

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paroxetine Viatrix 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg paroxetine (onder de vorm van paroxetine hydrochloride anhydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, convexe, filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 8 mm, en met inscriptie "P2" en een breuklijn aan één zijde, en "G" aan de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van

- Episode van depressie in engere zin
- Obsessief-compulsieve stoornis
- Paniekstoornis met of zonder agorafobie
- Sociale angststoornis/sociale fobie
- Gegeneraliseerde angststoornis
- Posttraumatische stress stoornis

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Om de aanbevolen dosis te bereiken, zijn andere concentraties beschikbaar.

Ernstige depressieve episodes

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 afhankelijk van de respons van de patiënt.

Patiënten met episodes van depressie moeten gedurende een voldoende lange periode van tenminste 6 maanden behandeld worden om er zeker van te zijn dat ze symptomvrij zijn.

Obsessief-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 afhankelijk van de respons van de patiënt tot de aanbevolen dosering. Een lage eerste startdosering wordt aanbevolen om de potentiële verslechtering van de panieksymptomen zoveel mogelijk 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).

Post-traumatische stress stoornis

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).

Ontwenningverschijnselen gezien bij stoppen met paroxetine

Abrupt stoppen moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en rubriek 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.

Kinderen en adolescenten (7-17 jaar)

Paroxetine dient niet te worden gebruikt in de behandeling van kinderen en adolescenten omdat gecontroleerde klinische studies hebben aangetoond dat paroxetine geassocieerd is met een verhoogd risico op zelfmoordgedrag en vijandigheid. Bovendien is in deze studies de

werkzaamheid niet voldoende aangetoond (zie rubriek 4.4 en rubriek 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 van paroxetine treden op bij oudere proefpersonen, maar het concentratiebereik 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 de laagste waarde van het doseringsbereik.

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen paroxetine éénmaal daags 's morgens 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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Paroxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAOI's). In uitzonderlijke omstandigheden kan linezolide (een antibioticum dat een reversibele, niet-selectieve MAO-remmer is) samen met paroxetine worden gegeven op voorwaarde dat er faciliteiten zijn voor een strikte observatie van symptomen van het serotonerg syndroom en controle van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).

De behandeling met paroxetine kan worden gestart:

- twee weken na stoppen met een irreversibele MAOI of
- minimaal 24 uur na stoppen van een reversibele MAOI (bv. moclobemide, linezolid, methylthioniniumchloride (methyleenblauw, een preoperatieve visualiserende stof, die werkt als een reversibele, niet-selectieve MAO-remmer)).

Tenminste één week moet verstrijken tussen stoppen met paroxetine en het beginnen van de behandeling met een MAOI.

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 MAOI 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 rubriek 4.3 en rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Paroxetine dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werd een toename van het suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen 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, gebaseerd op de klinische noodzaak, de beslissing om te behandelen toch wordt genomen, dient de patiënt nauwkeurig gemonitord te worden op het verschijnen van tekenen van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische achteruitgang

Episodes van depressie worden geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcide 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 suïcide 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 suïcidaal gedrag. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met majeure depressieve stoornissen. 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.

Patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, lopen een groter risico op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden.

Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een verhoogd risico aan op zelfmoordgedrag met antidepressiva in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar (zie ook rubriek 5.1).

De geneesmiddeltherapie moet gepaard gaan met strikte supervisie van patiënten en in het bijzonder van hoogrisicopatiënten, vooral in het begin van de behandeling en na dosisveranderingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten erop attent gemaakt worden dat het nodig is om te controleren op klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone gedragsveranderingen en onmiddellijk medisch advies in te winnen als die symptomen aanwezig zijn.

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van paroxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt 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/neuroleptisch maligne syndroom

In zeldzame gevallen kan de ontwikkeling van serotoninesyndroom of neuroleptisch maligne syndroomachtige voorvallen optreden in verband met behandeling met paroxetine, met name 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 geïnitieerd worden. Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met serotonine-precursors (zoals L-tryptofaan, oxitriptaan) vanwege het risico op serotonerg syndroom (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Manie

Net als bij alle 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 glycemische controle veranderen. De dosering insuline en/of orale hypoglycemische middelen moet misschien worden aangepast. Daarnaast is uit studies gebleken dat de bloedsuikerspiegel kan stijgen als paroxetine en pravastatine samen 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.

Elektroconvulsieve therapie (ECT)

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

Glaucoom

Zoals met andere SSRI's kan paroxetine mydriase veroorzaken en is voorzichtigheid geboden bij gebruik van paroxetine bij patiënten met een geslotenhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Hartaandoeningen

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

QT-verlenging

Gevallen van QT-interval verlenging zijn tijdens de post-marketing periode gerapporteerd.

Paroxetine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een (familiaire) geschiedenis van verlenging van het QT-interval, in geval van concomitant gebruik van antiaritmica of andere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen, bij relevante bestaande hartziekte zoals hartfalen, ischemische hartziekte, hartblok of ventriculaire aritmieën, bradycardie, en hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.3, 4.5).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is zelden gemeld, met name bij ouderen. Voorzichtigheid is ook geboden bij

patiënten met risico op hyponatriëmie, bijvoorbeeld als gevolg van gelijktijdig gebruikte medicatie 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 gastrointestinale en gynaecologische bloeding zijn gemeld. Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico lopen op niet aan de menses gerelateerde bloedingen.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die SSRI's gelijktijdig met orale anticoagulantia gebruiken, geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden of 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).

SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

Interactie met tamoxifen

Paroxetine, een krachtige remmer van CYP2D6, kan de concentraties verlagen van endoxifen, één van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen. Daarom moet paroxetine waar mogelijk worden vermeden tijdens behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Ontwenningssymptomen gezien bij het staken van de 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 oorsuizingen), 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).

Seksuele disfunctie

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

Excipiënten

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in

wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Serotonerge geneesmiddelen

Zoals met andere SSRI's kan gelijktijdige toediening met serotoninerge middelen met 5HT samenhangende effecten veroorzaken (serotoninesyndroom: zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden en een nauwgezetere klinische monitoring is vereist als serotoninerge middelen (zoals L-tryptofaan, triptanen, buprenorfine, tramadol, linezolid, methylthioniumchloride (methyleenblauw), SSRI's, lithium, pethidine en preparaten met sint-janskruid - *Hypericum perforatum*) worden gecombineerd met paroxetine. Voorzichtigheid is ook geboden bij gebruik van fentanyl bij algemene anesthesie of bij de behandeling van chronische pijn. Concomitant gebruik van paroxetine en MAO-remmers is gecontra-indiceerd gezien het risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

Pimozide

Er werden gemiddeld 2,5 keer hogere pimozideconcentraties aangetoond in een studie met slechts één lage dosis pimozide (2 mg) als dat middel samen met 60 mg paroxetine werd toegediend. Dat kan worden verklaard door de bekende CYP2D6-remmende eigenschappen van paroxetine. Het gelijktijdig gebruik van pimozide en paroxetine is gecontra-indiceerd wegens de nauwe therapeutische index van pimozide en zijn bekende mogelijkheid om het QT interval te verlengen (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Het risico op QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën (zoals TdP) kan verhoogd zijn bij concomitant gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (zoals bepaalde antipsychotica) (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van thioridazine en paroxetine is gecontra-indiceerd, want, zoals met andere geneesmiddelen die het hepatisch enzym CYP450 2D6 remmen, kan paroxetine de plasmaspiegels van thioridazine 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 volgende paroxetine doseringsaanpassing (ofwel na initiatie ofwel na stopzetten van een enzyme-inducerend middel) moet geschieden op geleide van het klinisch effect (verdraagbaarheid en werkzaamheid).

Neuromusculaire blokkers

SSRI's kunnen de activiteit van cholinesterase in het plasma verminderen waardoor de neuromusculair blokkerende werking van mivacurium en suxamethonium verlengd wordt.

Fosamprenavir/ritonavir:

Gelijktijdige toediening van fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags met paroxetine 20 mg per dag bij gezonde vrijwilligers gedurende 10 dagen, verlaagde significant de plasmaspiegels van paroxetine met ongeveer 55%. De plasmaspiegels van

fosamprenavir/ritonavir gedurende gelijktijdige toediening van paroxetine waren vergelijkbaar met de referentiewaarden van andere studies, wat aangeeft dat paroxetine geen significant effect heeft op het metabolisme van fosamprenavir/ritonavir. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van langdurige (10 dagen overschrijdend) gelijktijdige toediening van paroxetine en fosamprenavir/ritonavir.

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 farmacokinetisch/dynamisch profiel bij epilepsiepatiënten.

CYP2D6 remmend vermogen van paroxetine

Net als bij andere antidepressiva waaronder andere SSRI's, remt paroxetine het leverenzym cytochroom P450 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 1c antiarrhythmica (bijv. propafenon en flecainide) 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 werden farmacokinetische interacties tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen gerapporteerd, waardoor de plasmaconcentraties van één van de actievere vormen van tamoxifen, meer bepaald endoxifen, met 65-75% daalden. In bepaalde studies werd een verminderde werkzaamheid van tamoxifen gerapporteerd bij concomitant gebruik van sommige SSRI's. Aangezien een daling van het effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, moet gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers (waaronder paroxetine) waar mogelijk worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Net als geldt 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 verhoogde anticoagulans-activiteit 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 stoffen die de bloedplaatjesaggregatie remmen

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, 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

In studies werd een interactie tussen paroxetine en pravastatine gezien die erop wees dat gelijktijdige toediening van paroxetine en pravastatine de bloedsuikerspiegel kan verhogen. Bij patiënten met diabetes mellitus die zowel paroxetine als pravastatine krijgen, moet de dosis van de orale hypoglykemische middelen en/of insuline mogelijk worden aangepast (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Uit gegevens afkomstig van dieronderzoek is gebleken dat paroxetine invloed kan hebben op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3). In vitrogegevens van menselijk materiaal wijzen mogelijk op enig effect op de kwaliteit van het sperma, maar in case reports met enkele SSRI's (waaronder paroxetine) bij de mens bleek een effect op de kwaliteit van het sperma reversibel te zijn.

Tot dusver is geen invloed op de vruchtbaarheid van de mens waargenomen.

Zwangerschap

In sommige epidemiologische studies werd een hoger risico op aangeboren misvormingen waargenomen, vooral cardiovasculaire (bv. ventrikel- en atriumseptumdefect), bij gebruik van paroxetine tijdens het eerste trimester. Het mechanisme is niet bekend. De gegevens wijzen erop dat het risico op een cardiovasculair defect bij de baby na blootstelling van de moeder aan paroxetine lager is dan 2/100, waar de verwachte incidentie van dergelijke effecten in de algemene bevolking ongeveer 1/100 is.

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

Neonaten moeten worden geobserveerd indien het gebruik van paroxetine door de moeder wordt voortgezet 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, insulten, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, braken, hypoglycemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, niet stil kunnen zitten, 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 hebben erop gewezen dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, een verhoogd risico kan hebben op persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN). Het vastgestelde risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie treden 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen op.

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 rubriek 4.4, 4.8).

Dieronderzoek liet reproductietoxiciteit zien, maar geen directe schadelijke effecten met

betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus 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 niet detecteerbaar (<2 ng/ml) of zeer laag (<4 ng/ml) en er werden geen tekenen van geneesmiddeleffecten waargenomen bij deze zuigelingen. Aangezien er geen effecten te verwachten zijn, mag borstvoeding overwogen worden.

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, gewezen te worden op het gevaar van een verminderde rijvaardigheid of een verminderd vermogen om machines te bedienen.

Hoewel paroxetine de dempende werking van alcohol op de 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 ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$), zeer zelden ($<1/10.000$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: abnormale bloeding, met name van de huid en de slijmvliezen (met inbegrip van ecchymosis en gynaecologische bloeding), leukopenie

Zeer zelden: trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

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

Endocriene aandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust, toename in cholesterolspiegels.

Soms: veranderde glykemiecontrole is gemeld bij diabetespatiënten (zie rubriek 4.4)

Zelden: hyponatriëmie

Hyponatriëmie is voornamelijk gemeld bij oudere patiënten en is soms het gevolg van het syndroom van verstoorde antidiuretisch hormoonsecretie (SIADH)

Psychische stoornissen

Vaak: slaperigheid, insomnia, agitatie, abnormale dromen (met inbegrip van nachtmerries)

Soms: verwardheid, hallucinaties

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

Samenvatting van de productkenmerken

Niet bekend: bruxisme, agressie, zelfmoordgedachten en -gedrag

Gevallen van agressie werden waargenomen in de postmarketingervaring. Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag werden gemeld tijdens behandelingen met paroxetine of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, gestoord concentratievermogen

Soms: extrapiramidale aandoeningen

Zelden: convulsies, rusteloze-benensyndroom (RBS)

Zeer zelden: serotoninesyndroom (tot de symptomen kunnen behoren agitatie, verwarring, diaforesis, hallucinaties, hyperreflexie, myoclonus, rillingen, tachycardie en tremor)

Extrapiramidale stoornis waaronder oro-faciale dystonie is gemeld bij patiënten met soms onderliggende bewegingsaandoeningen, of bij degenen die neuroleptische medicatie gebruikten.

Oogaandoeningen

Vaak: troebel zicht

Soms: mydriase (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

Vorbijgaande 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: geeuwen

Maag-darmstelselaandoeningen

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 leverenzymwaarden 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 (waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse), urticaria, overgevoeligheid voor licht

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: artralgie, myalgie

In epidemiologische studies, die overwegend werden uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, werd een verhoogd risico op botbreuken waargenomen bij patiënten die SSRI's en TCA's kregen. Het mechanisme dat leidt tot dat risico, is niet bekend.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie, urinaire incontinentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: seksuele dysfunctie

Zelden: hyperprolactinemie/galactorroe, menstruatiestoornissen (met inbegrip van menorrhagie, metrorragie, amenorroe, uitstel van de menstruatie en onregelmatige menstruatie)

Zeer zelden: priapisme

Niet bekend: postpartumbloeding - Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, toename van het lichaamsgewicht

Zeer zelden: perifeer oedeem

ONTWENNINGSVERSCHIJNSELEN GEZIEN BIJ STAKEN VAN DE BEHANDELING MET PAROXETINE

Vaak: duizeligheid, sensorische aandoeningen, slaapaandoeningen, angst, hoofdpijn.

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

Staken van paroxetine (met name indien plotseling) leidt in het algemeen tot ontwenningsverschijnselen. Duizeligheid, sensorische aandoeningen (waaronder paresthesie, elektrische schok sensaties en tinnitus), slaapaandoeningen (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 rubriek 4.2 en 4.4).

BIJWERKINGEN GEZIEN IN KLINISCH ONDERZOEK BIJ KINDEREN

De volgende bijwerkingen werden waargenomen:

Meer zelfmoordgedrag (waaronder zelfmoordpogingen en -gedachten), zelfbeschadiging en meer vijandigheid. Zelfmoordgedachten en -pogingen werden vooral waargenomen in klinische studies bij adolescenten met een depressie in engere zin. Meer vijandigheid is vooral opgetreden bij kinderen met een obsessieve-compulsieve stoornis en vooral bij jongere kinderen jonger dan 12 jaar.

Andere bijwerkingen die werden gezien, zijn: minder eetlust, tremor, zweten, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilen en stemmingsschommelingen), bijwerkingen als gevolg van bloedingen, vooral in de huid en de slijmvliezen.

Bijwerkingen die werden gezien na stopzetting/verlaging van de dosering van paroxetine, zijn: emotionele labiliteit (met inbegrip van huilen, stemmingsschommelingen, zelfbeschadiging, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging), zenuwachtigheid, duizeligheid, nausea 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

België

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

Uit de beschikbare informatie over overdosering van paroxetine blijkt dat er een brede veiligheidsmarge is.

De ervaring met overdosering van paroxetine leert dat, naast de symptomen die worden vermeld in rubriek 4.8, ook koorts en onwillekeurige spiercontracties werden gerapporteerd. Doorgaans zijn de patiënten hersteld zonder ernstige restletsels, zelfs bij inname van doses tot 2000 mg paroxetine alleen. Af en toe werden complicaties gerapporteerd zoals coma en ecg-veranderingen, zeer zelden met een fatale afloop, maar doorgaans bij inname van paroxetine samen met andere psychotrope farmaca met of zonder alcohol.

Aanpak

Er is geen specifiek antidotum bekend.

De behandeling moet bestaan uit de algemene maatregelen die worden toegepast bij de behandeling van een overdosering met onverschillig welk antidepressivum. Toediening van 20-30 g actieve kool moet worden overwogen indien mogelijk binnen enkele uren na inname van een overdosis om de absorptie van paroxetine te verminderen. Ondersteunende zorg met frequente monitoring van vitale tekenen en zorgvuldige observatie is geïndiceerd. De patiënt moet worden behandeld volgens de klinische behoeften.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonine-heropnameremmers, ATC-code: N06AB05.

Werkingsmechanisme

Paroxetine is een sterke en selectieve remmer van de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine) en de antidepressieve werking en effectiviteit bij de behandeling van obsessief-compulsieve stoornissen, sociale angst stoornis/sociale fobie, algemene angststoornis, post-traumatische stress stoornis 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 anti-cholinerge 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 alfa₁, alfa₂, en beta-adrenoreceptoren, dopamine (D₂), 5-HT₁-achtige, 5-HT₂ en histamine (H₁) 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 psychomotore functie niet en potentieert de depressie-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 cardiovasculair 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 zelfmoordgedrag bij volwassenen

Bij een paroxetine-specifieke analyse van placebogecontroleerde studies bij volwassenen met psychiatrische stoornissen werd vastgesteld dat de frequentie van zelfmoordgedrag bij jongvolwassenen (in de leeftijd van 18-24 jaar) hoger was bij behandeling met paroxetine dan

met de placebo (2,19% vs. 0,92%). In de oudere leeftijdsgroepen werd een dergelijke stijging niet waargenomen. Bij volwassenen met een depressie in engere zin (alle leeftijden) was de frequentie van zelfmoordgedrag hoger bij de patiënten die werden behandeld met paroxetine, dan in de placebogroep (0,32% vs. 0,05%); het ging altijd om zelfmoordpogingen. De meerderheid van die pogingen in de paroxetinegroep (8 op de 11) betrof evenwel jongere volwassenen (zie ook rubriek 4.4).

Doseringsrespons

Bij onderzoeken met een vaste dosering is sprake van een vlakke dosisresponscurve, hetgeen geen voordeel suggereert voor het gebruik van hogere dan de aanbevolen doseringen. Er zijn echter enkele klinische gegevens die suggereren dat het naar boven titreren van de dosis voor sommige patiënten een gunstig effect kan hebben.

Werkzaamheid op lange termijn

De werkzaamheid van paroxetine op lange termijn bij depressie is aangetoond in een 52 weken durend onderhoudsonderzoek met terugvalpreventie-ontwerp: 12% van de patiënten die paroxetine kregen (20-40 mg per dag) vielen terug, tegen 28% van de patiënten op placebo.

De werkzaamheid van paroxetine op lange termijn bij de behandeling van obsessief-compulsieve stoornis is onderzocht in drie 24 weken durende onderhoudsonderzoeken met een relapsepreventie-ontwerp. Bij een van de drie onderzoeken werd een significant verschil bereikt in de proportie patiënten die een recidief kregen tussen paroxetine (38%) en placebo (59%).

De werkzaamheid van paroxetine op de lange termijn bij de behandeling van paniekstoornis is aangetoond in een 24 weken durend onderhoudsonderzoek met relapsepreventie-ontwerp: 5% van de patiënten die paroxetine kregen (10-40 mg per dag) vielen terug, tegen 30% van de patiënten op placebo. Dit werd ondersteund in een 36 weken durend onderhoudsonderzoek.

De werkzaamheid van paroxetine op lange termijn bij de behandeling van sociale angststoornis en gegeneraliseerde angststoornis en post-traumatische stress stoornis is onvoldoende aangetoond.

Bijwerkingen in pediatrische klinische studies

In korte klinische studies (tot 10-12 weken) bij kinderen en adolescenten werden de volgende bijwerkingen waargenomen bij de patiënten die werden behandeld met paroxetine, met een frequentie van minstens 2% van de patiënten en een frequentie die minstens tweemaal hoger was dan de frequentie in de placebogroep: meer zelfmoordgedrag (zelfmoordpogingen en -gedachten), zelfbeschadiging en meer vijandigheid. Zelfmoordgedachten en -pogingen werden vooral waargenomen in klinische studies bij adolescenten met een depressie in engere zin. Meer vijandigheid is vooral opgetreden bij kinderen met een obsessieve-compulsieve stoornis en vooral bij jongere kinderen jonger dan 12 jaar. Andere bijwerkingen die vaker werden gezien in de paroxetinegroep dan in de placebogroep, waren: minder eetlust, tremor, zweten, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (met inbegrip van huilen en stemmingsschommelingen).

In studies waarin de dosering werd verlaagd, waren symptomen die tijdens de fase van verlaging van de dosering of na stopzetting van paroxetine werden gerapporteerd met een frequentie van minstens 2% van de patiënten en een frequentie die minstens tweemaal zo hoog was als in de placebogroep: emotionele labiliteit (met inbegrip van huilen, stemmingsschommelingen, zelfbeschadiging, zelfmoordgedachten en -pogingen), zenuwachtigheid, duizeligheid, nausea en buikpijn (zie rubriek 4.4).

In vijf studies met parallelle groepen met een duur van acht weken tot acht maanden werden bijwerkingen door bloedingen, vooral in de huid en de slijmvliezen, waargenomen bij 1,74% van de patiënten in de paroxetinegroep en 0,74% van de patiënten in de placebogroep.

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 maagarmkanaal. Gedeeltelijke verzadiging van het first-pass effect en verminderde plasmaklaring treden op als de belasting op het lichaam toeneemt met hogere enkelvoudige of meervoudige dosering. 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 paroxetine en het klinisch effect (bijwerkingen en werkzaamheid).

Biotransformatie

De hoofdmoleculen van paroxetine zijn polair en geconjugeerde producten van oxidatie en methylering die direct geklaard worden. Gelet op hun relatief lage farmacologische activiteit is het zeer onwaarschijnlijk dat zij bijdragen tot 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 metabolieten 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 metabolietenexcretie 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 1 dag.

Speciale patiëntenpopulaties

Oudere patiënten en patiënten met nier-/leverfunctiestoornissen

Verhoogde plasmaconcentraties van paroxetine treden op bij oudere proefpersonen en bij

proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornissen of bij proefpersonen met leverinsufficiëntie, 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 is de metabole route vergelijkbaar aan wat voor mensen wordt beschreven. Zoals verwacht met lipofiele aminen, waaronder tricyclische antidepressiva, werd fosfolipidose gezien bij ratten. Fosfolipidose werd niet waargenomen in onderzoek bij primaten met een duur van maximaal een jaar bij doseringen die 6 maal zo hoog waren dan de aanbevolen range van klinische doseringen.

Carcinogenese: in twee jaar durende onderzoeken bij muizen en ratten had paroxetine geen tumorigeen effect.

Genotoxiciteit: genotoxiciteit werd niet waargenomen in een aantal *in vitro* en *in vivo* tests.

Reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat paroxetine de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren beïnvloedt door een daling van de vruchtbaarheidsindex en het percentage drachtigheid. Bij ratten werden een stijging van de mortaliteit van pups en vertraagde ossificatie waargenomen. De laatstgenoemde effecten waren waarschijnlijk gerelateerd aan toxiciteit bij de moeder en worden niet gezien als direct effect op de foetus/neonaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Anhydrisch calciumwaterstoffosfaat
Colloïdaal anhydrisch silica
Natrium zetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Tablet omhulling

Talk
Titanium dioxide (E171)
Basisch gebutyleerd methacrylaat copolymeer

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Samenvatting van de productkenmerken

Witte flessen van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) met witte polypropyleen (PP) kindveilige afsluitdoppen met een inductie binnenverzegeling en droogstop.

Blisterverpakkingen.

Dozen met 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 98, 100, 200, 250 of 500 filmomhulde tabletten.

Geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen met 28x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fles: BE230693
Blisterverpakking: BE319417

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/01/2002 (flessen) – 30/06/2008 (blisterverpakking)
Datum van laatste hernieuwing: 26/04/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 09/2024
Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2024