的 CYP2D6 抑制作用可能造成活性代謝物血清濃度降低，因此進而降低 tamoxifen 藥效。

CYP3A4：

一項體內試驗，在穩定狀態下併用 paroxetine 與 terfenadine，一種 cytochrome CYP3A4 的基質，並不會造成 paroxetine 對 terfenadine 藥物動力學的影響。一項類似的體內交互作用試驗顯示 paroxetine 對 alprazolam 並無藥物動力學上的影響，反之亦然。同時給予 paroxetine、terfenadine 和 alprazolam 及其他是 CYP3A4 的基質的藥物並不會造成傷害。

臨床試驗指出 paroxetine 的吸收與藥物動力學並不會被下列影響或僅是少量的影響：

- 食物
- 制酸劑
- digoxin
- propranolol
- 酒精：雖然 *SEROXAT* 不會增加酒精所造成的心智與運動技能之損害，但仍不建議患者同時併用 *SEROXAT* 與酒精。

【懷孕與授乳】

生育力

有些臨床研究顯示 SSRIs (包括 *SEROXAT*) 有可能會影響到精子的品質，當中斷治療此影響似乎是具有可逆性的。改變精子的品質或許會影響到一些男性的生育力。

懷孕

動物研究並未顯示有任何的致畸性或選擇性的胎兒毒性。

最近針對在懷孕前三個月母親使用抗憂鬱劑後其懷孕之結果之流行學報告指出，paroxetine 的使用會增加先天性畸形的風險，特別是心血管方面(例如心室與心房隔膜缺陷)。數據指出母親使用 paroxetine 造成嬰兒心血管缺陷的風險大約是

1/50，而一般族群之嬰兒發生此種缺陷的比例是 1/100。對於懷孕或是計畫懷孕的婦女，醫師必須考慮替代治療的選擇方案，只能在潛在利益大於潛在風險時才能使用 *SEROXAT*。若是決定停用懷孕婦女之 *SEROXAT*，開立處方者必須參閱劑量與用法-停用 *SEROXAT* 與注意事項-成人停用 *SEROXAT* 之症狀。

有一些報告是關於孕婦使用 paroxetine 或其他 SSRIs 而有早產情形，但是尚未建立出其中的因果關係。

曾有報告指出嬰兒會因為至懷孕的第三期仍使用 *SEROXAT* 或是其他 SSRIs 而產生併發症，雖然藥物治療的因果關係仍未建立，但母親持續使用 *SEROXAT* 到懷孕的後期則必須觀察嬰兒情形。曾報導之臨床發現有：呼吸痛苦，發紺，呼吸暫停，抽蓄，體溫不穩定，感覺困難，嘔吐，低血糖，肌肉張力過高或過低，反射增強，顫抖，緊張不安，易怒，昏睡，不停哭泣與思睡。在某些案例這些症狀會被形容成嬰兒戒斷症狀。大部份的例子這些併發症都是在分娩時立即發生或是非常快(< 24 小時)便發生。

流行病學研究中顯示，在懷孕期間特別是在懷孕後期使用 SSRIs(包括 paroxetine) 可能會增加新生兒持續性肺高壓症(PPHN)的風險。在懷孕後期使用 SSRIs 的婦女，出生後的嬰兒之風險提高，報告顯示 4 至 5 倍高於一般族群（發生率為 1 至 2 每 1000 例懷孕事件）。

授乳

有少量的 paroxetine 會分泌到乳汁。在已發表的研究中，母乳餵養的嬰兒，血清中之 paroxetine 濃度是偵測不到的(< 2 ng/ml)或是非常低的(< 4 ng/ml)。在這些嬰兒並無藥物作用的徵狀。然而仍不建議在哺乳期間使用 *SEROXAT*。除非評估在母親之期待利益超過對嬰兒的潛在風險。

【對駕駛及機械操作能力的影響】

臨床經驗顯示 *SEROXAT* 並不減損病人之認知或心智運動能力。不過，和使用所有其他精神藥物相同的，使用本藥的病人仍須小心監控其駕駛車輛或操作機器能力。雖然 paroxetine 並不會加重酒精對心智與運動能力之影響，但仍不建議同時服用酒精製品與 *SEROXAT CR*。

【不良反應】

下列某些不良反應的嚴重度及發生頻率在持續治療之後都會降低，通常並不至於須要停止治療。

以下所列的不良藥物反應乃是按照系統器官分類和發生頻率來排列的。

發生頻率的定義為：極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$)、極罕見($< 1/10,000$)，包括個例報告。常見與不常見事件的計算大致是依據一項源自>8000 位以 paroxetine 治療之臨床試驗病患的綜合安全性數據，且發生率要超過安慰劑才列入。罕見與極罕見事件的計算則是依據上市後的數據，並且是指報告率而非發生率。

血液與淋巴系統疾病

不常見： 異常出血，大部份發生於皮膚與黏膜組織(多為瘀斑)。

極罕見： 血小板減少症。

免疫系統疾病

極罕見： 過敏性反應(包括蕁麻疹與血管水腫)。

內分泌疾病

極罕見： 抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)。

代謝與營養疾病

常見： 膽固醇上升、食慾減低。

罕見： 低血鈉症。

低血鈉症主要發生於老年病患，且有時可歸因於抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)。

精神疾病

常見： 嗜睡、失眠、煩亂不安、不正常之夢境(包括惡夢)。

不常見： 意識混亂、幻覺。

罕見： 躁症反應。

這些症狀也可能是由於潛在的疾病本身所引起。

神經系統疾病

常見： 暈眩、顫抖、頭痛。

不常見： 錐體外束疾病。

罕見： 痙攣、akathisia、腳部躁動症(RLS)。

極罕見： Serotonin 症候群(症狀包括不安、混淆、發汗、幻覺、反射過度加強、肌肉陣攣、發抖或冷顫、心跳過速與顫抖等)。

在有潛在性運動失調疾病或正在使用鎮神藥物的患者中，也曾接獲發生錐體外束症狀的報告，包括口臉肌張力不全等。

眼睛疾病

常見： 視覺模糊。

不常見： 瞳孔擴張(見警語及注意事項)。

極罕見： 急性青光眼。

心臟疾病

不常見： 竇性心跳過速。

血管疾病

不常見： 姿勢性低血壓。

呼吸道、胸腔及橫膈的疾病

常見： 打呵欠。

胃腸道疾病

極常見： 噁心。

常見： 便秘、腹瀉、嘔吐、口乾。

極罕見： 腸胃道出血

肝膽疾病

罕見： 肝臟酵素升高。

極罕見： 肝臟事件(如肝炎，有時會伴隨發生黃疸及/或肝臟衰竭)。

曾有肝臟酵素升高的報告。上市後也曾有發生肝臟事件(如肝炎，有時會伴隨發生黃疸及/或肝臟衰竭)的報告，但極罕見。如果肝功能檢驗值升高的現象持續不斷，則應考慮停用 paroxetine。

皮膚和皮下組織疾病

常見： 出汗。

不常見： 皮膚疹。

極罕見： 嚴重的皮膚不良反應(包括多型性紅斑、Stevens-Johnson 徵候群以及毒性表皮壞死溶解(toxic epidermal necrolysis))、光過敏反應。

腎臟和尿道疾病

不常見： 尿液滯留、尿失禁。

生殖系統和乳房的疾病

極常見： 性功能障礙。

罕見： 高催乳激素症/溢乳。

全身性的不適與投藥部位的症狀

常見： 無力、體重增加。

極罕見： 周邊水腫。

停用 paroxetine 之後所出現的症狀

常見： 暈眩、知覺障礙、睡眠障礙、焦慮。

不常見： 不安、噁心、出汗。

和許多的精神作用藥物一樣，停用 paroxetine (特別是在突然停藥的情況下)可能會導致暈眩、知覺障礙(如感覺異常、電擊感與耳鳴)、睡眠障礙(包括強烈作夢)、煩亂或焦慮、噁心、頭痛、顫抖、困惑、下痢以及出汗等症狀。在大多數的患者中，這些現象通常都為輕至中度，並且會自行消失，極少需要症狀治療。因為並無任何特定的患者群是產生這些症狀的高危險群；因此建議，當不再須要使用 paroxetine 治療時，應以逐漸減低劑量的方式，逐步停藥(見'劑量與用法'和'警語及注意事項')。

小兒臨床試驗之副作用報告

在小兒臨床試驗中，至少有 2% 的病人發生下列副作用且其頻率至少為安慰劑組的兩倍：情緒不穩定(包括自我傷害，自殺念頭，自殺傾向，哭泣與情緒波動)，敵意、食慾減低、顫抖、出汗、運動機能亢進、不安。自殺念頭和自殺傾向主要見於重鬱症青少年的臨床試驗中。敵意特別發生在有妄想強迫症的兒童，特別是在低於 12 歲的兒童。

在使用逐漸減量療程的試驗中(隔週將每日劑量減少 10 mg 直到 10 mg/天 並持續一週)，減量過程中或停藥後，至少有 2% 的病人發生下列副作用且其頻率至少為

安慰劑組的兩倍：情緒波動、緊張、暈眩、噁心和腹部疼痛(見警語及注意事項)。

【過量】

由現有的資料可知，*SEROXAT* 之安全性範圍頗廣。曾有患者單獨服用高達 2000 毫克之劑量或與其它藥物(包括酒精)併用的過量報告。*paroxetine* 過量的症狀包括噁心、發燒、血壓變化、不隨意肌收縮、焦慮及心跳過速。

病患一般都會康復且沒留下後遺症，甚至曾經單獨服藥量達到 2000 mg。偶有如昏迷或 ECG 改變等事件的報告，但極少發生致死的結果，這些現象通常都是發生在將 *Paroxetine* 和其它精神藥物併用的情況下，並且和是否併用酒精無關。

已知並無任何特定的解毒劑。

治療的方式應該和任何抗憂鬱劑使用過量時所採取的處置方式一致。必須經常監控生命跡象，並仔細觀察病患。患者之處理方式應依據臨床指示或如有國家級毒物中心之建議進行。

藥理學特性

【藥效學】

Paroxetine 是一個強力的選擇性 serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT)再吸收抑制劑。一般認為，其抗鬱作用與治療 OCD 及恐慌症的療效，與其獨特的腦神經 serotonin 再吸收抑制作用有關。

Paroxetine 的化學結構與三環、四環及其它現有的抗鬱劑沒有關聯。

Paroxetine 主要的代謝物為經過氧化作用與甲基化作用的極性化合物，這些產物很快就會被清除掉。由於其不具藥理活性，因此不太可能會促進 *paroxetine* 的療效。

代謝作用並不會影響 *paroxetine* 對於神經細胞吸收 5-HT 之選擇作用。

Paroxetine 對於毒菌鹼-膽鹼接受器(muscarinic cholinergic receptors)具低的親和性，且動物試驗指出其僅具有弱的抗膽鹼性質。

與這種選擇作用一致，體外試驗報告指出，與三環抗憂鬱劑相較，*Paroxetine* 對 alpha1, alpha2, 與 beta-腎上腺皮質接受器，dopamine(D2), 5-HT1, 5-HT2 與 histamine(H1)接受器僅有絕低的親和性。

這種在體外與突觸後接受器缺乏交互作用的情形，已被一些顯示本藥缺乏中樞神經鎮定與降低血壓作用的體內試驗所支持。

Paroxetine 不會影響精神運動功能，也不會增加酒精之鎮靜功能。

就像其他的選擇性 5-HT 吸收抑制劑，事先給予動物 MAOIs 或是 tryptophen，則給予 *paroxetine* 會引起過度的 5-HT 接受器刺激作用。

行為學與 EEG 研究指出，*paroxetine* 在一般超過足夠抑制 5-HT 吸收的劑量之下是些微偏活化性的。然而這種活化的性質並不是所謂的“類安非他命”性質。

動物實驗指出，心血管系統對 *paroxetine* 之耐受性頗佳。

Paroxetine 施用在健康個體，對血壓，心跳速率，與 ECG 並不會造成具臨床意義

的影響。

研究指出，與其他會抑制 noradrenaline 的吸收之抗鬱劑相比，paroxetine 有更低的傾向去抑制 guanethidine 之抗高血壓作用。

【藥物動力學】

Paroxetine 口服後吸收良好，並會經過肝臟的首渡代謝作用。

Paroxetine CR 錠劑會控制 paroxetine 的溶離率在 4 到 5 小時之間。爲了控制藥物在體內溶解的速率，paroxetine 外覆之腸衣膜會延遲藥物的釋放直到藥物離開胃部。跟 paroxetine 即溶性的劑型比較，控釋劑型之錠劑之吸收速率較低。

經由尿液排除之 paroxetine 原型通常低於服用劑量之 2%，而 64% 皆是藥物之代謝物。而劑量之 36% 可能經由膽汁由糞便排除，其中 paroxetine 原型的量小於 1%。因此，paroxetine 幾乎都是由代謝的方式排除。

代謝物的排出是雙相的，一開始是由首渡代謝，接著由系統排除 paroxetine。

排除半衰期變化不定，但通常約爲一天。在開始治療後的 7 至 14 天內可達穩定的血中濃度，長期治療並不會改變其藥物動力學。

Paroxetine 之血漿濃度與臨床作用不論是療效力或是有害的副作用之間並無關聯。

由於首渡代謝，paroxetine 在系統中循環的量比經由腸胃道吸收的量少。

Paroxetine 大量分布到組織中，而且藥物動力學計算指出僅有 1% 之 paroxetine 存在於血漿當中。

在治療濃度下，近乎 95% 在血漿中之 paroxetine 是以蛋白質結合形式存在。

Paroxetine 血漿濃度增加的情形，發生在老年人與患有嚴重肝功能不全的人身上，但其血漿的濃度範圍仍與健康成人個體重疊。

【臨床前安全性資料】

曾以恆河猴與白化症大白鼠作藥物毒性研究，發現兩者之代謝途徑與人類的類似。如同親脂性胺類，包括三環抗憂鬱劑等，磷脂蓄積病變的情形也曾發生在大白鼠。

在靈長類的研究中，持續一年投予達到 6 倍高於臨床建議劑量之藥物，磷脂蓄積病變的情形並不曾發生。

致癌性：在兩年以老鼠跟大白鼠的研究中，paroxetine 並無造成腫瘤形成之效應。

遺傳毒性：遺傳毒性在一系列體內與體外試驗中並無發現。

藥劑學特性

【賦形劑】

Hypromellose; Povidone; Lactose Monohydrate; Magnesium Stearate; Colloidal silicon dioxide; Glyceryl behenate; Methacrylic Acid Copolymer Dispersion; Talc; Triethyl citrate; Opadry Yellow (YS-1-2007) and the following colourants: Yellow Ferric Oxide.

【不相容性】

Paroxetine CR 錠劑無已知的不相容性。

【有效期限】

有效期限標示於包裝上。

【貯存注意事項】

貯存於溫度不超過 25°C 之處。

【容器之性質與內容物】

Paroxetine CR 12.5 mg 錠劑：PVC/鋁箔泡囊包裝。

【使用及操作說明】

無

版本編號: GDS36/IP116

版本日期: 29 January 2010

製造廠：SmithKline Beecham (Cork) Limited

廠 址：Road 172 KM9.1. BO. Certenejas Cidra Puerto Rico 00739

藥 商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地 址：台北市忠孝西路一段六十六號二十四樓