

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paroxetine Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten  
Paroxetine Sandoz 30 mg filmomhulde tabletten  
Paroxetine Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg paroxetine (als hydrochloride).

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg paroxetine (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*20 mg filmomhulde tabletten:*

Een witte, ronde, in twee helften verdeelde tablet met een drukgevoelige breukstreep en gemerkt met PX 20. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

*30 mg filmomhulde tabletten:*

Een blauwe, ovale, convexe tablet met een drukgevoelige breukstreep en gemerkt met PX 30. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

*40 mg filmomhulde tabletten:*

Een witte, ronde, in vieren verdeelde tablet met een drukgevoelige breukstreep en gemerkt met PX 40. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van

- ernstige depressieve episode
- obsessieve-compulsieve stoornis
- paniekstoornis met of zonder agorafobie
- sociale angststoornis/sociale fobie
- veralgemeende angststoornis
- posttraumatische stressstoornis

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

#### ERNSTIGE DEPRESSIEVE EPISODE

De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. Over het algemeen treedt een verbetering in na een week, maar soms wordt die pas duidelijk vanaf de tweede week van de behandeling. Zoals met alle antidepressiva moet de dosering indien nodig worden herzien en aangepast binnen 3 tot 4 weken na starten van de behandeling en daarna als dat klinisch gepast wordt geacht. Bij sommige patiënten die onvoldoende reageren op 20 mg, kan de dosering geleidelijk met 10 mg per keer worden verhoogd tot een maximum van 50 mg per dag naargelang van de respons van de patiënt.

Patiënten met een depressie moeten lang genoeg (minstens 6 maanden) worden behandeld, om ervoor te zorgen dat ze vrij van symptomen zijn.

### **OBSESSIEVE-COMPULSIEVE STOORNIS (OCS)**

De aanbevolen dosering is 40 mg per dag. De startdosering is 20 mg/dag en de dosering kan geleidelijk met 10 mg per keer worden verhoogd tot de aanbevolen dosering. Als de respons onvoldoende is na enkele weken met de aanbevolen dosering, kunnen sommige patiënten baat vinden bij een geleidelijke verhoging van de dosering tot een maximum van 60 mg/dag.

Patiënten met een OCS moeten lang genoeg worden behandeld, om ervoor te zorgen dat ze vrij zijn van symptomen. Deze periode kan meerdere maanden of nog langer duren (zie rubriek 5.1).

### **PANIEKSTOORNIS**

De aanbevolen dosering is 40 mg per dag. De startdosering is 10 mg/dag en de dosering moet geleidelijk met 10 mg per keer worden verhoogd tot de aanbevolen dosering naargelang van de respons van de patiënt. Een lage startdosering wordt aanbevolen om de kans op een mogelijke verergering van de panieksymptomatologie te verkleinen. Doorgaans wordt aangenomen dat een dergelijke verergering in het begin van de behandeling van de stoornis optreedt. Als de respons onvoldoende is na enkele weken met de aanbevolen dosering, kunnen sommige patiënten baat vinden bij een geleidelijke verhoging van de dosering tot een maximum van 60 mg/dag.

Patiënten met een paniekstoornis moeten lang genoeg worden behandeld, om ervoor te zorgen dat ze vrij zijn van symptomen. Deze periode kan meerdere maanden of nog langer duren (zie rubriek 5.1).

### **SOCIALE ANGSTSTOORNIS/SOCIALE FOBIE**

De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. Als de respons onvoldoende is na enkele weken met de aanbevolen dosering, kunnen sommige patiënten baat vinden bij een geleidelijke verhoging van de dosering met 10 mg per keer tot een maximum van 50 mg/dag. Bij gebruik op lange termijn moet de toestand regelmatig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

### **VERALGEMEENDE ANGSTSTOORNIS**

De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. Als de respons onvoldoende is na enkele weken met de aanbevolen dosering, kunnen sommige patiënten baat vinden bij een geleidelijke verhoging van de dosering met 10 mg per keer tot een maximum van 50 mg/dag. Bij gebruik op lange termijn moet de toestand regelmatig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

### **POSTTRAUMATISCHE STRESSSTOORNIS**

De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. Als de respons onvoldoende is na enkele weken met de aanbevolen dosering, kunnen sommige patiënten baat vinden bij een geleidelijke verhoging van de dosering met 10 mg per keer tot een maximum van 50 mg/dag. Bij gebruik op lange termijn moet de toestand regelmatig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

### **ALGEMENE INFORMATIE**

#### **ONTWENNINGSSYMPTOMEN DIE WORDEN GEZIEN BIJ STOPZETTING VAN PAROXETINE**

Plotselinge stopzetting moet worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Het dosisreductieschema dat in klinische studies werd toegepast, bestond uit een verlaging van de dagdosering met 10 mg om de week. Als er ondraaglijke symptomen optreden na verlaging van de dosering of bij stopzetting van de behandeling, kan worden overwogen de eerder voorgeschreven dosering te hervatten. Daarna kan

de arts de dosering opnieuw verlagen, maar dan geleidelijker.

### **Speciale populaties**

- **Ouderen**

Bij oudere patiënten worden hogere plasmaconcentraties van paroxetine gemeten, maar er is een overlapping tussen die concentraties en de concentraties die bij jongere mensen worden waargenomen. De behandeling moet worden gestart met dezelfde startdosering als bij volwassenen. Bij sommige patiënten kan het nuttig zijn de dosering te verhogen, maar de maximumdosering mag niet hoger zijn dan 40 mg per dag.

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

Paroxetine mag niet worden gebruikt voor de behandeling van kinderen en adolescenten, omdat in gecontroleerde klinische studies is vastgesteld dat paroxetine gepaard gaat met een hoger risico op zelfmoordgedrag en vijandigheid. Bovendien is in deze studies de werkzaamheid niet voldoende aangetoond (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

- **Kinderen jonger dan 7 jaar**

Het gebruik van paroxetine is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 7 jaar. Paroxetine mag niet worden gebruikt zolang de veiligheid en de doeltreffendheid in deze leeftijdsgroep niet zijn aangetoond.

- **Nier-/leverinsufficiëntie**

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) of patiënten met leverinsufficiëntie komen hogere plasmaconcentraties van paroxetine voor. Daarom moet de dosering worden beperkt tot het onderste segment van het dosisbereik.

### Wijze van toediening

Het wordt aangeraden om paroxetine eenmaal 's ochtends toe te dienen met voedsel. De tablet moet ingeslikt worden, er mag niet op gekauwd 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 monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers).

In uitzonderlijke omstandigheden kan linezolid (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 stopzetting van een irreversibele MAO-remmer of
- minstens 24 uur na stopzetting van een reversibele MAO-remmer (bv. moclobemide, linezolid, methylthioniumchloride (methyleenblauw, een preoperatief visualiserend middel, dat een reversibele niet-selectieve MAO-remmer is).

Er moet minstens een week verstrijken tussen de stopzetting van paroxetine en het starten van een behandeling met een MAO-remmer.

- Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met thioridazine, omdat paroxetine net zoals andere geneesmiddelen die het leverenzym CYP450 2D6 remmen, de plasmaconcentraties van thioridazine kan verhogen (zie rubriek 4.5). Toediening van thioridazine alleen kan leiden tot een verlenging van het QTc-interval met begeleidende ernstige ventriculaire ritmestoornissen zoals torsades de pointes en plotselinge dood.

- Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met pimozone (zie rubriek 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

##### **Pediatrie populatie**

Paroxetine mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Aan zelfdoding gerelateerd gedrag (zelfmoordpogingen en -gedachten) en vijandigheid (overwegend agressie, opstandig gedrag en woede) werden in klinische studies vaker waargenomen bij de kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva, dan patiënten die behandeld werden met placebo.

Als op klinische gronden wordt beslist om toch te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig worden gemonitord op het optreden van zelfmoordsymptomen.

Bovendien zijn er geen gegevens over de veiligheid op lange termijn bij kinderen en adolescenten betreffende de groei, de rijping en de cognitieve en gedragsontwikkeling.

##### **Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering**

Depressie gaat gepaard met een hoger risico op zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (aan zelfmoord gerelateerde voorvallen). Het risico houdt aan tot er een significante remissie optreedt. Aangezien het enkele weken kan duren voordat er een verbetering optreedt, moeten de patiënten zorgvuldig worden gevolgd totdat deze verbetering optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het zelfmoordrisico kan toenemen tijdens de eerste fasen van het herstel.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor paroxetine wordt voorgeschreven, kunnen ook gepaard gaan met een hoger risico op aan zelfmoord gerelateerde voorvallen. Bovendien kunnen die aandoeningen samen voorkomen met een depressie. Bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen moeten dus dezelfde voorzorgsmaatregelen worden genomen als bij de behandeling van patiënten met een depressie.

Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde voorvallen of patiënten met significante zelfmoordgedachten voor de start van de behandeling lopen een hoger risico op zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen en moeten zorgvuldig worden gemonitord tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen wees op een hoger risico op zelfmoordgedrag met antidepressiva dan met de placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud (zie ook rubriek 5.1). Vooral in het begin van de behandeling en na een dosisaanpassing moeten de patiënten zorgvuldig worden gevolgd, vooral patiënten die een hoog risico lopen. De patiënten (en hulpverleners van de patiënten) moeten de raad krijgen te letten op een eventuele klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone gedragsveranderingen en moeten onmiddellijk medisch advies vragen als dergelijke symptomen optreden.

##### **Akathisie/psychomotorische rusteloosheid**

Het gebruik van paroxetine is in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisie, die gekenmerkt wordt door een inwendig gevoel van rusteloosheid en door psychomotorische agitatie, zoals het onvermogen om stil te zitten of te staan, doorgaans samen met subjectieve ontreddering. De kans daarop is het hoogst tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die dergelijke symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosering schadelijk zijn.

##### **Serotoninesyndroom/Maligne neurolepticasyndroom**

In zeldzame gevallen treedt een serotoninesyndroom of een maligne neurolepticasyndroom op bij behandeling met paroxetine, vooral als paroxetine wordt gegeven in combinatie met andere

serotoninerge middelen en/of neuroleptica. Deze syndromen kunnen resulteren in mogelijk levensbedreigende situaties. Daarom moet de behandeling met paroxetine worden stopgezet als er dergelijke voorvallen optreden (gekenmerkt door een geheel van symptomen zoals hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van vitale lichaamsfuncties, veranderingen van de geestestoestand zoals verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie gaande tot delirium en coma) en moet een ondersteunende symptomatische behandeling worden gestart. Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met serotonineprecursoren (zoals L-tryptofaan, oxitriptan), gezien het risico op een serotonerg syndroom. (Zie rubrieken 4.3 en 4.5).

### **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.

### **Manie**

Zoals met alle antidepressiva is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van paroxetine bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie. Paroxetine moet worden stopgezet bij een patiënt die in een manische fase komt.

### **Nier-/leverinsufficiëntie**

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie of patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

### **Diabetes**

Bij patiënten met diabetes kan een behandeling met een SSRI de glykemiecontrole verstoren. Het kan zijn dat de dosering van insuline en/of orale antidiabetica moet worden aangepast. Bovendien zijn er studies die erop wijzen dat een stijging van de bloedglucosewaarden kan optreden wanneer paroxetine en pravastatine gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5).

### **Epilepsie**

Zoals met alle antidepressiva is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van paroxetine bij patiënten met epilepsie.

### **Convulsies**

Over het algemeen is de incidentie van epilepsieaanvallen lager dan 0,1% bij patiënten die worden behandeld met paroxetine. Het geneesmiddel moet worden stopgezet bij een patiënt die epilepsieaanvallen krijgt.

### **Elektroconvulsieve therapie (ECT)**

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

### **Glaucoom**

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

### **Hartaandoeningen**

Bij patiënten met een hartaandoening moeten de gebruikelijke voorzorgen worden genomen.

### **Hyponatriëmie**

Hyponatriëmie is zelden gemeld en vooral bij bejaarden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een risico lopen op hyponatriëmie, bv. als gevolg van concomitante geneesmiddelen en cirrose. De hyponatriëmie verdwijnt doorgaans bij stopzetting van paroxetine.

### **Bloeding**

Er werd met SSRI's melding gemaakt van abnormale huidbloedingen zoals ecchymosen en purpura. Er werden overige hemorrhagische manifestaties gemeld, bv. gastro-intestinale en gynaecologische bloedingen. Oudere patiënten zouden een hoger risico kunnen lopen op bloedingsvoorvallen die niets te maken hebben met de menstruatie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's innemen tegelijk met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die de plaatjesfunctie beïnvloeden, of andere geneesmiddelen die het risico op bloeding kunnen verhogen (bv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazines, de meeste TCA's, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2-remmers) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen of aandoeningen die kunnen predisponeren tot bloeding (zie rubriek 4.8.).

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

### **Interactie met tamoxifen**

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

### **Ontwenningssymptomen, die worden gezien bij stopzetting van de behandeling met paroxetine**

Vaak treden ontwenningssymptomen op als een behandeling wordt stopgezet, vooral als de behandeling abrupt wordt stopgezet (zie rubriek 4.8). In klinische studies zijn bijwerkingen bij stopzetting van de behandeling waargenomen bij 30% van de patiënten die werden behandeld met paroxetine, en bij 20% van de patiënten die werden behandeld met de placebo. Het optreden van ontwenningssymptomen betekent niet dat het geneesmiddel verslavend is of afhankelijkheid veroorzaakt.

Het risico op ontwenningssymptomen kan afhangen van verschillende factoren, zoals de duur van de behandeling, de dosering en de snelheid waarmee de dosering wordt verlaagd.

Duizeligheid, gevoelstoornissen (met inbegrip van paresthesie, gevoel van elektrische schokken en tinnitus), slaapstoornissen (met inbegrip van intense dromen), agitatie of angst, nausea, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen werden gemeld. Doorgaans zijn die symptomen licht of matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn. Ze treden gewoonlijk op de eerste dagen na stopzetting van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame gevallen gemeld van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis hadden overgeslagen. Doorgaans verdwijnen die symptomen vanzelf, gewoonlijk binnen 2 weken, maar bij sommige mensen kunnen ze langer aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom is het raadzaam de dosering van paroxetine geleidelijk te verlagen als de behandeling wordt stopgezet, over een periode van enkele weken of maanden, naargelang van de behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2).

### **Paroxetine Sandoz bevat natrium**

Dit geneesmiddel 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 serotonerge geneesmiddelen leiden tot met 5-HT samenhangende effecten (serotoninesyndroom: zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden en een nauwere klinische monitoring is vereist als serotonerge geneesmiddelen (zoals L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolid, methylnthioniumchloride (methyleenblauw), SSRI's, lithium, pethidine, buprenorfine en preparaten van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) worden gecombineerd met paroxetine. Voorzichtigheid is ook geboden bij gebruik van fentanyl bij algemene anesthesie of als behandeling van chronische pijn.

Concomitant gebruik van paroxetine en monoamino-oxidaseremmers is gecontra-indiceerd gezien het risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

### **Pimozide**

Gemiddeld 2,5-maal hogere pimozidespiegels zijn waargenomen in een studie waarin een enkele lage dosis van pimozide (2 mg) werd toegediend tegelijk met 60 mg paroxetine. Dat kan worden verklaard door de bekende CYP2D6-remmende eigenschappen van paroxetine. Gezien de nauwe therapeutische index van pimozide en zijn vermogen om het QT-interval te verlengen is concomitant gebruik van pimozide en paroxetine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### **Enzymen die geneesmiddelen metaboliseren**

Het metabolisme en de farmacokinetiek van paroxetine kunnen worden beïnvloed door inductie of remming van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren.

Als paroxetine samen moet worden toegediend met een remmer van geneesmiddelen metaboliserende enzymen, moet worden overwogen paroxetine toe te dienen in een dosering in het onderste segment van het dosisbereik.

Aanpassing van de begindosering wordt niet noodzakelijk geacht als het geneesmiddel gelijktijdig zal worden toegediend met bekende inductoren van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren (bijv. carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne) of met fosamprenavir/ritonavir.

Elke aanpassing van de dosis paroxetine (ofwel na de start ofwel na het staken van een enzyminductor) dient te gebeuren op geleide van het klinische effect (tolerantie en werkzaamheid).

### **Neuromusculaire blokkers**

SSRI's kunnen de plasmacholinesteraseactiviteit verminderen met als resultaat een langere werking van de neuromusculaire blokkers mivacurium en suxamethonium.

### **Fosamprenavir/ritonavir**

Gelijktijdige toediening van fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags en paroxetine 20 mg per dag bij gezonde vrijwilligers gedurende 10 dagen verlaagde de plasmaconcentraties van paroxetine significant met ongeveer 55%. De plasmaconcentraties van fosamprenavir/ritonavir bij gelijktijdige toediening van paroxetine waren vergelijkbaar met de referentiewaarden die in andere studies werden gemeten, wat erop wijst dat paroxetine geen significant effect had op het metabolisme van fosamprenavir/ritonavir. Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten van gelijktijdige toediening van paroxetine en fosamprenavir/ritonavir gedurende meer dan 10 dagen.

### **Procyclidine**

Dagelijkse toediening van paroxetine verhoogt de plasmaspiegels van procyclidine significant.

Als er anticholinerge effecten worden gezien, moet de dosering van procyclidine worden verlaagd.

### **Anti-epileptica**

Carbamazepine, fenytoïne, natriumvalproaat. Concomitante toediening blijkt geen effect te hebben op het farmacokinetische/farmacodynamische profiel bij epilepsiepatiënten.

### **CYP2D6-remmende werking van paroxetine**

Net zoals andere antidepressiva, waaronder andere SSRI's, remt paroxetine het hepatische cytochroom P450 CYP2D6-enzym. Remming van CYP2D6 kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door dat enzym worden gemetaboliseerd.

Voorbeelden daarvan zijn bepaalde tricyclische antidepressiva (clomipramine, nortriptyline en desipramine), fenothiazineneuroleptica (bv. perfenazine en thioridazine, zie rubriek 4.3), risperidon, atomoxetine, bepaalde type 1c-antiarritmica (bv. propafenon en flecaïnide) en metoprolol. Het wordt niet aanbevolen paroxetine te gebruiken in combinatie met metoprolol indien gegeven bij hartinsufficiëntie, vanwege de smalle therapeutische index van metoprolol bij die indicatie.

In de literatuur is een farmacokinetische interactie gerapporteerd tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen met een daling van de plasmaconcentraties van één van de actievere vormen van tamoxifen, meer bepaald endoxifen, met 65-75%. In sommige studies is een geringere werkzaamheid van tamoxifen gerapporteerd bij concomiterend gebruik van bepaalde SSRI's. Aangezien een geringer

effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, moet gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers (zoals paroxetine) waar mogelijk worden vermeden (zie rubriek 4.4).

### **Alcohol**

Zoals met andere psychotrope farmaca moeten de patiënten de raad krijgen om geen alcohol te drinken als ze paroxetine innemen.

### **Orale anticoagulantia**

Er kan een farmacodynamische interactie optreden tussen paroxetine en orale anticoagulantia. Concomitant gebruik van paroxetine en orale anticoagulantia kan leiden tot een verhoogde antistollingsactiviteit en bloedingsrisico. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van paroxetine bij patiënten die worden behandeld met orale anticoagulantia (zie rubriek 4.4).

### **NSAID's, acetylsalicylzuur en andere plaatjesaggregatieremmers**

Er kan een farmacodynamische interactie optreden tussen paroxetine en NSAID's/acetylsalicylzuur. Concomitant gebruik van paroxetine en NSAID's/acetylsalicylzuur kan leiden tot een hoger bloedingsrisico (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's innemen tegelijk met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die invloed hebben op de plaatjesfunctie of het bloedingsrisico verhogen (bv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazines, de meeste TCA's, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2-remmers), en bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen of aandoeningen die kunnen predisponeren tot bloeding.

### **Pravastatine**

In studies werd een interactie tussen paroxetine en pravastatine waargenomen, wat er op wijst dat de gelijktijdige toediening van paroxetine en pravastatine aanleiding kan geven tot een stijging van de bloedglucosewaarden. Bij patiënten met diabetes mellitus die paroxetine en pravastatine krijgen, moet mogelijk de dosis orale antidiabetica en/of insuline worden aangepast (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Volgens sommige epidemiologische studies verhoogt het gebruik van paroxetine tijdens het eerste trimester het risico op aangeboren misvormingen, vooral cardiovasculaire misvormingen (bv. ventrikelseptumdefect en atriumseptumdefect). Het mechanisme is niet bekend. De gegevens wijzen erop dat het risico op een zuigeling met een cardiovasculair defect als de moeder aan paroxetine werd blootgesteld, lager is dan 2/100 in vergelijking met een verwachte incidentie van dergelijke defecten van ongeveer 1/100 in de algemene bevolking.

Paroxetine mag tijdens de zwangerschap enkel worden gebruikt als het strikt geïndiceerd is. De voorschrijvende arts moet de optie van een alternatieve behandeling overwegen bij vrouwen die zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden.

Abrupte stopzetting moet worden vermeden tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.2).

Pasgeborenen moeten worden geobserveerd als de moeder paroxetine heeft ingenomen tot in de latere stadia van de zwangerschap, vooral het laatste trimester.

De volgende symptomen kunnen bij pasgeborenen optreden als de moeder paroxetine heeft gebruikt in latere stadia van de zwangerschap: respiratoire distress, cyanose, apneu, epilepsieaanvallen, instabiele temperatuur, voedingsproblemen, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, zenuwtrekkingen, prikkelbaarheid, lethargie, constant huilen, slaperigheid en slaapmoeilijkheden. Die symptomen kunnen te wijten zijn aan serotoninerge effecten of aan ontwenningverschijnselen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of kort (< 24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral



op het einde van de zwangerschap, het risico op persistente pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene bevolking treden 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen op.

In experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit waargenomen, maar dat onderzoek wees geen directe schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, de ontwikkeling van embryo/foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

### **Borstvoeding**

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

### **Vruchtbaarheid**

In sommige klinische studies werd aangetoond dat SSRI's (waaronder paroxetine) invloed kunnen hebben op de kwaliteit van het sperma. Dat effect blijkt reversibel te zijn na stopzetting van de behandeling. In die studies werd de invloed op de vruchtbaarheid niet onderzocht, maar veranderingen van de kwaliteit van het sperma kunnen bij sommige mannen invloed hebben op de vruchtbaarheid.

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

Paroxetine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

Klinische ervaring heeft uitgewezen dat een behandeling met paroxetine niet gepaard gaat met stoornissen van de cognitieve of psychomotorische functie. 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 negatieve effecten van alcohol op de mentale toestand en de motorische vaardigheden niet verhoogt, wordt concomitant gebruik van paroxetine en alcohol niet aanbevolen.

## **4.8 Bijwerkingen**

Sommige van de bijwerkingen die hieronder worden opgesomd, kunnen verminderen in intensiteit en frequentie naarmate de behandeling wordt voortgezet, en leiden doorgaans niet tot een stopzetting van de behandeling. De bijwerkingen worden hierna opgesomd volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $<1/10\ 000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Soms: abnormale bloeding, vooral in de huid of de slijmvliezen (met inbegrip van ecchymose en gynaecologische bloeding), leukopenie

Zeer zelden: trombopenie

### **Immuunsysteemaandoeningen**

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

### **Endocriene aandoeningen**

Zeer zelden: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Vaak: verhoogde cholesterolconcentratie, verminderde eetlust

Soms: gewijzigde glykemische controle werd gemeld bij diabetici (zie rubriek 4.4)

Zelden: hyponatriëmie

Hyponatriëmie is vooral gemeld bij oudere patiënten en is soms te wijten aan een syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

### **Psychische stoornissen**

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

Soms: verwardheid, hallucinaties

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

Frequentie niet bekend: zelfmoordgedachten en -gedrag, agressie, bruxisme

Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gemeld tijdens de behandeling met paroxetine of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

In post-marketingstudies werden gevallen van agressie geobserveerd

Die symptomen kunnen ook te wijten zijn aan de onderliggende ziekte.

### **Zenuwstelselaandoeningen**

Vaak: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, concentratiestoornis

Soms: extrapiramidale stoornis

Zelden: akathisie (zie rubriek 4.4), convulsies, rustelozebenenensyndroom

Zeer zelden: serotoninesyndroom (symptomen kunnen agitatie, verwardheid, diaforese, hallucinaties, hyperreflexie, myoclonus, rillingen, tachycardie en tremor omvatten)

Er zijn gevallen gemeld van een extrapiramidale stoornis zoals orofaciale dystonie bij patiënten die soms een onderliggende bewegingsstoornis hadden of die neuroleptica kregen.

### **Oogaandoeningen**

Vaak: wazig zien

Soms: mydriasis (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden: acuut glaucoom

### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Frequentie niet bekend: tinnitus

### **Hartaandoeningen**

Soms: sinustachycardie

Zelden: bradycardie

### **Bloedvataandoeningen**

Soms: voorbijgaande stijging of daling van de bloeddruk, posturale hypotensie

Een voorbijgaande stijging of daling van de bloeddruk is gemeld na behandeling met paroxetine, gewoonlijk bij patiënten met een vooraf bestaande hypertensie of angst.

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Vaak: geeuwen

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: constipatie, diarree, braken, droge mond

Zeer zelden: maag-darmbloeding

Frequentie niet bekend: microscopische colitis

### **Lever- en galaandoeningen**

Zelden: stijging van leverenzymen

Zeer zelden: hepatische voorvallen (zoals hepatitis, soms met geelzucht en/of leverfalen)

Verhoging van leverenzymwaarden is gemeld. Nadat het geneesmiddel in de handel was gebracht waren er ook zeer zeldzame meldingen van hepatische voorvallen (zoals hepatitis, soms met geelzucht en/of leverfalen). Stopzetting van paroxetine moet worden overwogen als de resultaten van de leverfunctietests lang verhoogd blijven.

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Vaak: zweten

Soms: huiduitslag, pruritus

Zeer zelden: ernstige bijwerkingen op de huid (waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse), urticaria, fotosensibilisatiereacties

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Soms: urineretentie, urine-incontinentie

### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Zeer vaak: seksuele disfunctie

Zelden: hyperprolactinemie/galactorroe, menstratiestoornissen (waaronder menorrhagie, metrorragie, amenorrhoe, uitgestelde en onregelmatige menstruatie)

Zeer zelden: priapisme

Frequentie 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: gewrichtspijn, spierpijn

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

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak: asthenie, gewichtstoename

Zeer zelden: perifeer oedeem

### **Ontwenningssymptomen, die worden gezien bij stopzetting van de behandeling met paroxetine**

Vaak: duizeligheid, gevoelstoornissen, slaapstoornissen, angst, hoofdpijn.

Soms: agitatie, nausea, tremor, verwardheid, zweten, emotionele instabiliteit, gezichtsstoornissen, hartkloppingen, diarree, prikkelbaarheid.

Stopzetting van paroxetine (vooral indien abrupt) leidt gewoonlijk tot ontwenningssymptomen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (zoals paresthesie, gevoel van elektrische schokken en oorsuizen), slaapstoornissen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, nausea, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en gezichtsstoornissen zijn gerapporteerd.

Doorgaans zijn die symptomen licht of matig en gaan ze vanzelf weer over, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of lang aanhouden. Daarom is het raadzaam de behandeling met paroxetine geleidelijk stop te zetten door de dosering te verlagen als de behandeling niet meer nodig is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### **Verdere bijwerkingen uit klinische studies uitgevoerd bij kinderen**

De volgende bijwerkingen werden waargenomen:

Verhoogd aan zelfmoord gerelateerd gedrag (met inbegrip van zelfmoordpogingen en -gedachten), zelfbeschadiging en sterkere vijandigheid. Zelfmoordgedachten en -pogingen werden overwegend waargenomen in klinische studies bij adolescenten met een depressie in engere zin. Meer vijandigheid heeft zich vooral voorgedaan bij kinderen met een obsessieve-compulsieve stoornis en vooral bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Andere bijwerkingen die werden gezien, zijn: minder eetlust, tremor, zweten, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (met inbegrip van huilen en stemmingsschommelingen), aan bloeding gerelateerde bijwerkingen, overwegend op 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 -poging), zenuwachtigheid, duizeligheid, nausea en buikpijn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over pediatrische klinische studies.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

### ***Symptomen en tekenen***

De beschikbare informatie over overdosering van paroxetine wijst op een ruime veiligheidsmarge. De ervaring met paroxetine bij overdosering heeft uitgewezen dat, naast de symptomen die worden vermeld in rubriek 4.8, koorts en onwillekeurige spiercontracties zijn gemeld. De patiënten zijn doorgaans hersteld zonder ernstige restletsels, ook bij inname van doses tot 2000 mg alleen. In enkele gevallen zijn voorvallen zoals coma of ecg-veranderingen gemeld, zeer zelden met een fatale afloop, meestal als paroxetine samen werd ingenomen met andere psychotrope farmaca, met of zonder alcohol.

### ***Behandeling***

Er is geen specifiek antidotum bekend.

De behandeling moet bestaan uit de algemene maatregelen die worden toegepast bij de behandeling voor overdosering van een antidepressivum. Toediening van 20 - 30 g actieve kool kan worden overwogen, zo mogelijk binnen enkele uren na de overdosering om de absorptie van paroxetine te verlagen. Ondersteunende zorg met frequente controle van de vitale lichaamsfuncties en zorgvuldige observatie is geïndiceerd. De patiënt moet worden behandeld op basis van de klinische symptomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva - selectieve serotonineheropnameremmers  
ATC-code: N06A B05

### **Werkingsmechanisme**

Paroxetine is een krachtige en selectieve remmer van de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine) en zijn antidepressieve werking en doeltreffendheid bij de behandeling van OCS, sociale angststoornis/sociale fobie, veralgemeende angststoornis, posttraumatische stressstoornis en paniekstoornis zouden toe te schrijven zijn aan een specifieke remming van de opname van 5-HT door de hersenneuronen.

Paroxetine is chemisch niet verwant met tricyclische, tetracyclische of andere beschikbare antidepressiva.

Paroxetine heeft een lage affiniteit voor cholinerge muscarinereceptoren en experimenteel onderzoek bij dieren toonde slechts lichte anticholinerge effecten.

Overeenkomstig deze selectieve werking hebben *in-vitro* studies aangetoond dat paroxetine in tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva, een lage affiniteit heeft voor  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , en bèta-adrenoreceptoren, dopamine ( $D_2$ ), 5-HT<sub>1</sub>-achtige, 5-HT<sub>2</sub> en histamine (H<sub>1</sub>)-receptoren. Het uitblijven van interactie met postsynaptische receptoren *in vitro* wordt bevestigd door *in-vivo* studies, waarin is aangetoond dat paroxetine het CZS niet onderdrukt en de bloeddruk niet verlaagt.

### **Farmacodynamische effecten**

Paroxetine verstoort de psychomotorische functie niet en potentieert de onderdrukkende effecten van ethanol niet.

Zoals andere selectieve 5-HT-opnameremmers veroorzaakt paroxetine symptomen van excessieve stimulering van 5-HT-receptoren bij toediening aan dieren die voordien monoamino-oxidaseremmers of tryptofaan hadden gekregen.

In gedrags- en eeg-studies is aangetoond dat paroxetine een zwak activerend effect heeft in doseringen die doorgaans hoger zijn dan de doseringen die vereist zijn om de opname van 5-HT te remmen.

De activerende eigenschappen waren niet "amfetamineachtig" van aard.

In experimenteel onderzoek bij dieren is aangetoond dat paroxetine goed wordt verdragen door het cardiovasculaire systeem. Paroxetine veroorzaakt geen klinisch significante veranderingen van de bloeddruk, de hartfrequentie en het eeg na toediening aan gezonde proefpersonen.

Uit studies is gebleken dat paroxetine, in tegenstelling tot antidepressiva die de opname van noradrenaline remmen, de antihypertensieve effecten van guanethidine veel minder remt.

Bij de behandeling van depressieve stoornissen is paroxetine even doeltreffend als de standaard antidepressiva.

Er zijn ook aanwijzingen dat paroxetine van therapeutisch nut kan zijn bij patiënten die niet reageren op een standaardbehandeling.

Toediening van paroxetine 's ochtends heeft geen schadelijk effect op de kwaliteit of de duur van de slaap. Bovendien zullen de patiënten waarschijnlijk beter slapen als ze reageren op de behandeling met paroxetine.

### **Analyse van het zelfmoordgedrag bij volwassenen**

Een paroxetinespecifieke analyse van placebogecontroleerde studies bij volwassenen met psychiatrische stoornissen wees op een hogere frequentie van zelfmoordgedrag bij jongvolwassenen (18-24 jaar) die werden behandeld met paroxetine, in vergelijking met de placebo (2,19% vs. 0,92%). In de oudere leeftijdsgroepen is een dergelijke stijging niet waargenomen. Bij volwassenen met een ernstige depressie (alle leeftijden) was er een stijging van de frequentie van zelfmoordgedrag bij de patiënten die werden behandeld met paroxetine, in vergelijking met de placebo (0,32% vs. 0,05%); alle voorvallen waren zelfmoordpogingen. Maar de meeste pogingen bij behandeling met paroxetine (8 op de 11) waren bij jongere volwassenen (zie ook rubriek 4.4).

### **Dosisrespons**

In de studies met vaste doseringen was de dosis-responscurve vlak. Volgens deze studies zal het gebruik van hogere dan de aanbevolen doseringen dus geen voordelen bieden in termen van doeltreffendheid. Toch zijn er enkele klinische gegevens die erop wijzen dat een verhoging van de dosering nuttig kan zijn bij sommige patiënten.

### **Doeltreffendheid op lange termijn**

De doeltreffendheid van paroxetine op lange termijn bij depressie werd aangetoond in een onderhoudsstudie van 52 weken met een relapspreventie-opzet: 12% van de patiënten die paroxetine (20-40 mg per dag) kregen, recidiveerde tegen 28% van de patiënten op een placebo.

De doeltreffendheid van paroxetine op lange termijn bij de behandeling van een obsessieve-

compulsieve stoornis is onderzocht in drie onderhoudsstudies van 24 weken met een relapspreventie-opzet. 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 langetermijndoeltreffendheid van paroxetine bij de behandeling van paniekstoornis werd aangetoond in een studie van 24 weken met een onderhoudstherapie ter preventie van relaps: 5% van de patiënten die paroxetine (10-40 mg per dag) kregen, vertoonde een relaps tegen 30% van de patiënten in de placebogroep. Dat werd bevestigd in een onderhoudsstudie van 36 weken.

De langetermijndoeltreffendheid van paroxetine bij de behandeling van sociale angststoornis, veralgemeende angststoornis en posttraumatische stressstoornis werd niet voldoende aangetoond.

### **Bijwerkingen in pediatrie klinische studies**

In korte (tot 10-12 weken) klinische studies bij kinderen en adolescenten werden bij de patiënten die met paroxetine werden behandeld de volgende bijwerkingen waargenomen met een frequentie van minstens 2% van de patiënten en een frequentie die minstens tweemaal hoger was dan in de placebogroep: meer aan zelfmoord gerelateerd gedrag (met inbegrip van zelfmoordpogingen en -gedachten), zelfbeschadiging en meer vijandigheid. Zelfmoordgedachten en -pogingen werden hoofdzakelijk waargenomen in klinische studies bij adolescenten met een depressie in engere zin. Meer vijandigheid trad vooral op bij kinderen met een obsessieve-compulsieve stoornis en vooral bij 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 gradueel werd verlaagd, werden tijdens het verlagen van de dosering of na stopzetting van paroxetine volgende symptomen gerapporteerd met een frequentie van minstens 2% van de patiënten en een frequentie die minstens tweemaal hoger was dan in de placebogroep: emotionele labiliteit (met inbegrip van huilen, stemmingsschommelingen, zelfbeschadiging, zelfmoordgedachten en -poging), zenuwachtigheid, duizeligheid, nausea en buikpijn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

In vijf studies met parallelle groepen van acht weken tot acht maanden behandeling werden aan bloeding gerelateerde bijwerkingen, overwegend op de huid en de slijmvliezen, waargenomen bij 1,74% van de patiënten die met paroxetine werden behandeld, en bij 0,74% van de patiënten die met de placebo werden behandeld.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Absorptie**

Paroxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en ondergaat een first-passmetabolisme. Door het eerstestapmetabolisme is de hoeveelheid paroxetine die beschikbaar is voor de systemische bloedsomloop, lager dan de hoeveelheid die in het maag-darmkanaal wordt geabsorbeerd. Naarmate de blootstelling toeneemt met hogere eenmalige doses of bij herhaalde toediening, vindt een partiële verzadiging van het eerstestap-effect plaats en daalt de plasmaklaring. Dat leidt tot een disproportionele toename van de plasmaconcentraties van paroxetine en daardoor zijn de farmacokinetische parameters niet constant, wat leidt tot een non-lineaire kinetiek. De niet-lineariteit is doorgaans echter klein en blijft beperkt tot patiënten die lage plasmaconcentraties bereiken met lage doseringen.

De evenwichtsspiegels worden bereikt 7 tot 14 dagen na starten van de behandeling met de formulering met onmiddellijke afgifte en de formulering met gereguleerde afgifte en de farmacokinetiek blijkt niet te veranderen tijdens een langetermijnbehandeling.

### **Distributie**

Paroxetine wordt sterk gedistribueerd in de weefsels en farmacokinetische berekeningen geven aan dat slechts 1% van de paroxetine in het lichaam in het plasma zit.

Ongeveer 95% van de hoeveelheid paroxetine is bij therapeutische concentraties eiwitgebonden. Er is geen correlatie waargenomen tussen de plasmaconcentraties van paroxetine en het klinische effect (bijwerkingen en doeltreffendheid).

### **Biotransformatie**

De belangrijkste metabolieten van paroxetine zijn polaire, geconjugeerde producten van oxidatie en methylering, die snel worden geklaard. Gezien hun relatief gebrek aan farmacologische activiteit is het hoogst onwaarschijnlijk dat ze bijdragen tot de therapeutische effecten van paroxetine.

Het metabolisme tast de selectieve werking van paroxetine op de 5-HT-opname door de neuronen niet aan.

### **Eliminatie**

De excretie van onveranderd paroxetine in de urine is doorgaans minder dan 2% van de dosis en die van de metabolieten is ongeveer 64% van de dosis. Ongeveer 36% van de dosis wordt in de feces uitgescheiden, waarschijnlijk via de gal; onveranderd paroxetine is goed voor minder dan 1% van de dosis. Paroxetine wordt dus bijna volledig geëlimineerd via het metabolisme.

De metabole excretie is bifasisch, eerst als gevolg van het eerstepassagemetabolisme en daarna gecontroleerd door de systemische eliminatie van paroxetine.

De eliminatiehalfwaardetijd varieert, maar is doorgaans ongeveer 1 dag.

### **Speciale patiëntenpopulaties**

#### *Ouderen en nier-/leverinsufficiëntie*

De plasmaconcentraties van paroxetine zijn verhoogd bij ouderen en bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of patiënten met leverinsufficiëntie, maar er is een overlapping tussen die plasmaconcentraties en de plasmaconcentraties die worden gemeten bij gezonde volwassenen.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn toxicologische studies uitgevoerd bij resusapen en albinoratten; bij beide is de metabole weg vergelijkbaar met wat bij de mens wordt beschreven. Zoals te verwachten was met lipofiele amines waaronder tricyclische antidepressiva, werd fosfolipidose waargenomen 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 als de aanbevolen range van klinische doseringen.

Carcinogenese: in studies van twee jaar bij muizen en ratten had paroxetine geen tumorigeen effect.

Genotoxiciteit: er werd geen genotoxiciteit waargenomen in een batterij *in-vitro*- en *in-vivo*tests.

Bij onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij ratten werd aangetoond dat paroxetine invloed heeft op de vruchtbaarheid van de mannetjes- en de wijfjesdieren omdat het de fertiliteitsindex en de zwangerschapsfrequentie verlaagt. Bij ratten zijn een verhoogde sterfte van de jongen en vertraagde ossificatie waargenomen. Die laatste effecten waren waarschijnlijk toe te schrijven aan toxiciteit bij het moederdier en worden niet beschouwd als een direct effect op de foetus/pasgeborene.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Kern van de tablet*

Mannitol

Cellulose, microkristallijne

Copovidon K28

Natriumzetmeelglycollaat (type A)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

#### *Coating van de tablet*

Hypromellose 5 cps

Talk

Titaandioxide (E171)

*30 mg filmomhulde tabletten bevatten ook nog:*

Rood ijzeroxide (E 172)

Indigokarmijn aluminiumlak (E 132)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakking (Al/PVC):

30 mg: 3 jaar

20 mg, 40 mg: 5 jaar

HDPE-fles:

20 mg, 30 mg, 40 mg: 3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

*Blister (Alu/PVC):*

30 mg: bewaren beneden 30°C.

20 mg, 40 mg: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

*HDPE-fles:*

20 mg, 30 mg, 40 mg: bewaren beneden 30°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/ALU-blisterverpakkingen vervat in een kartonnen doos of in een HDPE-fles met een LDPE-schroefdop

Verpakkingsgrootten:

20 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 56 (enkel voor blisterverpakking), 60, 98 (enkel voor blisterverpakking), 100, 200 en 250 filmomhulde tabletten.

30 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 (enkel voor blisterverpakking), 60, 98 (enkel voor blisterverpakking), 100 en 250 filmomhulde tabletten

40 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 56 (enkel voor blisterverpakking), 60, 98 (enkel voor blisterverpakking), 100, 200 en 250 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa



Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

Paroxetine Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten, polyethyleen fles: BE232276  
Paroxetine Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten, blister (Al/PVC): BE232267  
Paroxetine Sandoz 30 mg filmomhulde tabletten, polyethyleen fles: BE315813  
Paroxetine Sandoz 30 mg filmomhulde tabletten, blister (Al/PVC): BE315822  
Paroxetine Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten, polyethyleen fles: BE232294  
Paroxetine Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten, blister (Al/PVC): BE232285

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

Datum van eerste vergunning:  
20 mg – 40 mg: 04/02/2002  
30 mg: 31/08/2008  
Datum van hernieuwing van de vergunning: 30/07/2011

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

02/2024  
Goedkeuring: 02/2024