

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paroxetine EG 20 mg filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 3,81 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde gele filmomhulde tabletten met "POT 20" inscriptie aan één kant en met een breuklijn aan beide zijden.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling van

- Episodes van majeure depressie
- Obsessief-compulsieve stoornis
- Paniekstoornis met of zonder agorafobie
- Sociale angststoornis/sociale fobie
- Geeneraliseerde angststoornis
- Posttraumatische stress stoornis

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Episodes van majeure depressie

De aanbevolen dosering bedraagt 20 mg per dag. In het algemeen begint de verbetering bij patiënten na één week, maar dit kan ook pas vanaf de tweede week van de behandeling duidelijk worden. Net als voor alle antidepressiva moet de dosering worden geëvalueerd en indien nodig binnen 3 tot 4 weken na de start van de behandeling worden aangepast en daarna wanneer dat klinisch nodig wordt gevonden. Bij sommige patiënten, met onvoldoende respons op de 20 mg, kan de dosis geleidelijk in stappen van 10 mg worden verhoogd tot maximaal 50 mg per dag afhankelijk van de respons van de patiënt. Patiënten met episodes van majeure 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

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

Paniekstoornis

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

Sociale angststoornis/sociale fobie

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

Gegeneraliseerde angststoornis

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

Posttraumatische stress stoornis

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

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.

Bijzondere populaties

Ouderen

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

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 op suïcidaal gedrag 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.

Nier-/leverfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen paroxetine eenmaal daags 's morgens tijdens de maaltijd in te nemen. De tablet dient doorgeslikt in plaats van gekauwd te worden.

4.3 Contra-indicaties

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

Paroxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met monoamineoxidase-remmers (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). 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 dient niet gebruikt te worden in combinatie met pimozide (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Pediatrische patiënten

Paroxetine dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve 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 majeure depressie. Dezelfde voorzorgsmaatregelen, die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met majeure 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 verband met behandeling met paroxetine, met name indien gegeven in combinatie met andere serotonergica en/of neuroleptica. Omdat deze syndromen kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende 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 symptomatische behandeling geïnitieerd worden. Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met serotonine-precursors (zoals L-tryptofaan, oxitriptan) vanwege het risico op serotonerg syndroom (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.5).

Manie

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

Nier-/leverfunctiestoornissen

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

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) de glykemische controle veranderen. De dosering 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.

Insulten

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

Electroconvulsietherapie (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 kleine hoek glaucoom 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 op hyponatriëmie, bijvoorbeeld als gevolg van gelijktijdig gebruikte medicatie en cirrose. In het algemeen is hyponatriëmie omkeerbaar bij het stoppen van paroxetine.

Bloeding

Er zijn meldingen van afwijkingen in de cutane bloeding zoals ecchymose en purpura met SSRI's. Andere hemorragische manifestaties zoals gastrointestinale bloeding en gynaecologische bloedingen zijn gemeld. Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico lopen op niet aan menstruatie gerelateerde bloedingen.

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

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die SSRI's gelijktijdig met orale anticoagulantia gebruiken, geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden of andere geneesmiddelen die het risico op bloeding verhogen (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva (TCA's), acetylsalicylzuur, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), COX-2 remmers) en bij patiënten met een geschiedenis van bloedingsaandoeningen of condities die leiden tot een predispositie voor bloedingen (zie rubriek 4.8).

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ 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.

Interactie met tamoxifen

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

Ontwenningssymptomen gezien bij het staken van de behandeling met paroxetine

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

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

Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie en elektrische schok- sensaties en tinnitus), slaapstoornissen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwarring, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid en visuele stoornissen zijn gemeld. In het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze hevig van intensiteit zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste

paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die onopzettelijk een dosis gemist hebben. In het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze meestal binnen twee weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (twee - drie 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, volgens de behoeften van de patiënt (zie “Ontwenningssverschijnselen gezien bij stoppen met paroxetine”, rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patienten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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, tramadol, linezolid, methylthioninechloride (methyleenblauw), SSRI's, lithium, pethidine, buprenorfine 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).

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 begindosering wordt niet noodzakelijk geacht als het geneesmiddel gelijktijdig zal worden toegediend met bekende inductoren van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren (bijv. carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne) of met fosamprenavir/ritonavir. Elke volgende doseringsaanpassing (ofwel na de start ofwel na het staken van een enzyminductor) moet gebeuren naargelang het klinisch effect (verdraagbaarheid en werkzaamheid).

Neuromusculaire blokkers

SSRI's kunnen de plasmacholinesterase activiteit verlagen wat 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 bij gezonde vrijwilligers gedurende 10 dagen verlaagde de paroxetine-plasmaspiegels aanzienlijk met ongeveer 55%. De plasmaspiegels van fosamprenavir/ritonavir gedurende gelijktijdige toediening met paroxetine waren vergelijkbaar met referentiewaarden uit andere studies. Dit geeft aan dat paroxetine geen significant effect had op het metabolisme van fosamprenavir/ritonavir. 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, bepaalde Type 1c antiarrhythmica (bijv. propafenon en flecainide) en metoprolol. Het wordt niet aanbevolen paroxetine te gebruiken in combinatie met metoprolol indien gegeven bij cardiale insufficiëntie, vanwege de smalle therapeutische index van metoprolol bij deze indicatie.

In de literatuur werd een farmacokinetische interactie tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen gemeld, waarbij een afname met 65-75% van het plasmagehalte van een van de meer actieve 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 moet patiënten geadviseerd worden het gebruik van alcohol te vermijden wanneer zij paroxetine gebruiken.

Orale anticoagulantia

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

NSAID's en acetylsalicylzuur, en andere 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 op bloeding (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gelijktijdig gebruiken met orale anticoagulantia, geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden of het risico op bloeding verhogen (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2 remmers) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsaandoeningen of condities die leiden tot 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- en atriaal septum). Het mechanisme is onbekend. De gegevens suggereren dat het risico op het krijgen van een kind met een cardiovasculair defect als gevolg van blootstelling van de moeder aan paroxetine kleiner is dan 2/100, vergeleken met een verwacht aantal van zulke defecten bij de algemene populatie van ongeveer 1/100.

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

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).

Neonaten moeten worden geobserveerd indien het gebruik van paroxetine door de moeder wordt voortgezet gedurende de latere stadia van de zwangerschap, met name in het derde trimester.

De volgende symptomen kunnen bij de pasgeborene optreden na gebruik door de moeder van paroxetine tijdens de latere stadia van de zwangerschap: ademhalingsproblemen, cyanose, apneu, insulten, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, braken, hypoglycemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, niet stil kunnen zitten, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en slaapproblemen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van de serotonerge effecten of ontwenningssverschijnselen. 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 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN op 1000 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).

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden paroxetine worden uitgescheiden in de moedermelk. In gepubliceerde onderzoeken waren de serumconcentraties bij zuigelingen die borstvoeding kregen ondetecteerbaar (<2 nanogram/ml) of zeer laag (<4 nanogram/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.

De klinische ervaring heeft aangetoond dat een behandeling met paroxetine geen weerslag heeft op de cognitieve of 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 ($\geq 1/100$, $<1/10$), 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, met name van de huid en de slijmvliezen (zoals ecchymosis en gynaecologische bloedingen), leukopenie.

Zeer zelden: trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

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

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: syndroom van verstoorde 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 is voornamelijk gemeld bij oudere patiënten en is soms het gevolg van het syndroom van verstoorde antidiuretische hormoonsecretie (SIADH).

Psychische stoornissen

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

Soms: verwarring, hallucinaties.

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

Niet bekend: zelfmoordgedachten, zelfmoordgedrag, 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, verminderde concentratie.

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 bij degenen die neuroleptische geneesmiddelen gebruikten.

Oogaandoeningen

Vaak: troebel zicht.

Soms: midriasis (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden: acuut glaucoom.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: tinnitus.

Hartaandoeningen

Soms: sinustachycardie.

Zelden: bradycardie.

Bloedvataandoeningen

Soms: voorbijgaande stijgingen of dalingen van de bloeddruk, 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: geeuwen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: constipatie, diarree, braken, droge mond.

Zeer zelden: gastrointestinale bloeding.

Niet bekend: microscopische colitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden: verhoging van leverenzymen.

Zeer zelden: leveraandoeningen (zoals hepatitis, soms geassocieerd met geelzucht en/of leverfalen). Verhoging van leverenzymwaarden werd gemeld.

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: transpiratie.

Soms: huiduitslag, pruritus.

Zeer zelden: ernstige huidreacties (inclusief erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse), urticaria, overgevoeligheid voor licht.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: artralgie, myalgie.

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.

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).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, toename van het lichaamsgewicht.

Zeer zelden: perifeer oedeem.

Ontwenningverschijnselen gezien bij staken van de behandeling met paroxetine

Vaak: duizeligheid, sensorische 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 ontwenningverschijnselen. Duizeligheid, sensorische aandoeningen (waaronder paresthesie, elektrische schoksensaties en tinnitus), slaapaandoeningen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwarring, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid en visuele aandoeningen zijn gemeld.

Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig en zelfbeperkend, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of langer duren. Daarom wordt geadviseerd om, als

behandeling met paroxetine niet meer nodig is, deze geleidelijk af te bouwen door geleidelijke verlaging van de dosis (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Bijwerkingen gezien in klinisch onderzoek bij kinderen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen:

Verhoogd suïcidaal gerelateerd gedrag (inclusief zelfmoordpogingen en suïcidale gedachten), zelfverwonding 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht om alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be -
Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

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 en tekenen

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 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 werden occasioneel gemeld, zeer zelden met een fatale afloop, maar in het algemeen wanneer paroxetine samen met andere psychotrope geneesmiddelen werd ingenomen, met of zonder alcohol.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Behandeling bestaat uit de gebruikelijke algemene maatregelen bij overdosering met antidepressiva. Toediening van 20 tot 30 gram actieve kool om de absorptie van paroxetine te beperken, kan overwogen worden als dit in de eerste uren na inname van de overdosis kan plaatsvinden. Ondersteunende maatregelen met frequente bewaking van de vitale functies en zorgvuldige observatie is geïndiceerd. De patient moet behandeld worden zoals klinisch geïndiceerd is.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva - selectieve serotonine-heropnameremmers, ATC-code: N06A B05

Werkingsmechanisme

Paroxetine is een sterke en selectieve remmer van de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine) en de antidepressieve werking en effectiviteit bij de behandeling van obsessief-compulsieve stoornissen, sociale angst stoornis/sociale fobie, algemene angststoornis, posttraumatische stress stoornis en paniekstoornis hangen vermoedelijk samen met de specifieke remming van de 5HT -opname in de hersenneuronen.

Paroxetine is chemisch niet verwant aan de tricyclische, tetracyclische en andere beschikbare antidepressiva. Paroxetine heeft een lage affiniteit voor cholinerge muscarine receptoren en uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat paroxetine slechts zwakke anti-cholinerge eigenschappen bezit.

Overeenkomstig deze selectieve werking hebben *in vitro* studies laten zien dat paroxetine in tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva, een lage affiniteit heeft voor α_1 , α_2 , en beta-adrenoreceptoren, dopamine (D_2), 5-HT₁-achtige, 5-HT₂ en histamine (H_1) receptoren. Dit gebrek aan interactie met postsynaptische receptoren *in vitro*, is bevestigd in *in vivo* studies die de afwezigheid van CZS-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 werkzaamheid met standaard antidepressiva.

Er is ook enig bewijs dat paroxetine van therapeutische waarde kan zijn bij patiënten die niet gereageerd hebben op standaardtherapie.

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

Volwassen analyse van suïcidaliteit

Een paroxetine-specifieke analyse van placebo-gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen met psychiatrische stoornissen toonde een hogere frequentie van suïcidaal gedrag aan bij jongvolwassenen (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 sprake van een vlakke dosisresponscurve, hetgeen geen voordeel suggereert voor het gebruik van hogere dan de aanbevolen doseringen. Er zijn echter enkele klinische gegevens die suggereren dat het naar boven titreren van de dosis voor sommige patiënten een gunstig effect kan hebben.

Werkzaamheid op lange termijn

De werkzaamheid van paroxetine op lange termijn bij depressie is aangetoond in een 52 weken durend onderhoudsonderzoek met terugvalpreventie-ontwerp: 12% van de patiënten die paroxetine kregen (20-40 mg per dag) hervielen 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 een 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 en generaliseerde angststoornis en post-traumatische stressstoornis is onvoldoende aangetoond.

Bijwerkingen gezien in klinisch onderzoek bij kinderen

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: verhoogd aan suïcide gerelateerd gedrag (waaronder suïcidepogingen en suïcidale gedachten), zelfverwondend gedrag en toegenomen vijandigheid. Suïcidale gedachten en suïcidepogingen werden voornamelijk gezien in klinisch onderzoek bij adolescenten met een episode van depressie in engere zin. 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 gedurende die fase of bij staken van de behandeling in een frequentie van minstens 2% van de patiënten en minstens tweemaal zo vaak als bij placebo gemelde symptomen: emotionele labiliteit (waaronder huilen, stemmingsschommelingen, zelfverwonding, suïcidale gedachten en poging tot suïcide), nervositeit, duizeligheid, misselijkheid en buikpijn (zie rubriek 4.4).

Bij vijf parallele groepen onderzoeken met een lengte van acht weken tot acht maanden behandeling, waren bloedingogerelateerde bijwerkingen, met name van de huid en slijmvliezen, vaker gezien bij paroxetine behandelde patiënten met een frequentie van 1.74% vergeleken met 0.74% bij 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 toename van de plasmaconcentraties paroxetine en daardoor zijn de farmacokinetische parameters niet constant, wat leidt tot non-lineaire kinetiek. De non-lineariteit is echter in het algemeen klein en blijft beperkt tot die proefpersonen die lage plasmaspiegels bereiken bij lage doseringen. Steady state systemische spiegels worden bereikt 7 tot 14 dagen na het begin van de behandeling met onmiddellijke of controlled release formuleringen en de farmacokinetische eigenschappen lijken niet te veranderen gedurende langdurige behandeling.

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

De uitscheiding van onveranderd paroxetine in de urine is over het algemeen minder dan 2% van de dosering, terwijl die van de moleculen ongeveer 64% bedraagt. Ongeveer 36% van de dosering wordt uitgescheiden in de feces, vermoedelijk via de gal, waarvan onveranderd paroxetine minder dan 1 % van de dosering bedraagt. De eliminatie van paroxetine geschiedt dus vrijwel geheel door metabolisme.

De 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 een dag.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen en patiënten met nier-/leverfunctiestoornissen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologisch onderzoek werd 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 zes 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 een invloed heeft op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren 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 direct effect op de foetus/neonaat.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

watervrije calciumwaterstoffosfaat
natriumzetmeelglycolaat (type A)
magnesiumstearaat

Omhuiling:

lactosemonohydraat
hypromellose
macrogol 4000
titaandioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)

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

Kartonnen doosjes met 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 of 100 tabletten verpakt in:
- PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking of Al/Al blisterverpakking

Samenvatting van de productkenmerken

- HDPE tablettencontainer met 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PVC/PE/PVDC/Al-blisterverpakking:	BE227717
Al/Al-blisterverpakking:	BE227701
HDPE-tablettencontainer:	BE269062

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/10/2001
Datum van de laatste verlenging: 26/08/2011

10 DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2024
Datum van herziening van de tekst: 10/2023