

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paroxetine Teva Generics 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg paroxetine (als hydrochloride hemihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, met een diameter van 8 mm, met aan een kant van de tablet een breukstreep en de inscriptie "2" aan de ene en "0" aan andere zijde van de breukstreep. De andere kant van de tablet heeft de inscriptie "PX".

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling van

- Ernstige episodes van depressie.
- Obsessieve compulsieve stoornis.
- Paniekstoornis met of zonder agorafobie.
- Sociale angststoornis/sociale fobie.
- Gegeneraliseerde angststoornis.
- Posttraumatische stressstoornis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Episode van ernstige depressie

De aanbevolen dosering bedraagt 20 mg per dag. In het algemeen begint de verbetering bij patiënten na één week, maar kan ook pas vanaf de tweede week van de behandeling duidelijk worden. Net als voor alle antidepressiva moet de dosering worden geëvalueerd en indien nodig binnen 3 tot 4 weken na de start van de behandeling worden aangepast en daarna wanneer dat klinisch nodig wordt gevonden. Bij sommige patiënten, met onvoldoende respons op 20 mg, kan de dosis geleidelijk in stappen van 10 mg worden verhoogd tot maximaal 50 mg per dag overeenkomstig de respons van de patiënt. Patiënten met een depressie moeten gedurende een voldoende lange periode van ten minste 6 maanden behandeld worden om er zeker van te zijn dat ze symptoomvrij zijn.

Obsessieve compulsieve stoornis (OCS)

De aanbevolen dosering bedraagt 40 mg per dag. Patiënten moeten beginnen met 20 mg/dag en de dosis kan geleidelijk in stappen van 10 mg worden verhoogd tot de aanbevolen dosis. Indien na een aantal weken bij de aanbevolen dosering onvoldoende respons optreedt, kunnen sommige patiënten baat hebben bij een geleidelijke verhoging van hun dosering tot maximaal 60 mg/dag. Patiënten met OCS moeten behandeld worden gedurende een periode die lang genoeg is om te garanderen dat ze symptoomvrij zijn. Deze periode kan verscheidene maanden zijn of zelfs langer (zie rubriek 5.1).

Paniekstoornis

De aanbevolen dosering bedraagt 40 mg per dag. Patiënten moeten beginnen met 10 mg/dag en de dosis kan geleidelijk worden verhoogd in stappen van 10 mg overeenkomstig de respons van de patiënt, tot de aanbevolen dosering. Een lage eerste startdosering wordt aanbevolen om de potentiële verslechtering van de panieksymptomen te beperken, die over het algemeen vroeg in de behandeling van deze stoornis optreedt. Indien na een aantal weken bij gebruik van de aanbevolen dosering onvoldoende respons optreedt, kunnen sommige patiënten baat hebben van een geleidelijke verhoging van hun dosering tot maximaal 60 mg/dag. Patiënten met een paniekstoornis moeten behandeld worden gedurende een periode die lang genoeg is om te garanderen dat ze symptoomvrij zijn. Deze periode kan verscheidene maanden zijn of zelfs langer (zie rubriek 5.1).

Sociale angststoornis/ sociale fobie

De aanbevolen dosering bedraagt 20 mg per dag. Indien na een aantal weken bij gebruik van de aanbevolen dosering onvoldoende respons optreedt, kunnen sommige patiënten baat hebben bij een geleidelijke verhoging van hun dosering in stappen van 10 mg tot maximaal 50 mg/dag. Langdurig gebruik moet regelmatig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Gegeneraliseerde angststoornis

De aanbevolen dosering bedraagt 20 mg per dag. Indien na een aantal weken bij gebruik van de aanbevolen dosering onvoldoende respons optreedt, kunnen sommige patiënten baat hebben bij een geleidelijke verhoging van hun dosering in stappen van 10 mg tot maximaal 50 mg/dag. Langdurig gebruik moet regelmatig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Posttraumatische stressstoornis

De aanbevolen dosering bedraagt 20 mg per dag. Indien na een aantal weken bij gebruik van de aanbevolen dosering onvoldoende respons optreedt, kunnen sommige patiënten baat hebben bij een geleidelijke verhoging van hun dosering in stappen van 10 mg tot maximaal 50 mg/dag. Langdurig gebruik moet regelmatig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Ontwenningssverschijnselen gezien bij stoppen met paroxetine

Abrupt stoppen moet worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Het afbouwschema dat in klinisch onderzoek gebruikt werd, betrof het verminderen van de dagelijkse dosering met 10 mg met tussenpozen van een week. Indien onverdraaglijke symptomen optreden na verlaging van de dosis of na stoppen van de behandeling kan het opnieuw geven van de eerder voorgeschreven dosering overwogen worden. Vervolgens kan de arts doorgaan met verlaging van de dosis maar dan geleidelijker.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (7-17 jaar)

Paroxetine dient niet gebruikt te worden voor behandeling van kinderen en adolescenten, omdat bij

klinisch onderzoek is vastgesteld dat paroxetine geassocieerd wordt met een verhoogd risico op suïcidaal gedrag en vijandigheid. Bovendien is bij deze onderzoeken de werkzaamheid niet adequaat aangetoond (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Kinderen beneden de 7 jaar

Het gebruik van paroxetine is niet onderzocht bij kinderen beneden de 7 jaar. Paroxetine dient niet gebruikt te worden, zolang de veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep niet zijn vastgesteld.

Ouderen

Verhoogde plasmaconcentraties paroxetine treden op bij oudere proefpersonen, maar het concentratie bereik overlapt die, welke wordt waargenomen bij jongere proefpersonen. De dosering moet beginnen met de volwassen startdosering. Verhoging van de dosering kan bij sommige patiënten nuttig zijn, maar de maximumdosering mag niet hoger zijn dan 40 mg per dag.

Nier-/leverfunctiestoornis

Verhoogde plasmaconcentraties van paroxetine treden op bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) of bij personen met een leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten dient daarom de dosering beperkt te worden tot het lage uiteinde van het doseringsbereik.

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen paroxetine één maal daags in de morgen tijdens de maaltijd in te nemen. De tablet dient doorgeslikt in plaats van gekauwd te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Paroxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers). In uitzonderlijke situaties kan linezolid (een antibioticum, dat een reversibele niet-selectieve MAO-remmer is) worden gegeven in combinatie met paroxetine, mits de voorzieningen voor nauwlettende controle van symptomen van het serotoninesyndroom en van de bloeddruk aanwezig zijn (zie rubriek 4.5).

De behandeling met paroxetine kan worden gestart:

- twee weken na stoppen met een irreversibele MAO-remmer, of
- minimaal 24 uur na stoppen van een reversibele MAO-remmer (bijv. moclobemide, linezolid, methylthioniumchloride (methyleenblauw); een preoperatief visualiserend middel dat een reversibele niet-selectieve MAO-remmer is)

Ten minste één week moet verstrijken tussen stoppen met paroxetine en beginnen van de behandeling met een MAO-remmer.

Paroxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met thioridazine of met pimozide (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met paroxetine moet voorzichtig worden gestart twee weken na beëindiging van behandeling met een irreversibele MAO-remmer of 24 uur na beëindiging van behandeling met een reversibele MAO-remmer. De dosering van paroxetine moet geleidelijk worden verhoogd tot een optimale respons bereikt is (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Pediatrische patiënten

Paroxetine dient niet gebruikt te worden bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en

vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Suïcide / suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (aan suicide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suicide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen. Andere psychiatrische condities waarvoor paroxetine wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suicide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities co-morbide zijn met een ernstige depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suicide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud (zie ook rubriek 5.1).

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Acathisie / psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van paroxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een innerlijk gevoel van rusteloosheid en psychomotorische agitatie zoals niet kunnen stilzitten of stilstaan, gewoonlijk vergezeld van een subjectieve onrust. Hierop is de meeste kans in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Serotoninesyndroom / maligne neurolepticasyndroom

In zeldzame gevallen kunnen de ontwikkeling van een serotoninesyndroom of maligne neurolepticasyndroom-achtige voorvallen optreden in verband met behandeling met paroxetine, in het bijzonder indien gegeven in combinatie met andere serotonergica en/of neuroleptica. Omdat deze syndromen kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende condities moet de behandeling met paroxetine worden gestaakt indien dergelijke voorvallen (gekenmerkt door clusters van symptomen als hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale functies, veranderingen van de geestestoestand waaronder verwarring, geïrriteerdheid, extreme agitatie die leidt tot delirium en coma) optreden en moet ondersteunende symptoombehandeling gestart

worden. Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met serotonine-precursoren (zoals L-tryptofaan, oxitriptan) vanwege het risico op serotonerg syndroom (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Manie

Net als bij andere antidepressiva, dient paroxetine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie. Het gebruik van paroxetine moet worden gestaakt bij iedere patiënt die in een manische fase geraakt.

Nier- / leverfunctiestoornissen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de glykemische controle veranderen. De dosering insuline en/of orale hypoglykemische middelen moet misschien worden aangepast. Bovendien waren er studies die suggereerden dat een verhoging van de bloedglucosespiegels kan optreden wanneer paroxetine en pravastatine gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Epilepsie

Net als met andere antidepressiva, dient paroxetine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met epilepsie.

Insulten

Over het geheel genomen is de incidentie van insulten minder dan 0,1% bij patiënten behandeld met paroxetine. Het gebruik van het geneesmiddel moet worden gestaakt bij elke patiënt bij wie zich insulten ontwikkelen.

Elektroconvulsietherapie (ECT)

Er is weinig klinische ervaring omtrent de gelijktijdige toediening van paroxetine met ECT.

Glaucoom

Net als andere SSRI's kan paroxetine mydriasis veroorzaken en dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nauwe kamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Hartaandoeningen

De gebruikelijke voorzorgsmaatregelen moeten in acht worden genomen bij patiënten met hartaandoeningen.

QT-verlenging

Er zijn gevallen van verlengd QT-interval gerapporteerd tijdens de periode na het in de handel brengen. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van paroxetine bij patiënten met een (familiale) voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval, concomitant gebruik van antiaritmica of andere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen, een relevante bestaande hartziekte zoals hartfalen, ischemische hartziekte, hartblok of ventriculaire ritmestoornissen, bradycardie, en hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubrieken 4.3, 4.5).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is zelden gemeld, vooral bij ouderen. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met risico op hyponatriëmie, bijvoorbeeld als gevolg van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen en cirrose. In het algemeen is hyponatriëmie omkeerbaar bij het stoppen van paroxetine.

Bloeding

Er zijn meldingen van afwijkingen in de cutane bloeding zoals ecchymose en purpura met SSRI's. Andere hemorragische manifestaties zoals gastro-intestinale en gynaecologische bloeding zijn gemeld. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubrieken 4.6 en 4.8). Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico lopen op bloedingen die niet gerelateerd zijn aan de menstruatie. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die SSRI's gelijktijdig met orale anticoagulantia gebruiken, met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden of met andere geneesmiddelen die het risico op bloeding verhogen (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2 remmers) en bij patiënten met een geschiedenis van bloedingsaandoeningen of condities die leiden tot een predispositie voor bloedingen (zie rubriek 4.8).

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's.

Interactie met tamoxifen

Paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, kan verlaagde endoxifenconcentraties (een van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen) veroorzaken. Vandaar dat paroxetine, indien mogelijk, vermeden moet worden tijdens een behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Ontwenningssymptomen gezien bij het staken van behandeling met paroxetine

Ontwenningssymptomen als de behandeling wordt gestaakt komen vaak voor, met name als het staken plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8). Bij klinisch onderzoek traden bijwerkingen op bij het staken van de behandeling bij 30% van de patiënten behandeld met paroxetine vergeleken met 20% van de patiënten behandeld met placebo. Het optreden van ontwenningssymptomen is niet hetzelfde als het verslavend zijn van het geneesmiddel of het veroorzaken van afhankelijkheid.

Het risico op ontwenningssymptomen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren zoals de duur en dosering van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt.

Duizeligheid, sensorische verstoringen (waaronder paresthesie, elektrische schok sensaties en tinnitus), slaapstoornissen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwarring, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid en visuele stoornissen zijn gemeld. In het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze hevig van intensiteit zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die onopzettelijk een dosis gemist hebben. In het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze meestal binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om paroxetine geleidelijk af te bouwen bij het staken van de behandeling over een periode van een aantal weken of maanden, naar de behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Hulpstof

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met anderen geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Serotonerge geneesmiddelen

Net als bij andere SSRI's geldt, kan gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen leiden tot het optreden van met 5-HT-geassocieerde effecten (serotoninesyndroom: zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden en een nauwgezetere klinische controle is vereist als serotonerge geneesmiddelen (zoals L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolid, methylthioniumchloride (methyleenblauw), SSRI's, lithium, pethidine, buprenorfine en sint-janskruid -*Hypericum perforatum*-preparaten) gecombineerd worden met paroxetine. Voorzichtigheid wordt getracht met fentanyl dat gebruikt wordt bij algemene anesthesie of bij de behandeling van chronische pijn. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en MAO-remmers is gecontra-indiceerd vanwege het risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

Pimozide

Verhoogde bloedspiegels van pimozide met gemiddeld een factor 2,5 zijn voorgekomen tijdens een studie waarbij een enkele lage dosis pimozide (2 mg) werd toegediend samen met 60 mg paroxetine. Dit kan worden verklaard door de bekende CYP2D6 remmende eigenschappen van paroxetine. Vanwege de smalle therapeutische index van pimozide en de bekende mogelijkheid van pimozide om het QT interval te verlengen, is gelijktijdig gebruik van pimozide en paroxetine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Het risico op verlenging van het QTc-interval en/of ventriculaire ritmestoornissen (bijv. TdP) kan verhoogd zijn bij concomitant gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (bv. bepaalde antipsychotica) (zie rubriek 4.4). Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met thioridazine, omdat paroxetine net zoals andere geneesmiddelen die het leverenzym CYP450 2D6 remmen, de plasmaconcentraties van thioridazine kan verhogen, wat het QT-interval kan verlengen (zie rubriek 4.3).

Enzymen die geneesmiddelen metaboliseren

Het metabolisme en de farmacokinetiek van paroxetine kunnen worden beïnvloed door de inductie of remming van geneesmiddelmetaboliserende enzymen. Als paroxetine gelijktijdig moet worden toegediend met een bekende remmer van een enzym dat geneesmiddelen metaboliseert, moet overwogen worden paroxetine doseringen te gebruiken die aan de lage kant liggen van het doseringsbereik. Aanpassing van de begindosering wordt niet noodzakelijk geacht als het geneesmiddel gelijktijdig zal worden toegediend met bekende inductoren van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren (bijv. carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne) of met fosamprenavir/ ritonavir. Elke aanpassing van de dosis paroxetine (ofwel na de start ofwel na het staken van een enzyminductor) moet geschieden op geleide van het klinisch effect (verdraagbaarheid en werkzaamheid).

Neuromusculaire blokkers

SSRI's kunnen de plasmacholinesterase-activiteit reduceren; dit kan resulteren in een verlenging van de neuromusculair blokkerende werking van mivacurium en suxamethonium.

Fosamprenavir / ritonavir

Gelijktijdige toediening van fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags met paroxetine 20 mg dagelijks bij gezonde vrijwilligers gedurende 10 dagen verminderde de paroxetine-plasmaspiegels met ongeveer 55%. De plasmaspiegels van fosamprenavir/ritonavir tijdens gelijktijdige toediening met paroxetine waren gelijk aan de referentiewaarden uit andere studies. Dit geeft aan dat paroxetine geen significant effect had op het fosamprenavir/ritonavir metabolisme. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van lange-termijn toediening van paroxetine en fosamprenavir/ritonavir langer dan 10 dagen.

Procyclidine

Dagelijkse toediening van paroxetine verhoogt de plasmaspiegels van procyclidine aanzienlijk. Als anticholinergische effecten worden waargenomen, moet de dosis van procyclidine worden verlaagd.

Anticonvulsiva (carbamazepine, fenytoïne, natriumvalproaat)

Gelijktijdige toediening lijkt geen effect te hebben op het farmacokinetische/ dynamische profiel bij epilepsiepatiënten.

CYP2D6 remmend vermogen van paroxetine

Net als bij andere antidepressiva, waaronder andere SSRI's, remt paroxetine het lever cytochroom P450 enzym CYP2D6. Remming van CYP2D6 kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd. Daartoe behoren bepaalde tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine, nortriptyline en desipramine), fenothiazine neuroleptica (bijv. perfenazine en thioridazine, zie rubriek 4.3 en paragraaf "Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen" in rubriek 4.5 hierboven), risperidon, atomoxetine, bepaalde Type Ic antiaritmica (bijv. propafenon en flecaïnide) en metoprolol. Het wordt niet aanbevolen paroxetine te gebruiken in combinatie met metoprolol indien gegeven bij cardiale insufficiëntie, vanwege de smalle therapeutische index van metoprolol bij deze indicatie.

In de literatuur zijn farmacokinetische interacties tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen gemeld waarbij een afname van 65-75% in plasmaspiegels van een of meer actieve vormen van tamoxifen zoals endoxifen werd waargenomen. Er is afgenomen werkzaamheid van tamoxifen gemeld bij gelijktijdig gebruik van sommige SSRI antidepressiva in een aantal studies. Aangezien een afgenomen effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten dient gelijktijdige toediening met sterke CYP2D6-remmers (waaronder paroxetine), indien mogelijk, te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Net als bij andere psychotrope geneesmiddelen, moet patiënten geadviseerd worden het gebruik van alcohol te vermijden wanneer zij paroxetine gebruiken.

Orale anticoagulantia

Een farmacodynamische interactie tussen paroxetine en orale anticoagulantia kan optreden. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en orale anticoagulantia kan leiden tot een verhoogde anticoagulansactiviteit en risico op bloeding. Daarom moet paroxetine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met orale anticoagulantia (zie rubriek 4.4).

NSAID's en acetylsalicylzuur, en andere bloedplaatjesremmers

Een farmacodynamische interactie tussen paroxetine en NSAID's/acetylsalicylzuur kan optreden. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en NSAID's/acetylsalicylzuur kan leiden tot een verhoogd risico op bloeding (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gelijktijdig gebruiken met orale anticoagulantia, met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden of het risico op bloeding verhogen (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2 remmers) en bij patiënten met een geschiedenis van bloedingsaandoeningen of condities die leiden tot een predispositie voor bloedingen.

Pravastatine

Een interactie tussen paroxetine en pravastatine werd waargenomen in studies die suggereerden dat de toediening van paroxetine en pravastatine kan leiden tot een verhoging van de bloedglucosespiegels.

Bij patiënten met diabetes mellitus die zowel paroxetine als pravastatine krijgen, kan het nodig zijn om de dosering van orale hypoglykemische middelen en/of insuline aan te passen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Sommige epidemiologische studies wijzen op een klein verhoogd risico op congenitale aangeboren afwijkingen, voornamelijk cardiovasculair (bijv. ventrikel- en atriumseptumdefecten) geassocieerd met het gebruik van paroxetine tijdens het eerste trimester. Het mechanisme is onbekend. De gegevens suggereren dat het risico op het krijgen van een kind met een cardiovasculair defect als gevolg van blootstelling van de moeder aan paroxetine kleiner is dan 2/100, vergeleken met een verwacht aantal van zulke defecten bij de algemene populatie van ongeveer 1/100.

Paroxetine dient tijdens de zwangerschap uitsluitend te worden gebruikt als dit absoluut geïndiceerd is. De voorschrijvende arts zal de mogelijkheid van alternatieve behandelingen moeten afwegen bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden. Abrupt staken van de behandeling tijdens de zwangerschap moet worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI/SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Neonaten moeten worden geobserveerd indien het gebruik van paroxetine door de moeder wordt voorgezet gedurende de latere stadia van de zwangerschap, met name in het derde trimester. De volgende symptomen kunnen bij de pasgeborene optreden na gebruik door de moeder van paroxetine tijdens de latere stadia van de zwangerschap: ademhalingsproblemen, cyanose, apneu, insulteren, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, Beverigheid, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en slaapproblemen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van de serotonerge effecten of ontwenningssymptomen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of kort (<24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persistente pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor. Dieronderzoek liet reproductietoxiciteit zien, maar geen directe schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden paroxetine worden uitgescheiden in de moedermelk. In gepubliceerde onderzoeken waren de serumconcentraties bij zuigelingen die borstvoeding kregen ondetecteerbaar (<2 ng/ml) of zeer laag (< 4 ng/ml) en er werden geen tekenen van geneesmiddelen effecten waargenomen bij deze zuigelingen. Aangezien er geen effecten worden verwacht kan borstvoeding worden overwogen.

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dierenexperimenten hebben aangetoond dat paroxetine een effect kan hebben op de kwaliteit van sperma (zie rubriek 5.3). In vitro gegevens met menselijk materiaal hebben een effect aangetoond op de kwaliteit van sperma. Casusmeldingen bij mensen met sommige SSRI's, waaronder paroxetine, hebben echter aangetoond dat een effect op de kwaliteit van het sperma omkeerbaar is. Er werd tot nu toe nog geen weerslag op de menselijke vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Uit klinische studies is gebleken dat er geen verband bestaat tussen behandeling met paroxetine en een vermindering van de cognitieve of de psychomotorische functies. Toch dienen patiënten, zoals bij iedere behandeling met psychofarmaca, tot voorzichtigheid worden aangemaand betreffende hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen.

Hoewel paroxetine de dempende werking van alcohol op psychische en motorische vaardigheden niet versterkt, wordt gelijktijdig gebruik van paroxetine en alcohol afgeraden.

4.8 Bijwerkingen

Een aantal van de hieronder vermelde bijwerkingen kan in intensiteit en frequentie afnemen bij voortzetting van de behandeling en leidt in het algemeen niet tot het staken van de therapie. De bijwerkingen worden hieronder vermeld naar systeem orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: abnormale bloeding, hoofdzakelijk van de huid en de slijmvliezen (inclusief ecchymosis en gynaecologische bloedingen), leukopenie.

Zeer zelden: trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: ernstige en potentieel fatale allergische reacties (waaronder anafylactoïde reacties en angio-oedeem).

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: syndroom van verstoorde antidiuretisch hormoonsecretie (SIADH).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: toenames in cholesterolspiegels, verminderde eetlust.

Soms: een veranderde glykemiecontrole werd gemeld bij diabetici (zie rubriek 4.4).

Zelden: hyponatriëmie.

Hyponatriëmie is voornamelijk gemeld bij oudere patiënten en is soms het gevolg van het Syndroom van verstoorde antidiuretische hormoonsecretie (SIADH).

Psychische stoornissen

Vaak: slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, abnormale dromen (inclusief nachtmerries).

Soms: verwarring, hallucinaties.

Zelden: manische reacties, angst, depersonalisatie, paniekaanvallen, acathisie (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: suïcidale ideevorming, suïcidaal gedrag, agressie, bruxisme.

Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met paroxetine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

In post-marketingstudies werden gevallen van agressie geobserveerd.

Deze symptomen kunnen ook het gevolg zijn van de onderliggende aandoening.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, concentratiestoornissen.
Soms: extrapiramidale aandoeningen.
Zelden: convulsies, rusteloze benen (restless leg syndroom).
Zeer zelden: serotoninesyndroom (tot de symptomen kunnen behoren agitatie, verwarring, diaforese, hallucinaties, hyperreflexie, myoclonus, rillingen, tachycardie en tremor).
Extrapiramidale stoornis waaronder orofaciale dystonie is gemeld bij patiënten, soms met onderliggende bewegingsaandoeningen of die neuroleptische medicatie gebruikten.

Oogaandoeningen

Vaak: troebel zicht.
Soms: mydriasis (zie rubriek 4.4).
Zeer zelden: acuut glaucoom.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: tinnitus.

Hartaandoeningen

Soms: sinustachycardie.
Zelden: bradycardie.

Bloedvataandoeningen

Soms: voorbijgaande stijgingen of dalingen van de bloeddruk, orthostatische hypotensie.
Voorbijgaande stijgingen of dalingen van de bloeddruk zijn gemeld na behandeling met paroxetine, meestal bij patiënten met reeds bestaande hypertensie of angst.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: gapen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid.
Vaak: constipatie, diarree, braken, droge mond.
Zeer zelden: gastro-intestinale bloeding.
Niet bekend: microscopische colitis.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: verhoging van leverenzymen.
Zeer zelden: leveraandoeningen (zoals hepatitis, soms geassocieerd met geelzucht en/of leverfalen).
Verhoging van leverenzymen is gemeld. Zeer zelden zijn na het op de markt brengen ook meldingen van leveraandoeningen (zoals hepatitis, soms geassocieerd met geelzucht en/of leverfalen) ontvangen. Staken van het gebruik van paroxetine moet worden overwogen als sprake is van langdurige verhoging van de resultaten van leverfunctieonderzoek.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: transpiratie.
Soms: huiduitslag, pruritus.
Zeer zelden: ernstige cutane bijwerkingen (inclusief erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse), urticaria, overgevoeligheid voor licht.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie, urine incontinentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: seksuele disfunctie.

Zelden: hyperprolactinemie/galactorroe, menstruele aandoeningen (inclusief menorrhagie, metrorragie, amenorroe en vertraagde of onregelmatige menstruatie).

Zeer zelden: priapisme.

Niet bekend: postpartumbloeding*.

* Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: artralgie, myalgie.

Epidemiologische studies, die voornamelijk uitgevoerd werden bij patiënten van 50 jaar en ouder, toonden een verhoogd risico op botfracturen bij patiënten die SSRI's en TCA's kregen. Het mechanisme dat aan de basis ligt van dit verhoogde risico, is onbekend.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, toename van het lichaamsgewicht.

Zeer zelden: perifeer oedeem.

Ontwenningverschijnselen gezien bij staken van de behandeling met paroxetine

Vaak: duizeligheid, sensorische stoornissen, slaapstoornissen, angst, hoofdpijn.

Soms: agitatie, misselijkheid, tremor, verwarring, transpiratie, emotionele instabiliteit, visuele stoornissen, palpitations, diarree, geïrriteerdheid.

Staken van paroxetine (vooral indien plotseling) leidt in het algemeen tot ontwenningverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie en elektrische schok sensaties en oorsuizingen), slaapstoornissen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwarring, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid en visuele aandoeningen zijn gemeld.

Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig en zelfbeperkend, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of langer duren. Daarom wordt geadviseerd om, als behandeling met paroxetine niet meer nodig is, deze geleidelijk af te bouwen door geleidelijke verlaging van de dosis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bijwerkingen gezien in klinisch onderzoek bij kinderen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen: verhoogd aan suïcide gerelateerd gedrag (waaronder suïcidepogingen en suïcidale gedachten), zelfverwondend gedrag en toegenomen vijandigheid.

Suïcidale gedachten en suïcidepogingen werden voornamelijk gezien in klinisch onderzoek bij adolescenten met een ernstige depressieve stoornis. Toename van vijandigheid trad vooral op bij kinderen met obsessieve compulsieve stoornis, en vooral bij jongere kinderen van minder dan 12 jaar.

Bijkomende bijwerkingen die waargenomen werden, zijn: verminderde eetlust, tremor, zweten, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilen en stemmingsschommelingen), bloedingsgerelateerde bijwerkingen, voornamelijk van de huid en de slijmvliezen.

Bijwerkingen die waargenomen werden na stopzetting/geleidelijke dosisvermindering van paroxetine, zijn: emotionele labiliteit (waaronder huilen, stemmingsschommelingen, zelfverwonding, suïcidale

gedachten en poging tot suïcide), nervositeit, duizeligheid, misselijkheid en buikpijn (zie rubriek 4.4). Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over pediatrische klinische studies.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie – Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Uit de beschikbare informatie over overdosering met paroxetine is een brede veiligheidsmarge gebleken. De ervaring met overdosering paroxetine heeft geleerd dat naast de symptomen genoemd onder rubriek 4.8 koorts en onwillekeurige spiercontracties zijn gemeld. In het algemeen herstelden patiënten zonder ernstige gevolgen zelfs als er doses tot 2000 mg alleen waren genomen. Gebeurtenissen als coma of ECG-veranderingen zijn af en toe gemeld, zeer zelden met fatale afloop, maar in het algemeen wanneer paroxetine samen met andere psychotrope geneesmiddelen was ingenomen, met of zonder alcohol.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Behandeling bestaat uit de gebruikelijke algemene maatregelen bij overdosering met antidepressiva. Toediening van 20 tot 30 gram actieve kool kan worden overwogen indien mogelijk binnen een paar uur na inname van de overdosering om de absorptie van paroxetine te verminderen. Ondersteunende maatregelen met frequente bewaking van de vitale functies en zorgvuldige observatie is geïndiceerd. Patiëntmanagement moet klinisch geïndiceerd zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva - selectieve serotonine-heropnameremmers
ATC-code: N06A B05

Werkingsmechanisme

Paroxetine is een krachtige en selectieve remmer van de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine) en de antidepressieve werking en effectiviteit bij de behandeling van obsessieve compulsieve stoornis, sociale angststoornis/sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis, posttraumatische stressstoornis en paniekstoornis hangen vermoedelijk samen met de specifieke remming van de 5HT-opname in de hersenneuronen.

Paroxetine is chemisch niet verwant aan de tricyclische, tetracyclische en andere beschikbare antidepressiva. Paroxetine heeft een lage affiniteit voor cholinerge muscarine receptoren en uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat paroxetine slechts zwakke anticholinerge eigenschappen bezit. Overeenkomstig deze selectieve werking hebben *in vitro* studies laten zien dat paroxetine in tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva, een lage affiniteit heeft voor α_1 , α_2 en beta-adrenoreceptoren, dopamine (D_2), 5-HT₁-achtige, 5-HT₂ en histamine (H_1) receptoren. Dit gebrek aan interactie met postsynaptische receptoren *in vitro* is bevestigd in *in vivo* studies die de afwezigheid van

CZS dempende en hypotensieve eigenschappen laten zien.

Farmacodynamische effecten

Paroxetine remt de psychomotorische functie niet en versterkt de onderdrukkende effecten van ethanol niet.

Net als bij andere selectieve 5-HT opname remmers, veroorzaakt paroxetine symptomen van excessieve 5-HT receptor stimulatie indien toegediend aan dieren die eerder monoamineoxidase (MAO) remmers of tryptofaan kregen.

Gedrags- en EEG-onderzoek laat zien dat paroxetine zwak activeert bij doseringen die in het algemeen liggen boven wat vereist is voor de remming van de 5-HT opname. De activerende eigenschappen zijn niet "amfetamine-achtig" van aard.

Dieronderzoek geeft aan dat paroxetine goed verdragen wordt door het cardiovasculaire systeem.

Paroxetine geeft na toediening aan gezonde proefpersonen geen klinisch significante veranderingen van de bloeddruk, de hartslag en het ECG.

Uit onderzoek blijkt dat, in tegenstelling tot antidepressiva die de opname van noradrenaline remmen, paroxetine een veel lagere neiging heeft tot het remmen van de antihypertensieve effecten van guanethidine.

Bij de behandeling van depressieve aandoeningen vertoont paroxetine vergelijkbare werkzaamheid met standaard antidepressiva. Er is ook enig bewijs dat paroxetine van therapeutische waarde kan zijn bij patiënten die niet gereageerd hebben op standaardtherapie.

Het 's ochtends innemen van paroxetine heeft geen enkel nadelig effect op de kwaliteit of de duur van de slaap. Bovendien slapen patiënten vaak beter als zij reageren op behandeling met paroxetine.

Analyse van suïcidaliteit bij volwassenen

Een paroxetine specifieke analyse van placebogecontroleerde studies bij volwassenen met psychiatrische aandoeningen liet een hogere frequentie van suïcidaal gedrag zien bij jonge volwassenen (leeftijd 18–24 jaar) die met paroxetine werden behandeld, in vergelijking met placebo (2,19% versus 0,92%). In de oudere leeftijdsgroepen werd zo'n stijging niet gezien. Bij volwassenen met een ernstige depressieve aandoening (alle leeftijden) was er een stijging van de frequentie van suïcidaal gedrag bij patiënten die werden behandeld met paroxetine in vergelijking met placebo (0,32% versus 0,05%); in alle gevallen betrof het zelfmoordpogingen. De meeste van deze pogingen traden bij paroxetine (8 van de 11) echter op bij jongere volwassenen (zie ook rubriek 4.4).

Dosis respons

In studies met vaste dosissen is er een vlakke dosisrespons curve, hetgeen geen voordeel suggereert voor het gebruik van hogere dan de aanbevolen doseringen. Er zijn echter enkele klinische gegevens die suggereren dat dosisverhogingen voor sommige patiënten een gunstig effect kunnen hebben.

Werkzaamheid op lange termijn

De werkzaamheid van paroxetine op lange termijn bij depressie is aangetoond in een 52 weken durende onderhoudsstudie met als doel om herval te voorkomen: 12 % van de patiënten die paroxetine kregen (20-40 mg per dag) hervielen, tegen 28 % van de patiënten onder placebo.

De werkzaamheid van paroxetine op de lange termijn bij de behandeling van obsessieve compulsieve stoornis is onderzocht in drie 24 weken durende onderhoudsstudies met als doel om herval te voorkomen. Bij een van de drie onderzoeken werd een significant verschil bereikt in de proportie van patiënten die hervielen onder paroxetine (38%) in vergelijking tot deze onder placebo (59%).

De werkzaamheid van paroxetine op de lange termijn bij de behandeling van paniekstoornis is aangetoond in een 24 weken durende onderhoudsstudie met als doel om herval te voorkomen: 5% van de patiënten die paroxetine kregen (10-40 mg per dag) hervielen, in vergelijking tot 30% van de patiënten onder placebo. Dit werd bevestigd in een 36 weken durende onderhoudsstudie.

De werkzaamheid van paroxetine op de lange termijn bij de behandeling van sociale angststoornis, gegeneraliseerde angststoornis en posttraumatische stressstoornis is onvoldoende aangetoond.

Bijwerkingen gezien in klinisch onderzoek bij kinderen

In kortdurende (maximaal 10-12 weken) klinische studies bij kinderen en adolescenten waren de bijwerkingen die waargenomen werden bij de patiënten behandeld met paroxetine met een frequentie van minstens 2% van de patiënten en die minstens tweemaal zo vaak optraden als bij de patiënten behandeld met placebo: toegenomen suïcidegerelateerd gedrag (inclusief suïcidepogingen en suïcidale gedachten), zelfverwondende gedraging en toegenomen vijandigheid. Suïcidale gedachten en suïcidepogingen werden voornamelijk waargenomen in klinische studies bij adolescenten met een depressieve stoornis (MDD: Major Depressive Disorder). Toegenomen vijandigheid trad voornamelijk op bij kinderen met obsessief-compulsieve stoornis, en in het bijzonder bij jongere kinderen van minder dan 12 jaar. Bijkomende bijwerkingen die vaker waargenomen werden in de paroxetinegroep dan in de placebogroep waren: verminderde eetlust, tremor, zweten, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilen en stemmingsschommelingen).

In studies die gebruik maakten van geleidelijke dosisvermindering, waren de symptomen die gemeld werden tijdens de fase van dosisvermindering of bij stopzetting van paroxetine met een frequentie van minstens 2% van de patiënten en die minstens tweemaal zo vaak optraden als bij de patiënten behandeld met placebo: emotionele labiliteit (inclusief huilen, stemmingsschommelingen, zelfverwonding, suïcidale gedachten en suïcidepogingen), nervositeit, duizeligheid, misselijkheid en buikpijn (zie rubriek 4.4).

In vijf studies met parallelle groepen met een duur van 8 weken tot 8 maanden werden bloedingsgerelateerde bijwerkingen, voornamelijk van de huid en de slijmvliezen, waargenomen bij de met paroxetine behandelde patiënten met een frequentie van 1.74% in vergelijking met 0.74% bij de met placebo behandelde patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Paroxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en ondergaat first-pass metabolisme. Door het first-pass metabolisme is de hoeveelheid paroxetine die beschikbaar is voor de systemische circulatie lager dan die die geabsorbeerd wordt uit het maagdarmkanaal. Gedeeltelijke verzadiging van het first-pass effect en verminderde plasmaklaring treden op als de belasting op het lichaam toeneemt met hogere enkelvoudige of meervoudige doseringen. Dit leidt tot disproportionele toename van de plasmaconcentraties paroxetine en daardoor zijn de farmacokinetische parameters niet constant, wat leidt tot non-lineaire kinetiek. De non-lineariteit is echter in het algemeen klein en blijft beperkt tot die proefpersonen die lage plasmaspiegels bereiken bij lage doseringen. Steady state systemische spiegels worden bereikt 7 tot 14 dagen na het begin van de behandeling met onmiddellijke of controlled release formuleringen en de farmacokinetische eigenschappen lijken niet te veranderen gedurende langdurige behandeling.

Distributie

Paroxetine wordt sterk gedistribueerd in het weefsel en farmacokinetische berekeningen geven aan dat slechts 1% van de paroxetine in het lichaam in het plasma zit. Ongeveer 95% van de aanwezige paroxetine is eiwitgebonden bij therapeutische concentraties. Er is geen correlatie gevonden tussen de plasmaconcentraties van paroxetine en het klinische effect (bijwerkingen en werkzaamheid).

Biotransformatie

De hoofdmoleculen van paroxetine zijn polair en geconjugeerde producten van oxidatie en methylering die snel geklaard worden. Gelet op hun relatief lage farmacologische activiteit is het zeer onwaarschijnlijk dat zij bijdragen aan de therapeutische effecten van paroxetine. Het metabolisme compromitteert de selectieve werking van paroxetine op de neuronale 5-HT opname niet.

Eliminatie

De uitscheiding van onveranderd paroxetine in de urine is over het algemeen minder dan 2% terwijl die van de moleculen ongeveer 64% van de dosering is. Ongeveer 36% van de dosering wordt uitgescheiden in de feces, vermoedelijk via de gal, waarvan onveranderd paroxetine minder dan 1% van de dosering bedraagt. De eliminatie van paroxetine geschiedt dus vrijwel geheel door metabolisme. De moleculensecrectie kent twee fasen en is in eerste instantie het resultaat van het first-pass metabolisme en wordt vervolgens geregeld door systemische eliminatie van paroxetine. De eliminatie halfwaardetijd is variabel, maar is in het algemeen ongeveer 1 dag.

Speciale populaties

Ouderen en patiënten met nier/leverfunctiestoornissen

Verhoogde plasmaconcentraties paroxetine treden op bij oudere proefpersonen en bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornissen of bij proefpersonen met leverfunctiestoornissen, maar de range van plasmaconcentraties overlapt die van gezonde volwassen proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologisch onderzoek is uitgevoerd bij rhesusapen en albinoratten; bij beide zijn de metabolisatiewegen vergelijkbaar aan wat voor mensen wordt beschreven. Zoals verwacht met lipofiele aminen, waaronder tricyclische antidepressiva, werd fosfolipidose waargenomen bij ratten. Er werd geen fosfolipidose waargenomen in studies bij primaten die tot één jaar duurden en met dosissen die 6 maal zo hoog waren als de aanbevolen therapeutische doseringen.

Carcinogenese: in twee jaar durende studies bij muizen en ratten had paroxetine geen carcinogeen effect.

Genotoxiciteit: genotoxiciteit werd niet waargenomen in een aantal *in vitro* en *in vivo* tests. Reproductietoxiciteitsstudies bij ratten hebben aangetoond dat paroxetine een effect heeft op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren door het verlagen van de vruchtbaarheidsindex en de zwangerschapsindex. Bij ratten werden een stijging van de mortaliteit van de nakomelingen en vertraagde verbening waargenomen. De laatstgenoemde effecten waren waarschijnlijk gerelateerd aan toxiciteit bij de moeder en worden niet gezien als direct effect op de foetus/pasgeborene.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Calciumwaterstoffosfaat

Povidon K30

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Titaandioxide (E171)

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

Polysorbaat 80 (E433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVdC aluminium blisterverpakkingen.

Witte opake PVC/PVdC aluminium blisterverpakkingen

blisterverpakkingen in kartonnen doosjes met: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84 of 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Pharma Belgium N.V.

Laarstraat 16

B – 2610 Wilrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE341162

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/5/2009

Datum van laatste verlenging: 23/02/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 05/2024.

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 05/2024.