

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paroxetine EG 10 mg tabletten
Paroxetine EG 20 mg tabletten
Paroxetine EG 30 mg tabletten
Paroxetine EG 40 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Paroxetine EG 10 mg: Elke tablet bevat 10 mg paroxetine (als paroxetinehydrochlorideanhydraat).
Paroxetine EG 20 mg: Elke tablet bevat 20 mg paroxetine (als paroxetinehydrochlorideanhydraat).
Paroxetine EG 30 mg: Elke tablet bevat 30 mg paroxetine (als paroxetinehydrochlorideanhydraat).
Paroxetine EG 40 mg: Elke tablet bevat 40 mg paroxetine (als paroxetinehydrochlorideanhydraat).

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

10 mg: biconvexe gebroken witte, ronde tablet met de inscriptie 10 aan één zijde.

20 mg: platte, gebroken witte, ronde tablet met afgeschuinde randen, met de inscriptie 20 aan één zijde en een breuklijn. De tablet kan verdeeld worden in twee gelijke doses.

30 mg: platte, gebroken witte, ronde tablet met afgeschuinde randen en een breuklijn. De tablet kan verdeeld worden in twee gelijke doses.

40 mg: capsulevormige, gebroken witte tablet met een breuklijn. De tablet kan verdeeld worden in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling van:

- Episodes van ernstige depressie
- Obsessief-compulsieve stoornis
- Paniekstoornis met en zonder agorafobie
- Sociale angststoornis/sociale fobie
- Gegeneraliseerde angststoornis
- Posttraumatische stressstoornis

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

EPISODES 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 worden aangepast binnen 3 tot 4 weken na de start van de behandeling 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 op geleide van de respons van de patiënt.

Patiënten met depressie moeten gedurende een voldoende lange periode van tenminste 6 maanden behandeld worden om er zeker van te zijn dat ze symptoomvrij 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 op geleide 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 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).

ALGEMENE INFORMATIE

ONTWENNINGSVERSCHIJNSELEN 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.

Speciale populaties:

Pediatrische patiënten

- **Kinderen en adolescenten (7-17 jaar)**

Paroxetine dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van kinderen en adolescenten, omdat bij klinisch onderzoek is vastgesteld dat paroxetine geassocieerd wordt met een toename van het risico van zelfmoordgedrag en vijandigheid. Bovendien is bij deze onderzoeken de werkzaamheid niet adequaat aangetoond (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8).

- **Kinderen beneden de 7 jaar**

Het gebruik van paroxetine is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 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 personen, maar het concentratiebereik overlapt dat van jongere personen. 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. Daarom dient de dosering beperkt te worden tot het lage uiteinde van het doseringsbereik.

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen paroxetine eenmaal per dag 's morgens tijdens een maaltijd in te nemen.

Teneinde een lokaal onaangenaam gevoel (zoals een bittere smaak, een branderig gevoel in de keel, een prikkelende hoest of een verstikkingsgevoel) te vermijden, mag niet op de tablet worden gezogen of gekauwd, en mag de tablet niet in de mond worden gehouden, maar dient deze onmiddellijk in zijn geheel te worden ingeslikt met veel water (ten minste 1 glas van 150 ml).

Voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Paroxetine is gecontraïndiceerd in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAOI's).

In uitzonderlijke situaties kan linezolid (een antibioticum, dat een reversibele niet-selectieve MAO-remmer is) worden toegediend in combinatie met paroxetine, op voorwaarde dat er mogelijkheden zijn voor strikte controle op symptomen van het serotoninesyndroom en voor het controleren 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 (bijv. moclobemide, linezolid, methylthioninechloride (methyleenblauw; een preoperatief visualiserend middel dat een reversibele niet-selectieve MAO-remmer is)).

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

Paroxetine dient niet gebruikt te worden in combinatie met thioridazine omdat, net als bij andere geneesmiddelen die het leverenzym CYP450 2D6 remmen, paroxetine de plasmaspiegels van thioridazine kan verhogen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Toediening van thioridazine alleen kan leiden tot verlenging van het QTC-interval met daarmee geassocieerde ernstige ventriculaire aritmie zoals torsades de pointes en plotseling overlijden.

Paroxetine mag niet in combinatie met pimozide gebruikt worden (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 moet niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Zelfmoordgedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandelijkheid (hoofdzakelijk agressie, onaangepast gedrag en woede-uitbarstingen) werden vaker waargenomen in klinische studies onder kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva in vergelijking met diegenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, desalniettemin een besluit wordt genomen om te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op de manifestatie van zelfmoordsymptomen. Daarnaast ontbreekt het aan langetermijngegevens over veiligheid bij kinderen en adolescenten voor wat betreft hun groei, ontwikkeling alsmede cognitieve en gedragsontwikkeling.

Suïcide/suïcidale gedachten of klinische verergering

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcidegerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat mogelijk geen verbetering optreedt gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Uit algemene klinische ervaring blijkt dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor paroxetine wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op suïcidegerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. 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 suïcidegerelateerde gebeurtenissen of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling in significante mate suïcidale ideeën vertonen, lopen een groter risico op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling nauwgezet

gevolgd worden.

Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen wees op een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij gebruik van antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar (zie ook rubriek 5.1).

Patiënten en in het bijzonder patiënten met een hoog risico, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen, vooral in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak 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, 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. De kans hierop is het grootst 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 associatie met behandeling met paroxetine, met name, indien het gegeven wordt in combinatie met andere serotonergica en/of neuroleptica. Omdat deze syndromen kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende aandoeningen 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, oxitriptan) vanwege het risico van 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.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI'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/SNRI.

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 van insuline en/of orale hypoglykemische middelen moet misschien worden aangepast. Verder

zijn er studies die suggereren dat de bloedglucosespiegel kan verhogen 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.

Aanvallen

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

ECT

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

Glaucoom

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

Hartaandoeningen

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

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is zelden gemeld, met name bij ouderen. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met risico van 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 hemorrhagische manifestaties zoals gastrointestinale en gynaecologische bloeding zijn gemeld. Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico lopen op niet aan menstruatie 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 van 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 met 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 CYP2D6-remmer, kan leiden tot afgenomen concentraties van endoxifen, één van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen. Daarom moet paroxetine, wanneer mogelijk, vermeden worden tijdens behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling met paroxetine

Ontwenningverschijnselen 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 ontwenningssverschijnselen is niet hetzelfde als het verslavend zijn van het geneesmiddel of het veroorzaken van afhankelijkheid.

Het risico van ontwenningssverschijnselen 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 schoksensaties 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 "Ontwenningssymptomen gezien bij staken van de behandeling met paroxetine", rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

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

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 nauwgezetere klinische controle is vereist als serotonerge geneesmiddelen zoals L-tryptofaan, triptanen, buprenorfine, tramadol en pethidine, linezolid, methylthioninechloride (methyleenblauw), SSRI's, lithium en St. Janskruid *Hypericum perforatum* - preparaten gecombineerd worden met paroxetine. Voorzichtigheid is ook aanbevolen bij gebruik van fentanyl bij algehele anesthesie of bij de behandeling van chronische pijn. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en MAOI's is gecontraïndiceerd vanwege het risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Pimozide

Bij gelijktijdige toediening van 60 mg paroxetine met één enkele lage dosis pimozide (2 mg) werd een gemiddelde verhoging van 2,5 van de pimozideconcentraties aangetoond. Dit wordt verklaard door het bekende CYP2D6-remmende vermogen van paroxetine. Door de smalle therapeutische index van pimozide en zijn gekende eigenschap om het QT-interval te verlengen, is gelijktijdig gebruik van pimozide en paroxetine gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

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 begin dosering 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 paroxetine doseringsaanpassing (ofwel na de start ofwel na het staken van een enzyminductor) moet geschieden op

geleide van het klinisch effect (verdraagbaarheid en werkzaamheid).

Neuromuculaire blokkers

SSRI's kunnen de plasmacholinesterase activiteit verlagen; het resulteert in een verlenging van de neuromusculaire 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 aanzienlijk 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 de 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 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), risperidon, atomoxetine, bepaald type 1c-antiarrhythmica (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 werd een farmacokinetische interactie tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen gemeld, waarbij een afname met 65-75% van het plasmagehalte van één van de actievere vormen van tamoxifen, namelijk endoxifen, werd gezien. In sommige studies werd bij gelijktijdig gebruik van bepaalde antidepressiva van het SSRI-type een verminderde werkzaamheid van tamoxifen gerapporteerd. Aangezien een verminderd effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, moet gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers (zoals paroxetine), wanneer mogelijk, vermeden worden (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Net als geldt bij andere psychotrope geneesmiddelen moeten 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 anticoagulansactiviteit en risico voor 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 antitrombocyten stoffen

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 voor 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 van bloeding verhogen (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2 remmers) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsaandoeningen of condities met een predispositie voor bloedingen.

Pravastatine

In studies is een interactie tussen paroxetine en pravastatine waargenomen waarbij wordt aangenomen dat gelijktijdige toediening van paroxetine en pravastatine de bloedsuikerspiegel kan doen verhogen. Bij patiënten met diabetes mellitus die zowel paroxetine en pravastatine krijgen, dienen de doseringen van de orale bloedglucoseverlagende middelen en/of insuline mogelijk te worden aangepast (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Sommige epidemiologische studies suggereren dat het gebruik van paroxetine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap tot een verhoogd risico leidt voor aangeboren afwijkingen, in het bijzonder cardiovasculair (bijv. stoornissen van het ventrikel- (meerderheid) en atriaal septum). Het mechanisme daarvan is ongekend. De gegevens daaromtrent suggereren dat het risico een zuigeling te hebben met een cardiovasculair defect, na blootstelling van de moeder aan paroxetine, minder bedraagt dan 2/100 in vergelijking met een te verwachten ratio voor dergelijke defecten van ongeveer 1/100 bij de algemene bevolking.

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 "Ontwenningssymptomen gezien bij staken behandeling met paroxetine", rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

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, insulpen, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, braken, hypoglykemie, 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 suggereerden dat het gebruik van SSRI's in geval van zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persistente pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico betrof ongeveer 5 gevallen op 1.000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN op 1.000 voor.

Dieronderzoek liet reproductietoxiciteit zien, maar geen directe schadelijke effecten met betrekking tot

zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

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).

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 geneesmiddeleffecten waargenomen bij deze zuigelingen. Aangezien er geen effecten worden verwacht kan borstvoeding worden overwogen.

Vruchtbaarheid

Gegevens bij dieren hebben aangetoond dat paroxetine mogelijk de kwaliteit van het sperma aantast (zie rubriek 5.3). In-vitrogegevens met menselijk materiaal suggereren eventueel een licht effect op de kwaliteit van het sperma, maar gevallen gerapporteerd bij mensen die enkele SSRI's (waaronder paroxetine) gebruikten, hebben aangetoond dat een effect op de kwaliteit van het sperma omkeerbaar lijkt te zijn.

Een impact op de vruchtbaarheid bij de mens werd tot nog toe niet 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, 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 ($<1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Leukopenie, abnormale bloeding, voornamelijk van de huid en de slijmvliezen (zoals ecchymosen en gynaecologische bloedingen).

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 antidiuretische hormoonsecretie (SIADH).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: toenames in cholesterolspiegels, verminderde eetlust.

Soms: verandering in regulatie van de bloedsuikerspiegel werd gemeld bij diabetische patiënten (zie rubriek 4.4).

Zelden: hyponatriëmie.

Hyponatriëmie werd 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 en suïcidaal gedrag*, agressie**, bruxisme.

*Gevallen van suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag werden gerapporteerd tijdens de behandeling met paroxetine of kort na stopzetting 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 ziekte.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, concentratiestoornis

Soms: extrapiramidale aandoeningen

Zelden: convulsies, rusteloze benensyndroom (RBS) of restless legs syndrome (RLS).

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

Gevallen van extrapiramidale stoornis waaronder oro-faciale dystonie werden gemeld bij patiënten, soms met onderliggende bewegingsaandoeningen of die neuroleptische medicatie gebruikten.

Oogaandoeningen

Vaak: troebel zicht.

Soms: midriasis (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden: acuut glaucoom.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Frequentie onbekend: tinnitus.

Hartaandoeningen

Soms: sinustachycardie.

Zelden: bradycardie.

Bloedvataandoeningen

Soms: voorbijgaande stijgingen of dalingen van de bloeddruk, posturale 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: gapen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: constipatie, diarree, braken, droge mond.

Zeer zelden: gastro-intestinale bloeding.

Frequentie '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 werd gemeld. Zelden werden ook post-marketing rapporten gemeld van leveraandoeningen (zoals hepatitis, soms geassocieerd met geelzucht en/of leverfalen). 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 huidreacties (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 dysfunctie.

Zelden: hyperprolactinemie/galactorroe, menstruatiestoornissen (zoals menorrhagie, metrorragie, amenorroe, achterstel 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).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: artralgie, myalgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, toename van het lichaamsgewicht

Zeer zelden: perifere oedeem.

Klasse-effecten

Epidemiologische studies bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten een verhoogd risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit verhoogde risico veroorzaakt is onbekend.

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 ontweningsverschijnselen. Duizeligheid, sensorische aandoeningen (waaronder paresthesie, elektrische shocksensaties 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, als behandeling met paroxetine niet meer nodig is, deze progressief af te bouwen door geleidelijke verlaging van de dosis (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

BIJWERKINGEN GEZIEN IN KLINISCH ONDERZOEK BIJ KINDEREN

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen:

Verhoogd suïcidaal gerelateerd gedrag (inclusief zelfmoordpogingen en suïcidale gedachten), zelf beschadiging en verhoogde vijandigheid. Suïcidepogingen en suïcidale gedachten werden voornamelijk gezien in klinisch onderzoek bij adolescenten met depressieve episodes. Toename van vijandigheid trad met name op bij kinderen met obsessief-compulsieve stoornis en met name bij jongere kinderen van minder dan 12 jaar.

Bijkomende voorvallen die vaker gezien werden: verminderde eetlust, tremor, transpiratie, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilen en stemmingsschommelingen), bloedingsgerelateerde bijwerkingen, met name van de huid en slijmvliezen.

Gebeurtenissen die zijn gezien na geleidelijke dosisvermindering of bij staken van de behandeling 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 pediatrie klinische onderzoeken.

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 (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03, 1210 Brussel of Postbus 97, 1000 Brussel Madou. Website: www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail: adr@fagg.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen

Uit de beschikbare informatie over overdosering met paroxetine is een brede veiligheidsmarge gebleken.

De ervaring met overdosering van paroxetine heeft geleerd dat naast de symptomen genoemd onder rubriek 4.8 Bijwerkingen, 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 een

fatale afloop, maar in het algemeen wanneer paroxetine samen met andere psychotrope geneesmiddelen was ingenomen, met of zonder alcohol.

Management

Er is geen specifiek antidotum bekend.

De behandeling moet bestaan uit de algemene maatregelen die gebruikt worden bij overdosering met antidepressiva. Toediening van 20 tot 30 gram actieve houtskool 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. Behandeling van de patiënt dient te gebeuren zoals klinisch geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva - selectieve serotonine-heropnameremmers

ATC-code: NO6AB05

Werkingsmechanisme

Paroxetine is een sterke en selectieve remmer van de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine) en zijn antidepressieve werking en effectiviteit bij de behandeling van obsessiefcompulsieve stoornissen, sociale angststoornis/sociale fobie, algemene 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 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 alfa 1, alfa 2, en betaadrenoreceptoren, dopamine (D2), 5-HT₁-achtige, 5-HT₂ en histamine (H₁) receptoren. Dit gebrek aan interactie met postsynaptische receptoren *in vitro*, is bevestigd aan de hand van *in vivo* studies die de afwezigheid van CZS-onderdrukkende en hypotensieve eigenschappen laten zien.

Farmacodynamische effecten

Paroxetine remt de psychomotorische functie niet en potentieert de sedatieve effecten van ethanol niet. Net als bij andere selectieve 5-HT-opnameremmers, veroorzaakt paroxetine symptomen van excessieve 5-HT-receptorstimulatie indien toegediend aan dieren die eerder monoamineoxidase (MAO) remmers of tryptofaan kregen.

Gedrags- en EEG-onderzoeken laten 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 efficiëntie 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 suicidaliteit bij volwassenen

Een paroxetine-specifieke analyse van placebo-gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen met psychische stoornissen toonde een hogere frequentie van suïcidaal gedrag aan bij jong-volwassenen (in de leeftijd van 18-24 jaar), behandeld met paroxetine, vergeleken met placebo (2,19% versus 0,92%). In de oudere leeftijdsgroepen werd een dergelijke toename niet waargenomen. Bij volwassenen met ernstige depressieve stoornis (alle leeftijden), was er een toename in de frequentie van suïcidaal gedrag bij patiënten behandeld met paroxetine vergeleken met placebo (0,32% versus 0,05%). Al deze gevallen betroffen suïcidepogingen. De meerderheid van deze pogingen bij paroxetine (8 van de 11) kwam echter voor bij jongere volwassenen (zie ook rubriek 4.4)

Doseringsrespons

Bij onderzoeken met een vaste dosering is er sprake van een vlakke dosisresponscurve, hetgeen geen voordeel suggereert, wat de werkzaamheid betreft, 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 (20-40mg 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 relapsepreventieontwerp. Bij één van de drie onderzoeken werd een significant verschil bereikt in het aantal patiënten die hervielen tussen paroxetine (38%) en placebo (59%).

De werkzaamheid van paroxetine op lange termijn bij de behandeling van paniekstoornis is aangetoond in een 24-weken durend onderhoudsonderzoek met relapsepreventieontwerp: 5% van de patiënten die paroxetine kregen (10-40 mg per dag) hervielen, 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, gegeneraliseerde angststoornis en posttraumatische stressstoornis is onvoldoende aangetoond.

Bijwerkingen uit pediatrie klinische onderzoeken

Bij kortdurend klinisch onderzoek (maximaal 10-12 weken) bij kinderen en adolescenten werden de volgende bijwerkingen waargenomen bij patiënten behandeld met paroxetine met een frequentie van minimaal 2% van de patiënten en traden deze minimaal tweemaal zo vaak op als bij patiënten behandeld met placebo: toename van zelfmoordgerelateerd gedrag (waaronder zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten), zelfverwondend gedrag en toegenomen vijandigheid.

Zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen werden voornamelijk gezien in klinisch onderzoek bij adolescenten met een ernstige depressie. Toename van vijandigheid trad met name op bij kinderen met obsessief-compulsieve stoornis en met name bij jongere kinderen van minder dan 12 jaar. Bijkomende voorvallen die vaker gezien werden bij de paroxetine- dan bij de placebogroep waren: verminderde

eetlust, tremor, transpiratie, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilen en stemmingsschommelingen).

In onderzoeken waarin gebruik werd gemaakt van geleidelijke dosisvermindering, waren de symptomen die gedurende die fase of bij staken van de behandeling met paroxetine in een frequentie van minstens 2% van de patiënten en minstens tweemaal zo vaak als bij placebo, gemeld werden: emotionele labiliteit (waaronder huilen, stemmingsschommelingen, zelfverwonding, zelfmoordgedachten en poging tot zelfmoord), nervositeit, duizeligheid, misselijkheid en buikpijn (zie rubriek 4.4).

In vijf parallelle groepsonderzoeken met een duur van acht weken tot acht maanden behandeling werden er bloedingssgerelateerde bijwerkingen, hoofdzakelijk van de huid en weke delen, gemeld bij met paroxetine behandelde patiënten aan een frequentie van 1,74% in vergelijking met 0,74% bij 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 dosering. Dit leidt tot disproportionele toenames van de paroxetine plasmaconcentraties 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 klinisch effect (bijwerkingen en werkzaamheid).

Biotransformatie

De hoofdmoleculen van paroxetine zijn polaire 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% van de dosis terwijl die van de moleculen ongeveer 64% bedraagt van de dosering. 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 via het metabolisme.

De moleculenexcretie 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 eliminatiehalfwaardetijd is variabel maar bedraagt over het algemeen ongeveer 1 dag.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen en patiënten met nier-/leverfunctiestoornissen

Verhoogde plasmaconcentraties van paroxetine treden op bij oudere personen en bij personen met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, maar het bereik van de plasmaconcentraties overlapt die van gezonde volwassen personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologisch onderzoek is uitgevoerd bij rhesusapen en albinoratten; bij beide is de metabole route vergelijkbaar met 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 het aanbevolen bereik 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 reductie van de vruchtbaarheidsindex en het aantal zwangerschappen. 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 beschouwd als een direct effect op de foetus/neonaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E 460)
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E 341)
Natriumcroscarmellose (E 468)
Watervrij colloïdaal silicium (E 551)
Magnesiumstearaat (E 470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyvinylchloride – aluminium blisterverpakkingen: verpakkingen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 180 of 500 tabletten zijn beschikbaar.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b 22
1020 Brussel

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

Paroxetine EG 10 mg tabletten: BE316163
Paroxetine EG 20 mg tabletten: BE316172
Paroxetine EG 30 mg tabletten: BE316181
Paroxetine EG 40 mg tabletten: BE316197

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/04/2008
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 24/05/2012

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2024
Datum van herziening van de tekst: 12/2023