

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SEROXAT 20 mg filmomhulde tabletten
SEROXAT 30 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg of 30 mg paroxetine (als paroxetinehydrochloridehemihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

20 mg tablet

Witte, filmomhulde tablet met een biconvexe, ovale vorm en met op één zijde ‘SEROXAT 20’ of ‘20’ en op de andere zijde een breukstreep.

De 20 mg tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

30 mg tablet

Blauwe, filmomhulde tablet met een biconvexe ovale vorm en met op één zijde ‘SEROXAT 30’ of ‘30’ en op de andere zijde een breukstreep. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van:

- Majeure depressieve episode
- Obsessieve-compulsieve stoornissen
- Paniekstoornissen met of zonder agorafobie
- Sociale angststoornis / Sociale fobie
- Veralgemeende angststoornis
- Posttraumatische stress stoornis

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

MAJEURE DEPRESSIEVE EPISODE

De aanbevolen dosis bedraagt 20 mg per dag. Doorgaans begint de patiënt na één week behandeling te verbeteren maar dit kan pas duidelijk worden vanaf de tweede week.

Zoals met alle antidepressiva moet de dosis herzien en indien nodig aangepast worden binnen 3 tot 4 weken na het aanvangen van de behandeling en daarna als dat klinisch gerechtvaardigd geacht wordt. Bij bepaalde patiënten met een onvoldoende reactie op 20 mg, mag de dosering geleidelijk verhoogd

worden met stappen van 10 mg tot maximaal 50 mg per dag afhankelijk van de individuele therapeutische respons.

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

OBSESSIEVE–COMPULSIEVE STOORNISSEN

De aanbevolen dosis bedraagt 40 mg per dag. De patiënten moeten hun behandeling aanvatten met 20 mg per dag en deze dosis kan geleidelijk verhoogd worden met stappen van 10 mg tot de aanbevolen dosis. In het geval dat een onvoldoende respons wordt waargenomen na meerdere weken behandeling met de aanbevolen dosis, kunnen bepaalde patiënten baat hebben bij een geleidelijke dosisverhoging tot maximaal 60 mg per dag.

Patiënten met obsessieve-compulsieve stoornissen moeten gedurende een voldoende lange periode behandeld worden om er zeker van te zijn dat ze symptoomvrij zijn. Deze periode kan meerdere maanden of zelfs langer duren (zie rubriek 5.1).

PANIEKSTOORNIS

De aanbevolen dosis bedraagt 40 mg per dag. De patiënten moeten hun behandeling aanvatten met 10 mg per dag en deze dosis kan afhankelijk van de therapeutische respons geleidelijk verhoogd worden met stappen van 10 mg tot de aanbevolen dosis.

Het is aanbevolen om met een lage dosis te starten om mogelijke verergering van de symptomen van de paniekstoornis tot een minimum te herleiden, wat doorgaans vroegtijdig tijdens de behandeling van deze stoornis voorkomt. In het geval dat een onvoldoende respons wordt waargenomen na meerdere weken behandeling met de aanbevolen dosis, kunnen bepaalde patiënten baat hebben bij een geleidelijke dosisverhoging tot maximaal 60 mg per dag.

Patiënten met paniekstoornis moeten gedurende een voldoende lange periode behandeld worden om er zeker van te zijn dat ze symptoomvrij zijn. Deze periode kan meerdere maanden of zelfs langer duren (zie rubriek 5.1).

SOCIALE ANGSTSTOORNIS/SOCIALE FOBIE

De aanbevolen dosis bedraagt 20 mg per dag. In het geval dat een onvoldoende respons wordt waargenomen na meerdere weken behandeling met de aanbevolen dosis, kunnen bepaalde patiënten baat hebben bij een geleidelijke dosisverhoging met stappen van 10 mg tot maximaal 50 mg per dag. Langdurig gebruik moet regelmatig geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

VERALGEMEENDE ANGSTSTOORNIS

De aanbevolen dosis bedraagt 20 mg per dag. In het geval dat een onvoldoende respons wordt waargenomen na meerdere weken behandeling met de aanbevolen dosis, kunnen bepaalde patiënten baat hebben bij een geleidelijke dosisverhoging met stappen van 10 mg tot maximaal 50 mg per dag. Langdurig gebruik moet regelmatig geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

POSTTRAUMATISCHE STRESS STOORNIS

De aanbevolen dosis bedraagt 20 mg per dag. In het geval dat een onvoldoende respons wordt waargenomen na meerdere weken behandeling met de aanbevolen dosis, kunnen bepaalde patiënten baat hebben bij een geleidelijke dosisverhoging met stappen van 10 mg tot maximaal 50 mg per dag. Langdurig gebruik moet regelmatig geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

ONTWENNINGSVERSCHIJNSELEN DIE WORDEN WAARGENOMEN BIJ HET STOPZETTEN VAN PAROXETINE

Plotse stopzetting van de behandeling moet vermeden worden (zie rubriek 4.4, 4.8). Het afbouwschema van paroxetine, dat gebruikt werd tijdens klinische studies, voorziet in een geleidelijke stopzetting van de behandeling, met afbouwen van de dagdosissen met wekelijkse stappen van 10 mg. Als bij de dosisafbouw of bij het stoppen van de behandeling voor de patiënt ondraaglijke symptomen optreden, kan overwogen worden om de eerder voorgeschreven dosis te hernemen. Vervolgens kan de arts het afbouwen van de behandeling op een trager ritme voortzetten.

Kinderen en adolescenten (7-17 jaar)

Paroxetine dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten. Gecontroleerde klinische studies toonden namelijk aan dat paroxetine gepaard gaat met een toegenomen risico op zelfmoordgedrag en vijandelijkheid. Bovendien werd de doeltreffendheid van paroxetine in deze studies onvoldoende aangetoond (zie rubriek 4.4, 4.8).

Kinderen jonger dan 7 jaar

Het gebruik van paroxetine werd niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 7 jaar. Paroxetine mag niet gebruikt worden zolang zijn doeltreffendheid en gebruiksveiligheid bij deze leeftijdsgroep niet werden aangetoond.

Oudere patiënten

Bij ouderen kan een verhoging van de plasmaconcentraties van paroxetine voorkomen, maar deze blijft binnen de grenzen die werden waargenomen bij jongere patiënten. De aanvangsdosis is deze die gebruikt wordt bij volwassenen. Bij bepaalde patiënten kan een dosisverhoging nuttig zijn, maar de maximale dagdosis mag niet hoger zijn dan 40 mg.

Lever-/nierinsufficiëntie

Zowel bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) als bij patiënten met leverinsufficiëntie werd een stijging van de plasmaconcentraties van paroxetine waargenomen. Daarom moet de dosering worden beperkt tot de laagste dosissen binnen het therapeutisch venster.

Wijze van toediening

Het is aanbevolen om paroxetine toe te dienen in één inname per dag, 's ochtends met voedsel. De tabletten moeten bij voorkeur zonder kauwen worden doorgeslikt.

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 monoamineoxydaseremmers (MAO-remmers). In uitzonderlijke omstandigheden mag linezolid (een antibioticum en reversibele, niet-selectieve MAO-remmer) gecombineerd worden met paroxetine, op voorwaarde dat er mogelijkheid is tot nauwkeurige observatie van de symptomen van serotoninesyndroom en monitoring van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).

Behandeling met paroxetine mag worden opgestart:

- 2 weken na stopzetting van een irreversibele MAO-remmer, of
- minstens 24 uur na stopzetting van een reversibele MAO-remmer (bijv.: moclobemide, linezolid, methylthioniumchloride (methyleenblauw, een reversibele niet-selectieve MAO-remmer gebruikt voor pre-operatieve visualisatie)).

Minstens één week moet verstrijken tussen de stopzetting van paroxetine en het aanvatten van een behandeling met een MAO-remmer.

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met paroxetine moet voorzichtig worden opgestart 2 weken na de stopzetting van een behandeling met een irreversibele MAO-remmer of 24 uur na de stopzetting van een reversibele MAO-remmer. De dosis paroxetine moet geleidelijk verhoogd worden tot een optimale therapeutische respons wordt bereikt (zie rubriek 4.3, 4.5).

Pediatrische patiënten

Paroxetine dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Er werden tijdens klinische studies vaker zelfmoord gerelateerd gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandig gedrag (vooral agressief, opstandig gedrag en woede) waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij deze die behandeld werden met placebo. Indien in geval van klinische noodzaak echter de beslissing tot behandeling genomen wordt, moet de patiënt aandachtig gecontroleerd worden om het optreden van zelfmoordsymptomen op te sporen. Bovendien zijn er voor kinderen en adolescenten geen gegevens beschikbaar over de langetermijntolerantie inzake groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie gaat gepaard met een toegenomen risico op zelfmoordgedachten, zelfagressie en zelfmoord (gebeurtenissen in verband met zelfmoord). Dit risico houdt aan tot het optreden van een aanzienlijke remissie. Aangezien verbetering slechts optreedt na de eerste weken behandeling of later, moeten de patiënten tot deze verbetering van nabij gecontroleerd worden. Klinische ervaring toont dat het zelfmoordrisico kan toenemen in het vroege genezingsstadium.

Ook de andere psychiatrische stoornissen waarvoor paroxetine wordt voorgeschreven, kunnen gepaard gaan met een toegenomen risico op gebeurtenissen in verband met zelfmoord. Bovendien kunnen deze stoornissen samengaan met een majeure depressieve episode. Dezelfde voorzorgsmaatregelen als deze die genomen worden voor patiënten met een majeure depressieve episode moeten dus ook toegepast worden voor patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

Het is bekend dat het risico op zelfmoordgedachten of van zelfmoordpoging toegenomen is bij patiënten met een voorgeschiedenis van gebeurtenissen in verband met zelfmoord of bij patiënten met significante zelfmoordgedachten vóór het aanvatten van de behandeling. Deze patiënten moeten gedurende de behandeling van nabij gecontroleerd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een hoger risico op zelfmoordgedrag met antidepressiva dan met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar (zie rubriek 5.1).

Naast farmacotherapie moeten de patiënten van nabij opgevolgd worden, in het bijzonder hoogrisicopatiënten, vooral bij het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en de personen die hen verzorgen) moeten erop worden gewezen dat ze moeten letten op elke klinische verergering, zelfmoordgedrag/zelfmoordgedachten en ongewone gedragswijzigingen en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten inwinnen als deze symptomen zich voordoen.

Acathisie/ psychomotorische rusteloosheid

Gebruik van paroxetine ging gepaard met het optreden van acathisie, gekenmerkt door een inwendig gevoel van rusteloosheid en door psychomotorische agitatie, zoals de onmogelijkheid om rustig neer te zitten of recht te staan, doorgaans samen met subjectieve ontredde. Deze symptomen komen eerder voor tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een dosisverhoging nadelig zijn.

Serotoninesyndroom/maligne neurolepticasyndroom

In zeldzame gevallen kunnen een serotoninesyndroom of voorvallen van het type maligne neurolepticasyndroom optreden naar aanleiding van de behandeling met paroxetine, in het bijzonder als deze gecombineerd wordt met andere serotoninegeneesmiddelen en/of met neuroleptica. Omdat deze syndromen kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende condities, moet de behandeling met paroxetine gestopt worden als zich dergelijke voorvallen voordoen (gekenmerkt door een geheel van symptomen, zoals hyperthermie, rigiditeit, myoclonie, instabiliteit van het autonoom zenuwstelsel samen met mogelijke snelle variaties van de vitale parameters, gewijzigde psychische toestand met onder andere verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie gaande tot delirium en coma). Er moet een ondersteunende symptomatische behandeling ingesteld worden. Paroxetine mag niet gebruikt worden in combinatie met serotonineprecursoren (zoals L-tryptofaan, oxitriptan) wegens het risico op serotoninesyndroom. (Zie rubriek 4.3, 4.5).

Manie

Zoals met alle antidepressiva, moet paroxetine met omzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met antecedenten van manische episode. In geval van manische wending moet de behandeling met paroxetine worden stopgezet.

Nier-/leverinsufficiëntie

Bijzondere aandacht is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of met leverinsufficiëntie. (zie rubriek 4.2).

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan een behandeling met een SSRI (selectieve serotonineheropnameremmer) de glycemiecontrole verstoren. Het kan nodig zijn om de dosering van insuline en/of orale hypoglykemiërende middelen aan te passen. Er zijn bovendien studies die erop wijzen dat de glycemie kan stijgen als paroxetine en pravastatine samen worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Epilepsie

Zoals met andere antidepressiva moet paroxetine met omzichtigheid gebruikt worden bij epilepsiepatiënten.

Convulsies

De algemene incidentie van convulsies is lager dan 0,1% bij patiënten die met paroxetine behandeld worden. Optreden van convulsies maakt stopzetting van de behandeling noodzakelijk.

Elektroconvulsietherapie

Er zijn weinig klinische gegevens beschikbaar omtrent de gelijktijdige toediening van paroxetine met elektroconvulsietherapie.

Glaucoom

Zoals met andere SSRI's kan paroxetine mydriase veroorzaken. Daarom moet het met omzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met gesloten hoek glaucoom of met antecedenten van glaucoom.

Cardiale pathologie

De gebruikelijke voorzorgen moeten in acht worden genomen bij patiënten met hartlijden.

QT-verlenging

Er zijn gevallen van verlengd QT-interval gerapporteerd tijdens de periode na het in de handel brengen.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van paroxetine bij patiënten met een (familiale) voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval, concomitant gebruik van antiaritmica of andere

geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen, een relevante bestaande hartziekte zoals hartfalen, ischemische hartziekte, hartblok of ventriculaire ritmestoornissen, bradycardie, en hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.3, 4.5).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie werd zelden gemeld en dan hoofdzakelijk bij ouderen. Bijzondere aandacht moet ook worden geboden aan patiënten met een risico op hyponatriëmie bijvoorbeeld door geneesmiddelencombinaties en cirrose. De hyponatriëmie is doorgaans omkeerbaar bij stopzetting van paroxetine.

Bloedingen

Er werden huidbloedingen, zoals ecchymosen en purpura, gemeld met SSRI's. Er werden ook andere vormen van bloedingen gemeld, zoals gastro-intestinale bloedingen en gynaecologische bloedingen. Ouderen kunnen een hoger 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 is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met SSRI's en met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die inwerken op de bloedplaatjesfunctie of andere geneesmiddelen die een verhoogd bloedingrisico kunnen meebrengen (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur, de NSAID's en de COX-2-remmers) alsook bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingstoornissen of met ziekten die hen voorbeschikt maken voor bloedingen (zie rubriek 4.8).

Interactie met tamoxifen

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

Ontwenningverschijnselen bij stopzetting van de behandeling met paroxetine

Ontwenningverschijnselen bij stopzetting van de behandeling komen vaak voor, in het bijzonder bij plotse stopzetting (zie rubriek 4.8). In klinische studies kwamen de bijwerkingen ten gevolge van stopzetting van de behandeling voor bij 30% van de met paroxetine behandelde patiënten tegenover 20% van de patiënten die placebo kregen. Het optreden van ontwenningverschijnselen moet onderscheiden worden van verslaving of afhankelijkheid.

Het risico op ontwenningverschijnselen kan afhankelijk zijn van meerdere factoren, waaronder de behandelingsduur, de dosering en de snelheid van de afbouw.

Duizeligheid, sensoriele stoornissen (waaronder paresthesie, gevoel van elektrische shock en tinnitus), slaapstoornissen (waaronder intensieve dromen), agitatie of angst, nausea, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen werden gemeld. Doorgaans zijn deze symptomen mild tot matig; maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn in intensiteit. Ze treden doorgaans op binnen de eerste dagen na stopzetting van de behandeling maar dergelijke symptomen werden ook in zeer zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die accidenteel een dosis hadden vergeten. Doorgaans verdwijnen deze symptomen vanzelf in twee weken, ook al kunnen ze bij bepaalde personen langer duren (twee - drie maanden of langer). Het is dus aanbevolen om de dosis paroxetine geleidelijk aan af te bouwen over een periode van meerdere weken of maanden, afhankelijk van de behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Seksuele disfunctie

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

Hulpstoffen

Natrium

Elke tablet van paroxetine 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

Serotoninegeneesmiddelen

Zoals met andere SSRI's kan de combinatie van paroxetine met serotoninegeneesmiddelen een toename van de serotonine-effecten veroorzaken (serotoninesyndroom: zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden en striktere klinische controle is vereist wanneer serotoninerge geneesmiddelen (zoals L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolid, methylthioniumchloride (methyleenblauw), SSRI's, lithium, pethidine, buprenorfine en bereidingen met sint-janskruid – *Hypericum perforatum*) met paroxetine gecombineerd worden. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij gebruik van fentanyl voor algemene anesthesie of voor de behandeling van chronische pijn. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en MAO-remmers is gecontra-indiceerd wegens het risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

Pimozide

Tijdens een studie met een éénmalige, lage dosis pimozide (2 mg), toegediend samen met 60 mg paroxetine, stegen de pimozidespiegels gemiddeld met een factor 2,5. Dit kan verklaard worden door de bekende CYP2D6-remmende eigenschappen van paroxetine. Wegens de kleine therapeutische index van pimozide en zijn gekend vermogen om het QT-interval te verlengen, is gelijktijdige inname van pimozide en paroxetine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

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

Enzymen die geneesmiddelen metaboliseren

Het metabolisme en de farmacokinetiek van paroxetine kunnen gewijzigd zijn door de remming of inductie van geneesmiddelenmetaboliserende enzymen.

Als paroxetine gelijktijdig moet worden toegediend met een bekende remmer van een enzym dat geneesmiddelen metaboliseert, moet overwogen worden doseringen van paroxetine te gebruiken die aan de lage kant van het doseringsbereik liggen.

Er is geen aanpassing vereist van de begin dosering als paroxetine samen gebruikt wordt met bekende inductoren van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren (bijv.: carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne) of met fosamprenavir/ritonavir. Elke dosis aanpassing van paroxetine (ofwel na de start ofwel na het staken van een enzyminductor) dient te gebeuren na evaluatie van het klinisch effect (tolerantie en doeltreffendheid).

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 dagelijks bij gezonde vrijwilligers gedurende 10 dagen verminderde de paroxetine-plasmaspiegels significant met ongeveer 55%. De plasmaspiegels van fosamprenavir/ritonavir tijdens gelijktijdige toediening met paroxetine waren vergelijkbaar met de 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 gedurende meer dan 10 dagen.

Procyclidine

Dagelijkse toediening van paroxetine verhoogt de plasmaconcentraties van procyclidine significant. Als anticholinerge effecten waargenomen worden, moet de dosis procyclidine verminderd worden.

Anticonvulsiva: carbamazepine, fenytoïne, natriumvalproaat

Gelijktijdige toediening blijkt geen invloed te hebben op het farmacokinetisch/-dynamisch profiel bij epilepsiepatiënten.

CYP2D6-remmend vermogen door paroxetine

Zoals met andere antidepressiva, waaronder andere SSRI's, remt paroxetine het leverenzym cytochroom P450 CYP2D6. Remming van CYP2D6 kan aanleiding geven tot verhoogde plasmaconcentraties van de gecombineerde geneesmiddelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden. Daartoe behoren bepaalde tricyclische antidepressiva (bv. clomipramine, nortriptyline en desipramine), neuroleptica van het fenothiazine-type (bv. perfenazine en thioridazine, zie rubriek 4.3 en paragraaf "Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen" in rubriek 4.5 hierboven), risperidon, atomoxetine, bepaalde antiaritmica van type 1c (bv. propafenon en flecaïnide) en metoprolol. Het is niet aanbevolen om paroxetine samen met metoprolol te gebruiken bij hartfalen wegens de nauwe therapeutische index van metoprolol in deze indicatie.

In de literatuur werd een farmacokinetische interactie tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen gemeld, waarbij een afname met 65-75% van het plasmagehalte van één van de 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

Zoals met andere psychotrope behandelingen wordt alcohol gedurende de behandeling met paroxetine afgeraden.

Orale anticoagulantia

Er kan zich een farmacodynamische interactie voordoen tussen paroxetine en orale anticoagulantia. Gelijktijdige toediening van paroxetine en orale anticoagulantia kan een toegenomen anticoagulerende werking en een toegenomen bloedingrisico meebrengen. Paroxetine moet dus met omzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die met orale anticoagulantia behandeld worden (zie rubriek 4.4).

Niet-steroidale ontstekingsremmers en acetylsalicylzuur, en andere bloedplaatjesremmers

Er kan zich een farmacodynamische interactie voordoen tussen paroxetine en NSAID's/acetylsalicylzuur. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en NSAID's/acetylsalicylzuur kan leiden tot een toegenomen bloedingrisico (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met SSRI's en orale anticoagulantia, geneesmiddelen die inwerken op de bloedplaatjesfunctie of die het bloedingrisico kunnen verhogen (bijv.: atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur, NSAID's en COX-2-remmers) alsook bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingstoornissen of met ziekten die voorbeschikken tot bloedingen.

Pravastatine

In studies werd een interactie waargenomen tussen paroxetine en pravastatine. Gelijktijdige toediening van paroxetine en pravastatine zou de glycemie kunnen verhogen. Bij patiënten met diabetes mellitus

die paroxetine en pravastatine krijgen, kan het nodig zijn om de dosering van orale antidiabetica en/of insuline aan te passen (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bepaalde epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, in het bijzonder cardiovasculair (bijv. ventrikel- en atriumseptumdefecten) geassocieerd met gebruik van paroxetine tijdens het eerste trimester. Het mechanisme is niet bekend. Deze gegevens suggereren dat het risico op het krijgen van een kind met een cardiovasculaire afwijking na blootstelling van de moeder aan paroxetine lager is dan 2/100, in vergelijking met een verwacht aantal van ongeveer 1/100 voor dit type anomalie in de algemene populatie.

Paroxetine zal enkel tijdens de zwangerschap gebruikt worden als dat strikt noodzakelijk is. De voorschrijvende arts moet bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die zwanger willen worden, overwegen om andere behandelingen voor te schrijven. Tijdens de zwangerschap moet een plotse stopzetting van de behandeling vermeden worden (zie rubriek 4.2).

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

Pasgeborenen moeten worden geobserveerd als het gebruik van paroxetine werd voortgezet tijdens de latere stadia van de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het derde trimester.

De volgende symptomen kunnen bij pasgeborenen voorkomen na gebruik van paroxetine door de moeder tijdens de latere stadia van de zwangerschap: ademnood, cyanose, apneu, convulsies, temperatuurstabiliteit, voedingsmoeilijkheden, braken, hypoglycemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositas, prikkelbaarheid, lethargie, aanhoudende huilbuien, slaperigheid en slaapstoornissen. Deze effecten kunnen te wijten zijn aan hetzij serotonine-effecten of aan ontweningsverschijnselen. In de meeste gevallen werden deze symptomen onmiddellijk of kort (binnen de 24 uur) na de bevalling waargenomen.

Epidemiologische gegevens suggereren dat gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral tijdens de latere stadia van de zwangerschap, kan leiden tot een verhoogd risico op persistente pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN). Het waargenomen risico was ongeveer vijf gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie treden één tot twee gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen op.

Dierstudies wezen op een reproductietoxiciteit maar wezen niet op rechtstreeks schadelijke effecten voor de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Er worden kleine hoeveelheden paroxetine in de moedermelk uitgescheiden. In gepubliceerde studies waren de serumconcentraties bij zuigelingen onmeetbaar (<2 nanogram/ml) of zeer laag (<4 nanogram/ml) en werd er bij deze zuigelingen geen enkel teken van een geneesmiddelen-effect waargenomen. Aangezien er geen effecten verwacht worden, kan borstvoeding worden overwogen.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat paroxetine de spermakwaliteit kan beïnvloeden (zie rubriek 5.3). *In vitro* gegevens met menselijk materiaal duiden op een beïnvloeding van de spermakwaliteit, maar menselijke gevalstudies met bepaalde SSRI's (waaronder paroxetine) hebben aangetoond dat een effect op de spermakwaliteit omkeerbaar is. Er werd tot op heden geen impact op de menselijke vruchtbaarheid 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 moeten, net zoals met alle psychotropica, bestuurders van voertuigen en personen die machines bedienen, worden ingelicht over de eventuele risico's die verbonden zijn aan het gebruik van dit type geneesmiddelen.

Hoewel paroxetine de mentale en motorische weerslag van alcohol niet versterkt, wordt gelijktijdig gebruik van paroxetine en alcohol ontraden.

4.8. **Bijwerkingen**

Bepaalde hieronder vermelde bijwerkingen kunnen in intensiteit en frequentie afnemen bij voortzetting van de behandeling en geven meestal geen aanleiding tot stopzetting van de behandeling. De bijwerkingen zijn hieronder per orgaanstelsel en per frequentie opgenomen. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: abnormale bloedingen voornamelijk ter hoogte van de huid en de slijmvliezen (zoals ecchymosen 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 inadequate uitscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verhoogd cholesterolgehalte, verminderde eetlust.

Soms: een gestoorde glycemiecontrole is gerapporteerd bij patiënten met diabetes (zie rubriek 4.4).

Zelden: hyponatriëmie.

De meeste gevallen werden beschreven bij ouderen en zijn soms te wijten aan een syndroom van inadequate uitscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH).

Psychische stoornissen

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

Soms: verwardheid, hallucinaties.

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

Niet bekend: zelfmoordgedachten, zelfmoordgedrag, agressiviteit, bruxisme.

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

In post-marketingstudies werden gevallen van agressiviteit geobserveerd.

Deze symptomen kunnen ook te wijten zijn aan de onderliggende aandoening.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: draaierigheid, tremor, hoofdpijn, verminderde concentratie.

Soms: extrapiramidale syndromen.

Zelden: convulsies, rusteloze benen syndroom (RBS)

Zeer zelden: serotoninesyndroom (als symptomen kunnen agitatie, verwardheid, transpiratie, hallucinaties, hyperreflexie, myoclonus, rillingen, tachycardie en tremor voorkomen).

De extrapiramidale syndromen, waaronder orofaciale dystonie, werden gemeld bij patiënten met soms onderliggende bewegingsstoornissen of bij patiënten die met neuroleptica behandeld worden.

Oogaandoeningen

Vaak: troebel zicht.

Soms: mydriasis (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden: acuut glaucoom.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: tinnitus.

Hartaandoeningen

Soms: sinustachycardie.

Zelden: bradycardie.

Bloedvataandoeningen

Soms: voorbijgaande bloeddrukstijgingen of -dalingen, posturale hypotensie.

Er werden gevallen van voorbijgaande bloeddrukstijgingen of -dalingen gemeld ten gevolge van een behandeling met paroxetine, doorgaans bij patiënten met vooraf bestaande hypertensie of angst.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: geeuwen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: nausea.

Vaak: constipatie, diarree, braken, droge mond.

Zeer zelden: gastro-intestinale bloedingen.

Niet bekend: microscopische colitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden: stijging van de leverenzymen.

Zeer zelden: leveraantasting (zoals hepatitis, soms samen met icterus en/of leverfalen).

Er werden gevallen gemeld van stijging van de leverenzymen. Zeer zelden zijn na het op de markt brengen ook meldingen van leveraandoeningen (zoals hepatitis, soms geassocieerd met geelzucht en/of leverfalen) ontvangen. Het stopzetten van paroxetine moet worden overwogen in geval van langdurig verhoogde leverfunctiewaarden.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: transpiratie.

Soms: huiduitslag, pruritus.

Zeer zelden: ernstige huidreacties (waaronder erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse), urticaria, fotosensibilisatiereacties.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie, urine incontinentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: seksuele disfunctie.

Zelden: hyperprolactinemie/galactorree, menstruatiestoornissen (zoals menorrhagie, metrorragie, amenorroe, achterstel van de menstruatie en onregelmatige menstruatie).

Zeer zelden: priapisme

Niet bekend: postpartumbloeding*

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: artralgie, myalgie.

Epidemiologische studies, vooral bij patiënten van 50 jaar en ouder, wijzen op een verhoogd fractuurrisico bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen. Het onderliggende mechanisme is niet bekend.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, gewichtstoename.

Zeer zelden: perifeer oedeem.

ONTWENNINGSVERSCIJNSELEN BIJ STOPZETTING VAN DE BEHANDELING MET PAROXETINE

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

Soms: agitatie, nausea, beven, verwardheid, transpiratie, emotionele instabiliteit, gezichtstoornissen, palpitations, diarree, prikkelbaarheid.

Stopzetting van een behandeling met paroxetine, (in het bijzonder plotse stopzetting), veroorzaakt vaak ontwenningsverschijnselen. Duizeligheid, sensoriele stoornissen (waaronder paresthesie, gevoel van elektrische shock en tinnitus), slaapstoornissen (waaronder intensieve dromen), agitatie of angst, nausea, tremor, verwardheid, zweten, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visuele stoornissen werden gemeld.

Doorgaans zijn deze symptomen mild tot matig en verdwijnen ze spontaan. Bij bepaalde patiënten kunnen ze echter ernstig en/of langdurig zijn. Het is dus aanbevolen om de dosissen paroxetine geleidelijk af te bouwen als de behandeling niet meer nodig is (zie rubriek 4.2, 4.4).

BIJWERKINGEN IN PEDIATRISCHE KLINISCHE STUDIES

De volgende bijwerkingen werden waargenomen:

Toegenomen zelfmoordgebonden gedrag (waaronder zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten), gedrag van autoagressie en toegenomen vijandigheid. Zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen werden hoofdzakelijk waargenomen in klinische studies bij adolescenten met majeure depressie. Toegenomen vijandigheid trad vooral op bij kinderen met obsessieve-compulsieve stoornis en in het bijzonder bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Andere waargenomen effecten waren: verminderde eetlust, tremor, zweten, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilbuien en stemmingsschommelingen), bloedinggebonden bijwerkingen, vooral van de huid en slijmvliezen.

Effecten waargenomen na stopzetting / afbouwen van paroxetine zijn: emotionele labiliteit (waaronder huilbuien, stemmingsschommelingen, autoagressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging), nervositas, duizeligheid, nausea en buikpijn (zie rubriek 4.4).

Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over pediatrische klinische studies.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9. Overdosering

Symptomen en tekenen

De beschikbare gegevens tonen aan dat paroxetine een brede veiligheidsmarge vertoont in geval van overdosering.

Bij overdosering met paroxetine werden, naast de in rubriek 4.8 vermelde symptomen, ook de volgende symptomen gemeld: koorts en onwillekeurige spiercontractie. Doorgaans herstelden de patiënten zonder ernstige restletsels zelfs als er doses tot 2000 mg alleen waren genomen. Voorvallen als coma of ecg-wijzigingen werden af en toe gemeld. Ze waren zeer zelden fataal, en gingen dan meestal gepaard met gelijktijdige inname van andere psychotrope geneesmiddelen, met of zonder alcohol.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor paroxetine.

De behandeling is deze die gewoonlijk gebruikt wordt bij de aanpak van overdosering met antidepressiva. Toediening van 20 tot 30 g 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.

Het is aanbevolen de vitale parameters vaak te bepalen en de patiënt van nabij op te volgen. De patiënt moet behandeld worden zoals klinisch geïndiceerd is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressivum – selectieve serotonineheropnameremmer

ATC-code: N06A B05

Werkingsmechanisme

Paroxetine is een krachtige en selectieve remmer van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine). De antidepressieve activiteit en doeltreffendheid van dit geneesmiddel bij de behandeling van obsessieve-compulsieve stoornissen, sociale stoornissen /sociale fobieën, veralgemeende angststoornissen, posttraumatische stress stoornissen en paniekstoornissen blijken te wijten te zijn aan de specifieke remming van de serotonineheropname in de hersenneuronen.

Paroxetine vertoont geen scheikundig verband met tricyclische antidepressiva, tetracyclische antidepressiva en andere beschikbare antidepressiva. Paroxetine heeft een geringe affiniteit voor cholinerge receptoren van het muscarine-type. In studies bij dieren werden slechts geringe anticholinerge eigenschappen aangetoond.

In lijn met zijn selectieve activiteit en in tegenstelling tot de meeste tricyclische antidepressiva vertoont paroxetine *in vitro* slechts weinig affiniteit voor α_1 , α_2 en beta-adrenerge, dopamine (D_2), 5-HT₁, 5-HT₂ en histaminereceptoren (H_1). Deze afwezigheid van interactie met postsynaptische receptoren *in vitro* wordt *in vivo* bevestigd door de afwezigheid van een onderdrukking van het centraal zenuwstelsel en van hypotensieve eigenschappen.

Farmacodynamische effecten

Paroxetine wijzigt niet de psychomotorische functies en versterkt niet de onderdrukkende effecten van ethanol.

Zoals de andere SSRI's leidt ook paroxetine tot symptomen van overstimulatie van de serotoninereceptoren bij toediening aan dieren die eerder monoamineoxydaseremmers (MAO-remmers) of tryptofaan kregen.

Gedragstudies en electrocardiogrammen tonen aan dat paroxetine een licht activerende werking vertoont bij dosissen die doorgaans hoger zijn dan deze die worden gebruikt om de remming van de heropname van serotonine te veroorzaken. Deze activerende eigenschappen zijn niet amfetamineachtig van aard. Dierstudies wijzen er op dat paroxetine goed wordt verdragen door het cardiovasculair systeem. Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakt paroxetine geen klinisch significante wijzigingen van de bloeddruk, hartfrequentie en van het electrocardiogram.

Studies tonen aan dat paroxetine veel minder de neiging vertoont om de antihypertensieve effecten van guanethidine te verlagen dan antidepressiva die de heropname van noradrenaline remmen.

Bij de behandeling van depressieve stoornissen heeft paroxetine een doeltreffendheid die vergelijkbaar is met deze van standaard antidepressiva.

Er is ook enig bewijs dat paroxetine van therapeutisch nut kan zijn bij patiënten die niet reageren op standaardbehandelingen.

Inname van paroxetine 's ochtends heeft geen nadelig effect op de slaapkwaliteit of -duur. Bovendien slapen patiënten vaak beter als ze reageren op de behandeling met paroxetine.

Analyse van de suïcidaliteit van volwassenen

Een paroxetine-specifieke analyse van placebogecontroleerde studies bij volwassenen met psychiatrische aandoeningen toonde een hogere frequentie van zelfmoordgedrag bij jonge volwassenen (18 - 24 jaar oud) behandeld met paroxetine in vergelijking met placebo (2,19% versus 0,92%). In de oudere leeftijdsgroepen werd dergelijke toename niet waargenomen. Bij volwassenen met een majeure depressie (alle leeftijden) was er een toegenomen frequentie van zelfmoordgedrag bij patiënten die behandeld werden met paroxetine in vergelijking met placebo (0,32% versus 0,05%); alle voorvallen waren zelfmoordpogingen. De meeste van deze zelfmoordpogingen voor paroxetine (8 op 11) kwamen echter voor bij jonge volwassenen (zie rubriek 4.4).

Dosis respons

In studies met vaste dosissen is er een afgeplatte dosisrespons curve, wat er op wijst dat er geen voordeel is inzake doeltreffendheid bij gebruik van dosissen die hoger zijn dan de aanbevolen dosissen. Er zijn echter klinische gegevens die suggereren dat een verhoging van de dosis bij bepaalde patiënten van nut kunnen zijn.

Doeltreffendheid op lange termijn

De langetermijndoeltreffendheid van paroxetine bij depressie werd aangetoond in een onderhoudsstudie over 52 weken met als doel om terugval te voorkomen: 12% van de patiënten die paroxetine (20 - 40 mg per dag) kregen vertoonden een terugval, in vergelijking met 28% in de placebogroep.

De langetermijndoeltreffendheid van paroxetine bij obsessieve-compulsieve stoornissen werd aangetoond in 3 onderhoudsstudies over 24 weken, met als doel om terugval te voorkomen. Eén van deze 3 studies maakte het mogelijk om een significant verschil aan te tonen tussen de proportie terugval onder paroxetine (38%) in vergelijking met deze onder placebo (59%).

De langetermijndoeltreffendheid van paroxetine bij de behandeling van paniekstoornis werd aangetoond in een onderhoudsstudie over 24 weken, met als doel om terugval te voorkomen: 5% van

de patiënten op paroxetine (10 - 40 mg) vertoonden een terugval, in vergelijking met 30% onder placebo. Dit werd bevestigd in een onderhoudsstudie over 36 weken.

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

Bijwerkingen in pediatrie klinische studies

Tijdens klinische kortetermijnstudies (tot 10 - 12 weken) bij kinderen en adolescenten werden volgende bijwerkingen waargenomen bij patiënten die behandeld werden met paroxetine, met een frequentie van minstens 2% en minstens tweemaal frequenter dan in de placebogroep: toegenomen zelfmoordgebonden gedrag (waaronder zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten), gedrag van autoagressie en toegenomen vijandigheid. Zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen werden hoofdzakelijk waargenomen in klinische studies bij adolescenten met majeure depressie. De toegenomen vijandigheid werd vooral waargenomen bij kinderen met obsessieve-compulsieve stoornis, in het bijzonder bij kinderen jonger dan 12 jaar. De andere bijwerkingen die vaker werden waargenomen in de paroxetinegroep dan in de placebogroep waren: verminderde eetlust, tremor, zweten, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilbuien en stemmingsschommelingen).

In studies met een schema voor geleidelijke dosisafbouw waren de symptomen gemeld met een frequentie van minstens 2% en minstens tweemaal frequenter dan in de placebogroep tijdens de fase van dosisafbouw of bij het stopzetten van de behandeling met paroxetine: emotionele labiliteit (waaronder huilbuien en stemmingsschommelingen, autoagressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen), nervositas, duizeligheid, nausea en buikpijn (zie rubriek 4.4).

In vijf studies met parallelle groepen met een behandelingsduur van acht weken tot acht maanden, werden bloedinggebonden bijwerkingen, vooral van de huid en slijmvliezen, waargenomen bij met paroxetine behandelde patiënten aan een frequentie van 1,74% vergeleken met 0,74% in de placebogroep.

5.2. Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Paroxetine wordt goed geabsorbeerd via orale weg en ondergaat een first pass effect. Als gevolg van dat first pass effect is de dosis paroxetine in de systemische circulatie lager dan deze die geabsorbeerd werd ter hoogte van het spijsverteringsstelsel. 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. Dat leidt tot een onevenredige stijging van de plasmaconcentraties en aldus tot niet-constante farmacokinetische parameters en bijgevolg tot een niet-lineaire kinetiek van het product. Doorgaans is deze niet-lineariteit echter weinig uitgesproken en blijft ze beperkt tot personen met lage plasmaspiegels bij toediening van lage dosissen.

De evenwichtplasmaconcentraties worden bereikt na 7 tot 14 dagen behandeling met vormen voor onmiddellijke of verlengde vrijzetting en de farmacokinetische eigenschappen lijken niet te veranderen bij langetermijnbehandeling.

Distributie

Paroxetine wordt ruim verdeeld in de weefsels en farmacokinetische gegevens wijzen er op dat slechts 1% van het geabsorbeerde paroxetine in het plasmacompartiment blijft.

Ongeveer 95% van het aanwezige paroxetine is bij therapeutische concentraties aan plasma-eiwitten gebonden.

Er werd geen enkel verband aangetoond tussen de plasmaconcentraties van paroxetine en de klinisch waargenomen effecten (gewenste en ongewenste effecten).

Biotransformatie

De belangrijkste metabolieten van paroxetine zijn polaire en geconjugeerde oxidatie- en methylieringsproducten, eenvoudig uit te scheiden. Gezien hun zwak farmacologisch effect is het weinig waarschijnlijk dat ze bijdragen tot de therapeutische effecten van paroxetine.

Het metabolisme van paroxetine heeft geen weerslag op de selectieve werking van paroxetine op de serotonineheropname.

Eliminatie

De urinaire eliminatie van paroxetine in ongewijzigde vorm vertegenwoordigt doorgaans minder dan 2% van de initiële dosis terwijl de eliminatie van metabolieten ongeveer 64% vertegenwoordigt. Ongeveer 36% van de dosis, waarvan minder dan 1% in ongewijzigde vorm, wordt met de stoelgang uitgescheiden, vermoedelijk via biliaire weg. De eliminatie van paroxetine gebeurt nagenoeg volledig onder vorm van metabolieten.

De eliminatie van de metabolieten verloopt bifasisch: eerst ten gevolge van het first pass effect en daarna volgt een systemische eliminatie van paroxetine.

De eliminatiehalfwaardetijd is variabel maar bedraagt doorgaans 24 uur.

Bijzondere populaties***Oudere patiënten en nier-/ leverinsufficiëntie***

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

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden toxicologiestudies uitgevoerd met resusapen en albinoratten ; bij beide species zijn de metabolisatiewegen vergelijkbaar met deze van de mens. Zoals wordt verwacht met lipofiele amines (waaronder tricyclische antidepressiva), werd fosfolipidose waargenomen bij de rat. Er werd geen fosfolipidose beschreven bij de primaten gedurende studies die tot één jaar duurden en met dosissen tot zesmaal de aanbevolen therapeutische dosis.

Carcinogenese: paroxetine bleek geen carcinogene effecten te hebben tijdens twee jaar durende studies bij ratten en muizen.

Genotoxiciteit: er werden geen genotoxische effecten waargenomen tijdens *in vitro* en *in vivo* testen.

Studies naar de reproductietoxiciteit bij ratten hebben aangetoond dat paroxetine de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid beïnvloedt door vermindering van de fertiliteitsindex en het zwangerschapscijfer. Bij ratten werden hogere mortaliteit van de jongen en vertraagde ossificatie waargenomen. Deze laatste effecten hielden vermoedelijk verband met maternale toxiciteit en worden niet aangezien als een direct effect op de foetus/pasgeborene.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1. Lijst van hulpstoffen****20 mg tablet**

- Tabletkern:

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341)

- Natriumcarboxymethylzetmeel type A
- Magnesiumstearaat (E470b)
- Filmomhulling:
 - Hypromellose (E464)
 - Macrogol 400
 - Polysorbaat 80 (E433)
 - Titaniumdioxide (E171)

30 mg tablet

- Tabletkern:
 - Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341)
 - Natriumcarboxymethylzetmeel type A
 - Magnesiumstearaat (E470b)
- Filmomhulling:
 - Hypromellose (E464)
 - Macrogol 400
 - Polysorbaat 80 (E433)
 - Titaniumdioxide (E171)
 - Indigokarmijnlak (E132)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

20 en 30 mg filmomhulde tabletten: 3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

20 en 30 mg tabletten:

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

20 mg tablet

Kindveilige blisterverpakkingen uit opake polyvinylchloride (PVC) en een film van paperback gelamineerde aluminiumfolie-dichting. Plastic verpakkingen (flessen) uit propyleen met een polyethyleen stop kunnen ook gebruikt worden.

Verpakkingsgrootten: 50 x 1 tablet of 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 en 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

30 mg tablet

Kindveilige blisterverpakkingen uit opake polyvinylchloride (PVC) en een film van paperback gelamineerde aluminiumfolie-dichting. Plastic verpakkingen (flessen) uit propyleen met een polyethyleen stop kunnen ook gebruikt worden.

Verpakkingsgrootten: 28, 30, 56 en 60 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

SEROXAT 20 mg filmomhulde tabletten:	
Blisterverpakkingen in PVC/Al	BE159774
Flessen	BE285354
SEROXAT 30 mg filmomhulde tabletten:	
Blisterverpakkingen in PVC/Al	BE285363
Flessen	BE285372

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

SEROXAT 20 mg filmomhulde tabletten:	
Blisterverpakking in PVC/Al	17/12/1992 - 29/09/2010
Flessen	26/6/2006 – 29/09/2010
SEROXAT 30 mg filmomhulde tabletten:	
Blisterverpakking in PVC/Al	26/6/2006 – 29/09/2010
Flessen	26/6/2006 – 29/09/2010

Datum van laatste verlenging: 27/09/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2023
Goedkeuring: 01/2024