

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paroxetine Prolepha 10 mg, tabletten
Paroxetine Prolepha 20 mg, tabletten
Paroxetine Prolepha 40 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Paroxetine Prolepha 10 mg: Elke tablet bevat 10 mg paroxetine (in de vorm van paroxetinehydrochloride anhydraat).
Paroxetine Prolepha 20 mg: Elke tablet bevat 20 mg paroxetine (in de vorm van paroxetinehydrochloride anhydraat).
Paroxetine Prolepha 40 mg: Elke tablet bevat 40 mg paroxetine (in de vorm van paroxetinehydrochloride anhydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

10 mg: biconvex gebroken witte tablet met inscriptie 10 op een zijde.

20 mg: plat uitziende ronde tablet met afgeschuinde rand, gebroken wit met inscriptie 20 op een zijde met breuklijn. De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke helften.

40 mg: capsule-vormige gebroken witte tablet met een breuklijn. De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling van

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

EPISODES VAN DEPRESSIE IN ENGERE ZIN

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

Patiënten met episodes van depressie in engere zin 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 op geleide van de respons van de patiënt, tot de aanbevolen dosering. Een lage eerste startdosering wordt aanbevolen om de potentiële verslechtering van de panieksymptomen zoveel mogelijk te beperken, die over het algemeen vroeg in de behandeling van deze stoornis optreedt. Indien na een aantal weken bij gebruik van de aanbevolen dosering onvoldoende respons optreedt, kunnen sommige patiënten baat hebben van een geleidelijke verhoging van hun dosering tot maximaal 60 mg/dag.

Patiënten met een paniekstoornis moeten behandeld worden gedurende een periode die lang genoeg is om te garanderen dat ze symptoomvrij zijn. Deze periode kan verscheidene maanden zijn of zelfs langer (zie rubriek 5.1)

SOCIALE ANGSTSTOORNIS/SOCIALE FOBIE

De aanbevolen dosering bedraagt 20 mg per dag. Indien na een aantal weken bij gebruik van de aanbevolen dosering onvoldoende respons optreedt kunnen sommige patiënten baat hebben bij een geleidelijke verhoging van hun dosering in stappen van 10 mg tot maximaal 50 mg/dag.

Langdurig gebruik moet regelmatig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

GEGENERALISEERDE ANGSTSTOORNIS

De aanbevolen dosering bedraagt 20 mg per dag. Indien na een aantal weken bij gebruik van de aanbevolen dosering onvoldoend respons optreedt kunnen sommige patiënten baat hebben bij een geleidelijke verhoging van hun dosering in stappen van 10 mg tot maximaal 50 mg/dag.

Langdurig gebruik moet regelmatig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

POST-TRAUMATISCHE STRESS STOORNIS

De aanbevolen dosering bedraagt 20 mg per dag. Indien na een aantal weken bij gebruik van de aanbevolen dosering onvoldoend 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

ONTWENNINGSVERSCIJNSELEN GEZIEN BIJ STOPPEN MET PAROXETINE

Abrupt stoppen moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Het afbouwschema dat in klinisch onderzoek gebruikt werd, betrof het verminderen van de dagelijkse dosering met 10 mg met tussenpozen van een week. Indien onverdraaglijke symptomen optreden na verlaging van de dosis of na stoppen van de behandeling kan het opnieuw geven van de eerder voorgeschreven dosering overwogen worden. Vervolgens kan de arts doorgaan met verlaging van de dosis maar dan geleidelijker.

Speciale populaties:

Pediatrische patiënten

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

Paroxetine dient niet gebruikt te worden voor 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 beneden de 7 jaar. Paroxetine dient niet gebruikt te worden, zolang de veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep niet zijn vastgesteld.

Ouderen

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

Nier-/leverfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen paroxetine éénmaal daags in de morgen tijdens de maaltijd in te nemen.

Om onaangename lokale gevoeligheid te voorkomen (zoals bittere smaak, branderig gevoel in de keel, irritante hoest of gevoel van stikken), moet er niet op de tablet worden gezogen of gekauwd en moet deze niet in de mond worden gehouden, maar de tablet moet direct worden doorgeslikt met een flinke hoeveelheid water (minimaal 1 glas van 150 ml)

Voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

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

Paroxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAOI's).

In uitzonderlijke omstandigheden, kan linezolide (een antibiotica welke een reversibele niet selectieve MAO remmer is) in combinatie met paroxetine worden gegeven mits er faciliteiten zijn voor een nauwe observatie van symptomen van serotonine syndroom en monitoren 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 (bijvoorbeeld moclobemide, linezolide, methylthioniniumchloride (methyleenblauw; een preoperatieve visualiseringsagent 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 actieve bestanddelen 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 MAO-remmer. De dosering van paroxetine moet geleidelijk worden verhoogd tot een optimale respons bereikt is (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Paroxetine dient niet gebruikt te worden 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 en gedragsontwikkeling.

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

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

Andere psychiatrische condities waarvoor paroxetine wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suicide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suicide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud (zie ook rubriek 5.1).

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosis aanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Acatisie/ psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van paroxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door een innerlijk gevoel van rusteloosheid en psychomotorische agitatie zoals niet kunnen stilzitten of stilstaan, gewoonlijk vergezeld van een subjectieve onrust. Hierop is de meeste kans in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Serotoninesyndroom/neuroleptisch maligne syndroom

In zeldzame gevallen kan de ontwikkeling van serotoninesyndroom of neuroleptisch maligne syndroomachtige voorvallen optreden in verband met behandeling met paroxetine, met name indien gegeven in combinatie met andere serotonergica en/of neuroleptica. Omdat deze syndromen kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende condities moet de behandeling met paroxetine worden gestaakt indien dergelijke voorvallen (gekenmerkt door clusters van symptomen als hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale functies, veranderingen van de geestestoestand waaronder verwarring, geïrriteerdheid, extreme agitatie die leidt tot delirium en coma) optreden en moet ondersteunende symptoombehandeling geïnitieerd worden. Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met serotonine-precursors (zoals L-tryptofaan, oxitriptan, opioïd zoals buprenorfine) vanwege het risico op serotonerg syndroom (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Manie

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

Seksuele disfunctie

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

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 SSRI de glykemische controle veranderen. De dosering insuline en/of orale hypoglycemische middelen moet misschien worden aangepast. Aanvullend zijn er studies die suggereren dat verhoging van de bloedsuikerspiegel kan voorkomen bij gelijktijdige toediening van paroxetine en pravastatin (zie rubriek 4.5).

Epilepsie

Net als met andere antidepressiva, dient paroxetine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met epilepsie.

Insulten

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

ECT

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

Glaucoom

Net als voor andere SSRI's geldt, veroorzaakt paroxetine soms mydriasis 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 cutane bloedingsafwijkingen zoals ecchymose en purpura met SSRI's. Andere hemorragische manifestaties zoals gastro-intestinale en gynaecologische bloeding zijn gemeld. Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico lopen op bloedingen die niet gerelateerd zijn aan de menstruatie.

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 (bijvoorbeeld atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2 remmers) en bij patiënten met een geschiedenis van bloedingsaandoeningen of condities die leiden tot een predispositie voor bloedingen (zie rubriek 4.8).

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

Interactie met tamoxifen

Paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, kan verlaagde endoxifenconcentraties (een van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen) veroorzaken. Vandaar dat paroxetine, indien mogelijk, vermeden moet worden tijdens een behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Ontwenningssverschijnselen gezien bij het staken van behandeling met paroxetine.

Ontwenningssymptomen als de behandeling wordt gestaakt komen vaak voor, met name als het staken plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8). Bij klinisch onderzoek traden bijwerkingen op bij het staken van de behandeling bij 30% van de patiënten behandeld met paroxetine vergeleken met 20% van de patiënten behandeld met placebo. Het optreden van ontwenningssymptomen is niet hetzelfde als het verslavend zijn van het geneesmiddel of het veroorzaken van afhankelijkheid. Het risico op ontwenningssymptomen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren zoals de duur en dosering van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. Duizeligheid, sensorische verstoringen (waaronder paresthesie en elektrische schok sensaties en tinnitus), slaapstoornissen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwarring, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid en visuele stoornissen zijn gemeld. In het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze hevig van intensiteit zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die onopzettelijk een dosis gemist hebben. In het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze meestal binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om paroxetine geleidelijk af te bouwen bij het staken van de behandeling over een periode van een aantal weken of maanden, naar de behoeften van de patiënt (zie “Ontwenningssymptomen gezien bij het staken van de behandeling met paroxetine”, rubriek 4.2).

Dit product bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat neerkomt op zo goed als natriumvrij.

4.5 Interacties met anderen 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 deze geneesmiddelen (L-tryptofaan, triptanen, opioïden (zoals buprenorfine, tramadol en pethidine), linezolid, methylthioniniumchloride (methyleenblauw), SSRI's, lithiumen Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) – preparaten) gecombineerd worden met paroxetine. Voorzichtigheid wordt ook geadviseerd bij fentanyl gebruik in algemene anaesthesie of in de behandeling van chronische pijn. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en MAO-remmers is gecontra-indiceerd in verband met het risico van een serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3.)

Pimozide

Verhoogde bloedspiegels van gemiddeld 2,5 keer pimozide zijn voorgekomen tijdens een studie waarbij een enkele lage dosis pimozide (2 mg) werd toegediend samen met 60 mg paroxetine. Dit kan worden verklaard door de bekende CYP2D6 remmende eigenschappen van paroxetine. Vanwege de smalle therapeutische index van pimozide en de bekende mogelijkheid van pimozide om het QT-interval te verlengen, is het gelijktijdig gebruik van pimozide en paroxetine gecontra-indiceerd (zie Sectie 4.3)

Enzymen die geneesmiddelen metaboliseren

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

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

Aanpassing van de begindosering wordt niet noodzakelijk geacht als het geneesmiddel gelijktijdig zal worden toegediend met bekende inductoren van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren (bijvoorbeeld carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne) of met fosamprenavir/ritonavir. Elke paroxetine doseringsaanpassing moet (of na de start met of het beëindigen van de toediening van een enzym inductor) geschieden op geleide van het klinisch effect (verdraagbaarheid en werkzaamheid).

Neuromusculaire blokkers

SSRI's kunnen de plasmacholinesterase-activiteit reduceren; dit kan resulteren in een verlenging van de neuromusculair blokkerende werking van mivacurium en suxamethonium.

Fosamprenavir/ritonavir: Gelijktijdige toediening van fosamprenavir/ritonavir 700/1000 mg tweemaal daags met paroxetine 20 mg in gezonde vrijwilligers gedurende 10 dagen verlaagde de plasmaspiegels van paroxetine significant met ongeveer 55%. De plasmaspiegels van fosamprenavir/ritonavir gedurende de gelijktijdige toediening van paroxetine waren gelijk aan referentiewaarden bij andere studies, indicierend dat paroxetine geen significante invloed heeft op metabolisme van fosamprenavir/ritonavir. Er is geen data beschikbaar over de effecten van gelijktijdige toediening van paroxetine en fosamprenavir/ritonavir over een langere termijn 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 (bijvoorbeeld perfenazine en thioridazine, zie rubriek 4.3), risperidon, atomoxetine, bepaalde Type 1c antiarrhythmica (bijvoorbeeld 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 zijn farmacokinetische interacties tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen gemeld waarbij een afname van 65-75% in plasmaspiegels van een of meer actieve vormen van tamoxifen zoals endoxifen werd waargenomen. Er is afgenomen werkzaamheid van tamoxifen gemeld bij gelijktijdig gebruik van sommige SSRI-antidepressiva in een aantal studies. Aangezien een afgenomen effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten dient gelijktijdige toediening met sterke CYP2D6-remmers (waaronder paroxetine), indien mogelijk, te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Net als geldt bij ander 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 anticoagulansactiviteit en risico op bloeding. Daarom moet paroxetine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met orale anticoagulantia (zie 4.4).

NSAID's en acetylsalicylzuur, en andere antitrombocyten stoffen

Een farmacodynamisch 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 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). 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 (bijvoorbeeld atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2 remmers) en bij patiënten met een geschiedenis van bloedingsaandoeningen of condities die leiden tot een predispositie voor bloedingen.

Pravastatin

In onderzoeken is een interactie gezien tussen paroxetine en pravastatin, die suggereert dat gelijktijdige toediening van paroxetine en pravastatin kan leiden tot een toenamen in bloedglucosewaarden. Patiënten met diabetes mellitus die beide geneesmiddelen gebruiken, hebben mogelijk een dosisaanpassing nodig van hun orale antidiabetica en/of insuline (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Sommige epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico van congenitale aangeboren afwijkingen, in het bijzonder cardiovasculaire (bijvoorbeeld ventrikel- en atriumseptumdefecten) geassocieerd met het gebruik van paroxetine tijdens het eerste trimester. 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 behandelend arts dient de afweging te maken alternatieve behandelingen te gebruiken bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden. Abrupt staken van de behandeling tijdens de zwangerschap moet worden vermeden (zie “Ontwenningssymptomen gezien bij staken behandeling met paroxetine”, rubriek 4.2).

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 neonaat 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, schrikachtig, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en slaapproblemen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van de serotonerge effecten of ontwenningssymptomen. In de meeste gevallen beginnen de complicatie onmiddellijk of kort (<24 uur) na de bevalling.

Dieronderzoek liet reproductietoxiciteit zien, maar geen directe schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat paroxetine van invloed kan zijn op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3). *In vitro*-gegevens met materiaal afkomstig van de mens kunnen duiden op enig effect op de kwaliteit van het sperma. Echter uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's (waaronder paroxetine) het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is. Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

Uit klinische studies is gebleken dat er geen verband bestaat tussen behandeling met paroxetine en een vermindering van de cognitieve of de psychomotorische functies. Toch dienen patiënten, zoals bij iedere behandeling met psychofarmaca, gewezen te worden op het gevaar van een verminderde rijvaardigheid of een verminderd vermogen om machines te bedienen.

Hoewel paroxetine de dempende werking van alcohol op psychische en motorische vaardigheden niet versterkt, wordt gelijktijdig gebruik van paroxetine en alcohol afgeraden.

4.8 Bijwerkingen

Een aantal van de hieronder vermelde bijwerkingen kan in intensiteit en frequentie afnemen bij voortzetting van de behandeling en leidt in het algemeen niet tot het staken van de therapie. De bijwerkingen worden hieronder vermeld naar systeem orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd als:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$)

Zeer zelden ($< 1/10,000$).

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: abnormale bloeding, met name van de huid en de slijmvliezen (inclusief ecchymose en gynaecologische bloedingen), leukopenie.

Zeer zelden: trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: ernstige en potentieel fatale allergische reacties (waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem).

Endocriene aandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verhoging cholesterolspiegels, verminderde eetlust.

Soms: Gewijzigde glycemische controle is gerapporteerd bij patiënten met diabetes (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 (inclusief nachtmerries).

Soms: verwarring, hallucinaties.

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

Onbekende frequentie: suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag*, agressie**, tandenknarsen.

* Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met paroxetine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

** In post-marketingstudies werden gevallen van agressie geobserveerd.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, verminderde concentratie.

Soms: extrapiramidale aandoeningen

Zelden: convulsies, 'Restless legs syndroom'.

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

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

Oogaandoening

Vaak: troebel zicht

Zelden: mydriasis (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Zeer zelden: acuut glaucoom.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Frequentie onbekend: tinnitus.

Hartaandoeningen

Soms: sinustachycardie.

Zelden: bradycardie.

Bloedvataandoeningen

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

Voorbijgaande stijgingen of dalingen van de bloeddruk zijn gemeld na behandeling met paroxetine, meestal bij patiënten met reeds bestaande hypertensie of angst.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: gapen

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: constipatie, diarree, overgeven, droge mond.

Zeer zelden: gastro-intestinale bloeding.

Niet bekend: microscopische colitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden: verhoging van leverenzymen.

Zeer zelden: leveraandoeningen (zoals hepatitis, soms geassocieerd met geelzucht en/ of leverfalen).

Verhoging van leverenzymwaarden is gemeld.

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: transpiratie.

Soms: huiduitslag, pruritus

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

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie, urine-incontinentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: seksuele dysfunctie.

Zelden: hyperprolactinemie/galactorroe, menstruele aandoeningen (inclusief menorrhagie, metrorragie amenorroe en vertraagde of onregelmatige menstruatie).

Zeer zelden: priapisme

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: artralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, toename van het lichaamsgewicht

Zeer zelden: perifeer oedeem.

Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRIs en TCAs krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

Ontwenningsverschijnselen gezien bij staken van de behandeling met paroxetine

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

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

Staken van paroxetine (met name indien plotseling) leidt in het algemeen tot ontwenningsverschijnselen. Duizeligheid, sensorische aandoeningen (waaronder paresthesie, elektrische schok sensaties en tinnitus), slaapaandoeningen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwarring, transpiratie,

hoofdpijn, diarree, palpaties, 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 werden waargenomen:

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 jonge kinderen onder de 12 jaar.

Bijkomende voorvallen die gezien werden zijn: verminderde eetlust, tremor, transpiratie, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilen en stemmingswisselingen), bloedinggerelateerde bijwerkingen, grotendeels van de huid en slijmvliesmembranen.

Voorvallen gezien na het staken/geleidelijke dosisvermindering van paroxetine zijn: emotionele labiliteit (waaronder huilen, stemmingswisselingen, zelfverwonding, suïcidale gedachten en poging tot suïcide), nervositeit, duizeligheid, misselijkheid en buikpijn (zie rubriek 4.4). Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over pediatrische klinische onderzoeken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Uit de beschikbare informatie over overdosering met paroxetine is een brede veiligheidsmarge gebleken. De ervaring met overdosering 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 zijn af en toe gemeld, zeer zelden met fatale afloop, maar in het algemeen wanneer paroxetine samen met andere psychotrope geneesmiddelen was ingenomen, met of zonder alcohol.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Behandeling bestaat uit de gebruikelijke algemene maatregelen bij overdosering met antidepressiva. Toedienen van 20 - 30 gram actieve kool kan worden overwogen indien

binnen een paar uur na innemen van de overdosis van paroxetine. Ondersteunende maatregelen met frequente bewaking van de vitale functies en zorgvuldige observatie is geïndiceerd. Patiënt behandeling zoals klinisch geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: 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 me deze selectieve werking hebben *in vitro* studies laten zien dat paroxetine in tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva, een lage affiniteit heeft voor alfa₁, alfa₂, en beta-adrenoreceptoren, dopamine(D₂), 5-HT₁-achtige, 5-HT₂ en histamine (H₁) receptoren. Dit gebrek aan interactie met postsynaptische receptoren *in vitro*, is bevestigd in *in vivo* studies die de afwezigheid van CZS dempende en hypotensieve eigenschappen laten zien.

Farmacodynamische effecten

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

Gedrags- en EEG-onderzoek laat zien dat paroxetine zwak activeert bij doseringen die in het algemeen liggen boven wat vereist is voor de remming van de 5-HT opname. De activerende eigenschappen zijn niet “amfetamine-achtig” van aard.

Dieronderzoek geeft aan dat paroxetine goed verdragen wordt door het cardiovasculair systeem.

Paroxetine geeft na toediening aan gezonde proefpersonen geen klinisch significante veranderingen van de bloeddruk, de hartslag en het ECG.

Uit onderzoek blijkt dat, in tegenstelling tot antidepressiva die de opname van noradrenaline remmen, paroxetine een veel lagere neiging heeft tot het remmen van de antihypertensieve effecten van guanethidine.

Bij de behandeling van depressieve aandoeningen vertoont paroxetine vergelijkbare werkzaamheid met standaard antidepressiva.

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

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

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) vielen terug tegen 28 % van de patiënten op placebo.

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

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

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

Bijwerkingen uit klinische studies bij kinderen

Bij kortdurend klinisch onderzoek (10 tot 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 een placebo: verhoogd aan suïcide gerelateerd gedrag (waaronder suïcidepogingen en suïcidale gedachten), zelf verwondend 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 jonge kinderen onder de 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 stemmingswisselingen).

In onderzoeken waarin gebruik werd gemaakt van geleidelijke dosisvermindering, waren 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 de gemelde symptomen: emotionele labiliteit (waaronder huilen, stemmingswisselingen, zelfverwonding, suïcidale gedachten en poging tot suïcide), nervositeit, duizeligheid, misselijkheid en buikpijn (zie rubriek 4.4).

In vijf parallelle groep studies met een tijdsduur van acht weken tot acht maanden behandeling, werden bloeding gerelateerde bijwerkingen waargenomen, grotendeels van de huid en slijmvlies-membranen, bij met paroxetine behandelde patiënten met een frequentie van 1,74 % vergeleken met 0,74% bij patiënten behandeld met een placebo.

5.2 Farmacokinetische gegevens

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 de hoeveelheid 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 disproporionele 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 aan de therapeutische effecten van paroxetine. Het metabolisme compromitteert de selectieve werking van paroxetine op de neuronale 5-HT opname niet.

Eliminatie

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

De moleculensecrectie kent twee fasen en is in eerste instantie het resultaat van het first-pass metabolisme en wordt vervolgens geregeld door systemische eliminatie van paroxetine. De eliminatie halfwaardetijd is variabel maar is in het algemeen 1 dag.

Speciale patiënten populaties

Ouderen en patiënten met nier-/leverfunctiestoornissen

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

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

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

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

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

Reproductietoxiciteitsonderzoeken bij de rat hebben aangetoond dat paroxetine van invloed is op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren door het verlagen van de fertiliteitsindex en het aantal zwangerschappen. Bij ratten werden een stijging van de mortaliteit van pups en vertraagde ossificatie (botvorming) gezien. De laatstgenoemde effecten waren waarschijnlijk gerelateerd aan toxiciteit bij de moeder en worden niet gezien als direct effect op de foetus/neonaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microcrystallijne cellulose (E 460)
Calciumwaterstoffosfaat dihydraat (E 341)
Croscarmellose natrium (E 468)
Colloidaal siliciumdioxide (E 551)
Magnesiumstearaat (E 470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden in tablettencontainer.
3 jaar in blisterverpakking.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Al-blisterverpakking; verpakkingen met een inhoud van 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 120, 180 of 500 tabletten zijn verkrijgbaar.
PP tablettencontainer met PE dop: verpakking met een inhoud van 100 tabletten
Paroxetine Prolepha 10 mg zijn verkrijgbaar.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Verwerkingsinstructies

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Prolepha Research B.V.
Molenzicht 7
4881 BW Zundert

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Paroxetine Prolepha 10 mg, tabletten RVG 100085
Paroxetine Prolepha 20 mg, tabletten RVG 100088
Paroxetine Prolepha 40 mg, tabletten RVG 100091

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 8 april 2009
Datum van laatste verlenging: 8 april 2014

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 25 februari 2008
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 13 december 2023