

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paroxetine Jubilant 10 mg filmomhulde tabletten  
Paroxetine Jubilant 20 mg filmomhulde tabletten  
Paroxetine Jubilant 30 mg filmomhulde tabletten  
Paroxetine Jubilant 40 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg/20 mg/30 mg/40 mg paroxetine (als paroxetine hydrochloride hemihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

### Paroxetine Jubilant 10 mg filmomhulde tabletten

Witte, gemodificeerde capsulevormige, filmomhulde tabletten, ongeveer 8,90 mm lang en 4,90 mm breed, aan één zijde voorzien van een breukstreep en aan de andere zijde gegraveerd met '457'.

### Paroxetine Jubilant 20 mg filmomhulde tabletten

Witte, gemodificeerde capsulevormige, filmomhulde tabletten, ongeveer 11,55 mm lang en 6,35 mm breed, aan één zijde voorzien van een breukstreep en aan de andere zijde gegraveerd met '458'.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### Paroxetine Jubilant 30 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, gemodificeerde capsulevormige, filmomhulde tabletten, ongeveer 12,70 mm lang en 7,00 mm breed, aan één zijde voorzien van een breukstreep en aan de andere zijde gegraveerd met '459'.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### Paroxetine Jubilant 40 mg filmomhulde tabletten

Witte, gemodificeerde capsulevormige, filmomhulde tabletten, ongeveer 14,00 mm lang en 7,75 mm breed, aan één zijde voorzien van een breukstreep en aan de andere zijde gegraveerd met '460'.

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

De behandeling van

- ernstige depressieve episoden
- obsessief-compulsieve stoornis
- paniekstoornis met of zonder agorafobie

- sociale angststoornis/sociale fobie
- gegeneraliseerde angststoornis
- posttraumatische stressstoornis

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### **Ernstige depressieve episoden**

De aanbevolen dosering bedraagt 20 mg per dag. In het algemeen treedt verbetering bij patiënten na één week op, maar deze kan ook pas vanaf de tweede week van de behandeling duidelijk worden.

Zoals bij alle antidepressiva moet de dosering binnen 3 tot 4 weken na de start van de behandeling worden beoordeeld en zo nodig worden aangepast, en daarna als dit volgens de arts klinisch aangewezen is. Bij sommige patiënten die onvoldoende reageren op 20 mg, kan de dosis geleidelijk in stappen van 10 mg worden verhoogd tot maximaal 50 mg per dag, op geleide van de respons van de patiënt.

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

#### **Obsessief-compulsieve stoornis (OCS)**

De aanbevolen dosering bedraagt 40 mg per dag. Patiënten moeten beginnen met 20 mg/dag, waarna de dosis geleidelijk in stappen van 10 mg kan worden verhoogd tot de aanbevolen dosering. Indien na een aantal weken bij de aanbevolen dosering onvoldoende respons optreedt, kunnen sommige patiënten baat hebben bij een geleidelijke verhoging van de dosering tot maximaal 60 mg/dag.

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

#### **Paniekstoornis**

De aanbevolen dosering bedraagt 40 mg per dag. Patiënten moeten beginnen met 10 mg/dag, waarna de dosis geleidelijk in stappen van 10 mg kan worden verhoogd op geleide van de respons van de patiënt.

Een lage startdosering wordt aanbevolen om de mogelijke verergering van de panieksymptomen, die over het algemeen vroeg in de behandeling van deze stoornis optreedt, zo veel mogelijk te beperken. Indien na een aantal weken bij de aanbevolen dosering onvoldoende respons optreedt, kunnen sommige patiënten baat hebben bij een geleidelijke verhoging van de dosering tot maximaal 60 mg/dag.

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

#### **Sociale angststoornis/sociale fobie**

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

### **Gegeneraliseerde angststoornis**

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

### **Posttraumatische stressstoornis**

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

### **Algemene informatie**

#### **Ontwenningverschijnselen gezien bij stoppen met paroxetine**

Abrupt stoppen moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en 4.8). Bij het afbouwschema dat in klinisch onderzoek werd toegepast, werd de dagelijkse dosis met tussenpozen van een week telkens met 10 mg verlaagd. Als na verlagen van de dosis of stopzetten van de behandeling ondraaglijke symptomen optreden, kan overwogen worden terug te gaan naar de voorgaande voorgeschreven dosis. Vervolgens kan de arts doorgaan de dosis te verlagen, maar dan geleidelijker.

### **Speciale populaties:**

- **Ouderen**

Bij oudere proefpersonen doen zich verhoogde plasmaconcentraties van paroxetine voor, maar het bereik ervan vertoont overlap met het bereik dat is waargenomen bij jongere proefpersonen. Behandeling dient te worden ingesteld bij de startdosering voor volwassenen. Verhoging van de dosis kan bij sommige patiënten nuttig zijn, echter tot maximaal 40 mg per dag.

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

Paroxetine dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van kinderen en adolescenten, aangezien uit gecontroleerd klinisch onderzoek is gebleken dat paroxetine verband houdt met een verhoogd risico op suïcidaal gedrag en vijandigheid. Bovendien is bij deze klinische onderzoeken de werkzaamheid onvoldoende aangetoond (zie rubriek 4.4 en 4.8).

- **Kinderen jonger dan 7 jaar**

Het gebruik van paroxetine is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 7 jaar. Paroxetine dient niet te worden gebruikt zolang de veiligheid en werkzaamheid bij deze leeftijdsgroep niet zijn vastgesteld.

- **Nier-/leverfunctiestoornissen**

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) of patiënten met een leverfunctiestoornis doen zich verhoogde plasmaconcentraties van paroxetine voor. Om die reden dient bij dergelijke patiënten de dosering beperkt te blijven tot de onderkant van het doseringsbereik.

### Wijze van toediening

Aanbevolen wordt om paroxetine eenmaal daags 's morgens met wat voedsel in te nemen.

De tablet moet worden doorgeslikt in plaats van stukgekauwd te worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Paroxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers). In uitzonderlijke situaties kan linezolid (een antibioticum dat tevens een reversibele, niet-selectieve MAO-remmer is) worden toegediend in combinatie met paroxetine, mits er voorzieningen zijn om nauwlettend te controleren op symptomen van serotoninesyndroom en om de bloeddruk te controleren (zie rubriek 4.5).

De behandeling met paroxetine kan worden gestart:

- twee weken na stopzetting van een irreversibele MAO-remmer, of
- ten minste 24 uur na stopzetting van een reversibele MAO-remmer (bijv. moclobemide, linezolid, methylthioninechloride (methyleenblauw; een preoperatief middel gebruikt voor beeldvorming, dat tevens een reversibele, niet-selectieve MAO-remmer is)).

Er dient ten minste één week te verstrijken tussen stopzetten van paroxetine en starten van een behandeling met een MAO-remmer.

Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met thioridazine, want paroxetine kan, net als andere geneesmiddelen die het leverenzym CYP450 2D6 remmen, de plasmaconcentraties van thioridazine doen stijgen (zie rubriek 4.5). Toediening van thioridazine alleen kan leiden tot verlenging van het QTc-interval met daarmee gepaard gaande ernstige ventriculaire aritmie, zoals torsade de pointes, en acute hartdood.

Paroxetine mag niet worden gebruikt 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 de behandeling met een irreversibele MAO-remmer of 24 uur na beëindiging van de behandeling met een reversibele MAO-remmer.

De dosering van paroxetine moet geleidelijk worden verhoogd totdat een optimale respons is bereikt (zie rubriek 4.3 en 4.5).

### **Pediatrische patiënten**

Paroxetine mag niet worden gebruikt voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

In klinische onderzoeken werden suïcidaal gedrag (suïcidepogingen en suïcidale gedachten) 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 echter, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale

symptomen. Daarnaast ontbreken gegevens omtrent de veiligheid op lange termijn bij kinderen en adolescenten ten aanzien van groei, maturatie, cognitieve ontwikkeling en gedragsontwikkeling.

### **Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening**

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

Andere psychische aandoeningen waarvoor paroxetine wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met ernstige depressieve episoden. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve episoden moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychische stoornissen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideatie vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op suïcidale gedachten of suïcidepogingen. Daarom moeten zij tijdens de behandeling nauwlettend gevolgd worden. Uit een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen bleek een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij gebruik van antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar (zie ook rubriek 5.1).

Patiënten, in het bijzonder hoogerisicopatiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. 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 van de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

### **Acathisie/psychomotorische onrust**

Het gebruik van paroxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, een toestand gekenmerkt door een innerlijk gevoel van onrust en psychomotorische agitatie, zoals het onvermogen om stil te zitten of te staan, en doorgaans gepaard gaand met een subjectief beangstigende rusteloosheid. Het risico hierop is het grootst in de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan ophogen van de dosis nadelig zijn.

### **Serotoninesyndroom/neuroleptisch maligne syndroom**

In zeldzame gevallen kunnen zich serotoninesyndroom of op neuroleptisch maligne syndroom lijkende voorvallen ontwikkelen in verband met behandeling met paroxetine, in het bijzonder wanneer toegediend in combinatie met andere serotonerge

en/of antipsychotische geneesmiddelen. Aangezien deze syndromen kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende situaties, moet de behandeling met paroxetine worden gestaakt als dergelijke voorvallen optreden (gekenmerkt door clusters van symptomen als hyperthermie, rigiditeit, myoklonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale functies, veranderingen van de geestestoestand waaronder verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie overgaand in delirium en coma) en ondersteunende symptomatische behandeling worden ingesteld. Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met serotonineprecursoren (zoals L-tryptofaan, oxitriptan) vanwege het risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3 en 4.5).

### **Manie**

Zoals bij alle antidepressiva moet paroxetine met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie. Het gebruik van paroxetine moet worden gestaakt bij patiënten die in een manische fase komen.

### **Nier-/leverfunctiestoornissen**

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

### **Diabetes**

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de glykemische controle veranderen. Het kan nodig zijn de dosering van insuline en/of orale hypoglykemische middelen aan te passen. Daarnaast zijn er onderzoeken gedaan waarvan de uitkomsten erop wijzen dat bij gelijktijdige toediening van paroxetine en pravastatine stijging van de bloedglucoseconcentratie kan optreden (zie rubriek 4.5).

### **Epilepsie**

Zoals bij andere antidepressiva moet paroxetine met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met epilepsie.

### **Convulsies**

Over het geheel genomen is de incidentie van convulsies lager dan 0,1% bij patiënten behandeld met paroxetine. Het gebruik van het geneesmiddel moet worden gestaakt bij patiënten bij wie convulsies optreden.

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

Er is weinig klinische ervaring met ECT bij patiënten onder behandeling met paroxetine.

### **Glaucoom**

Zoals andere SSRI's kan paroxetine mydriase veroorzaken en dient het middel met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom of patiënten met een voorgeschiedenis van glaucoom.

### **Hartaandoeningen**

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

### **Hyponatriëmie**

Er is zelden melding gemaakt van hyponatriëmie, en dan 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 reversibel wanneer het gebruik van paroxetine wordt stopgezet.

### **Bloedingen**

Er zijn met SSRI's meldingen gedaan van cutane bloedingsafwijkingen, zoals ecchymose en purpura. Ook zijn andere hemorragische manifestaties gemeld, zoals gastro-intestinale en gynaecologische bloedingen.

Bij oudere patiënten kan een verhoogd risico bestaan op bloedingen die niet gerelateerd zijn aan de menstruatie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gelijktijdig gebruiken met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die invloed hebben op de bloedplaatjesfunctie of andere geneesmiddelen die het risico op bloeding verhogen (bijv. atypische antipsychotica als clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2-remmers) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van een bloedingsstoornis of aandoening die predisponeert tot bloedingen (zie rubriek 4.8).

### **Interactie met tamoxifen**

Paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, kan leiden tot verlaagde concentraties van endoxifen, een van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen. Om die reden dient, indien mogelijk, het gebruik van paroxetine te worden vermeden tijdens een behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

### **Seksuele disfunctie**

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

### **Ontwenningsverschijnselen gezien bij stopzetting van de behandeling met paroxetine**

Ontwenningsverschijnselen bij staken van de behandeling komen vaak voor, vooral als dit abrupt gebeurt (zie rubriek 4.8). Bij klinisch onderzoek traden ongewenste voorvallen bij staken van de behandeling op bij 30% van de patiënten behandeld met paroxetine vergeleken met 20% van de patiënten behandeld met placebo. Het optreden van ontwenningsverschijnselen betekent niet dat het geneesmiddel verslavend is of afhankelijkheid veroorzaakt.

Het risico op ontwenningsverschijnselen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren, zoals de duur en de dosering van de behandeling en de snelheid van dosisverlaging. Er is melding gemaakt van duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie, elektrische-schoksensaties en tinnitus), slaapstoornissen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwardheid, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visusstoornissen. In het algemeen zijn deze verschijnselen licht tot matig-ernstig van aard, maar bij sommige patiënten kunnen deze ernstig zijn. Meestal treden de verschijnselen binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling op, maar

er zijn incidenteel ook meldingen gedaan van dergelijke verschijnselen bij patiënten die onbedoeld een dosis hebben overgeslagen.

In het algemeen zijn deze verschijnselen zelfbeperkend en verdwijnen ze doorgaans vanzelf binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige personen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om bij staken van de behandeling paroxetine geleidelijk af bouwen over een periode van een aantal weken of maanden, afhankelijk van de behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2).

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### **Serotonerge geneesmiddelen**

Zoals andere SSRI's kan gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen met 5-HT geassocieerde effecten in de hand werken (serotoninesyndroom: zie rubriek 4.4). Er is voorzichtigheid geboden en een nauwlettender klinische controle vereist als serotonerge geneesmiddelen (zoals L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolid, methylthioninechloride [methyleenblauw], SSRI's, lithium, pethidine en preparaten die sint-janskruid – *Hypericum perforatum* – bevatten) met paroxetine worden gecombineerd. Voorzichtigheid is ook geboden bij gebruik van fentanyl voor algehele anesthesie of voor de behandeling van chronische pijn. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en MAO-remmers is gecontra-indiceerd vanwege het risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

##### **Pimozide**

In een onderzoek met een enkelvoudige, lage dosis pimozide (2 mg), gelijktijdig toegediend met 60 mg paroxetine, zijn gemiddeld 2,5 keer verhoogde pimozidespiegels aangetoond. Dit kan worden verklaard door het bekende CYP2D6-remmende vermogen van paroxetine. Vanwege de smalle therapeutische index van pimozide en het bekende vermogen van pimozide om het QT-interval te verlengen, is gelijktijdig gebruik van pimozide en paroxetine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

##### **Geneesmiddelmetaboliserende enzymen**

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

Als paroxetine gelijktijdig moet worden toegediend met een bekende remmer van geneesmiddelmetaboliserende enzymen, moet worden overwogen paroxetinedoseringen aan de onderkant van het doseringsbereik te gebruiken.

Aanpassing van de startdosering wordt niet noodzakelijk geacht als het geneesmiddel gelijktijdig moet worden toegediend met bekende inductoren van geneesmiddelmetaboliserende enzymen (bijv. carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne) of met fosamprenavir/ritonavir. Elke aanpassing van de dosering van paroxetine (na starten met dan wel staken van een enzyminductor) moet geschieden op geleide van het klinische 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 700/100 mg tweemaal per dag met paroxetine 20 mg per dag gedurende 10 dagen bij gezonde vrijwilligers leidde tot een significante daling van de plasmaconcentraties van paroxetine met ongeveer 55%. De plasmaconcentraties van fosamprenavir/ritonavir bij gelijktijdige toediening met paroxetine waren vergelijkbaar met de referentiewaarden uit andere onderzoeken. Dit wijst erop dat paroxetine geen significant effect had op de metabolisering van fosamprenavir/ritonavir. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van langdurig gelijktijdig gebruik van paroxetine en fosamprenavir/ritonavir van meer dan 10 dagen.

**Procyclidine:** dagelijkse toediening van paroxetine leidt tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van procyclidine. Als anticholinerge effecten worden waargenomen, moet de dosis procyclidine worden verlaagd.

**Anti-epileptica:** carbamazepine, fenytoïne, natriumvalproaat. Gelijktijdige toediening lijkt geen effect te hebben op het farmacokinetische/-dynamische profiel bij epilepsiepatiënten.

#### **CYP2D6-remmend vermogen van paroxetine**

Zoals 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. Hiertoe behoren bepaalde tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine, nortriptyline en desipramine), fenothiazine-antipsychotica (bijv. perfenazine en thioridazine, zie rubriek 4.3), risperidon, atomoxetine, bepaalde klasse Ic-antiaritmica (bijv. propafenon en flecaïnide) en metoprolol. Het wordt niet aanbevolen paroxetine te gebruiken in combinatie met metoprolol bij hartfalen, vanwege de smalle therapeutische index van metoprolol voor deze indicatie.

Er is in de literatuur melding gemaakt van farmacokinetische interactie tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen, waarbij een daling van 65-75% van de plasmaconcentraties van een van de meer actieve vormen van tamoxifen, te weten endoxifen, is aangetoond. Er is in een aantal onderzoeken melding gemaakt van verminderde werkzaamheid van tamoxifen bij gelijktijdig gebruik met sommige SSRI's. Aangezien een verminderd effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, dient gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers (waaronder paroxetine) zo mogelijk te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

#### **Alcohol**

Zoals geldt voor andere psychotrope middelen moet patiënten worden geadviseerd het gebruik van alcohol tijdens de behandeling met paroxetine te vermijden.

#### **Orale anticoagulantia**

Er kan een farmacodynamische interactie tussen paroxetine en orale anticoagulantia optreden. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en orale anticoagulantia kan leiden tot een verhoogde activiteit van het antistollingsmiddel en een verhoogd risico op bloedingen. Daarom moet paroxetine met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten onder behandeling met orale anticoagulantia (zie rubriek 4.4).

### **NSAID's en acetylsalicylzuur, en overige bloedplaatjesremmers**

Er kan een farmacodynamische interactie tussen paroxetine en NSAID's/acetylsalicylzuur optreden.

Gelijktijdig gebruik van paroxetine en NSAID's/acetylsalicylzuur kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gelijktijdig gebruiken met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die invloed hebben op de bloedplaatjesfunctie of die het risico op bloeding verhogen (bijv. atypische antipsychotica als clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2-remmers) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van een bloedingsstoornis of aandoening die predisponeert tot bloedingen.

### **Pravastatine**

In onderzoeken is een interactie waargenomen tussen paroxetine en pravastatine, die erop wijst dat gelijktijdige toediening van paroxetine en pravastatine een stijging van de bloedglucoseconcentraties tot gevolg zou kunnen hebben. Bij patiënten met diabetes mellitus onder behandeling met zowel paroxetine als pravastatine kan aanpassing van de dosering van orale hypoglykemische middelen en/of insuline nodig zijn (zie rubriek 4.4).

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

### **Vruchtbaarheid**

Uit gegevens uit dieronderzoek is gebleken dat paroxetine invloed kan hebben op de kwaliteit van sperma (zie rubriek 5.3). Gegevens uit in-vitro-onderzoek met menselijk materiaal kan duiden op enig effect op de spermakwaliteit, maar uit casusverslagen bij mensen behandeld met sommige SSRI's (waaronder paroxetine) kwam naar voren dat een effect op de spermakwaliteit reversibel lijkt te zijn.

Tot nu toe is geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

### **Zwangerschap**

Sommige epidemiologische onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, in het bijzonder cardiovasculaire (bijv. ventrikel- en atriumseptumdefecten), in verband met het gebruik van paroxetine tijdens het eerste trimester. Het mechanisme is niet bekend. De gegevens wijzen erop dat het risico op de geboorte van een kind met een cardiovasculaire defect na blootstelling van de moeder aan paroxetine kleiner is dan 2/100, vergeleken met een verwacht aantal van dergelijke defecten in de algemene populatie van ongeveer 1/100.

Paroxetine mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dit strikt geïndiceerd is. De voorschrijvend arts zal de mogelijkheid van behandelalternatieven moeten afwegen bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden. Abrupt staken van de behandeling tijdens de zwangerschap dient te worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Neonaten moeten onder observatie worden gehouden als het gebruik van paroxetine door de moeder wordt voortgezet tot in de latere stadia van de zwangerschap, in het bijzonder tot in het derde trimester.

De volgende symptomen kunnen bij de pasgeborene optreden na gebruik van paroxetine door de moeder gedurende de latere stadia van de zwangerschap:

ademnood, cyanose, apneu, convulsies, temperatuurstabiliteit, slik- of zuigproblemen, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, fladderigheid, prikkelbaarheid, lethargie, aanhoudend huilen, slaperigheid en slaaproblemen. Deze symptomen zouden het gevolg kunnen zijn van serotonerge effecten of ontweningsverschijnselen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of kort (< 24 uur) na de bevalling.

Gegevens uit epidemiologisch onderzoek wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer vijf gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie doen zich 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, 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/SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubriek 4.4, 4.8).

### **Borstvoeding**

Er worden kleine hoeveelheden paroxetine in de moedermelk uitgescheiden. In gepubliceerde onderzoeken waren de serumconcentraties bij met moedermelk gevoede zuigelingen niet detecteerbaar (< 2 ng/ml) of zeer laag (< 4 ng/ml) en er werden geen verschijnselen van geneesmiddeleffecten bij deze zuigelingen waargenomen. Aangezien er geen effecten te verwachten zijn, kan borstvoeding worden overwogen.

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

Een aantal van de hieronder vermelde bijwerkingen kan in ernst en frequentie afnemen bij voortzetting van de behandeling en leidt in het algemeen niet tot het staken van de therapie. De bijwerkingen staan hieronder weergegeven op basis van de MedDRA-systeem/orgaanklassen en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), zeer zelden ( $<1/10.000$ ), inclusief incidentele meldingen.

### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Soms: abnormale bloedingen, voornamelijk van huid en slijmvliezen (inclusief ecchymose en gynaecologische bloedingen)

Zeer zelden: trombocytopenie

### **Immuunsysteemaandoeningen**

Zeer zelden: ernstige allergische reacties met mogelijk dodelijke afloop (waaronder **anafylactoïde reacties** en angio-oedeem)

### **Endocriene aandoeningen**

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

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Vaak: stijging van de cholesterolwaarden, verminderde eetlust

Soms: meldingen van een veranderde glykemische controle 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 inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

### **Psychische stoornissen**

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

Soms: verwardheid, hallucinaties

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

Niet bekend: suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag, agressie, bruxisme

Er zijn gevallen gemeld van suïcidale ideatie en suïcidale gedragingen tijdens de behandeling of kort na stopzetting van de behandeling met paroxetine (zie rubriek 4.4).

Bij postmarketingsurveillance zijn gevallen van agressie waargenomen.

Deze symptomen kunnen ook het gevolg zijn van de onderliggende aandoening.

### **Zenuwstelselaandoeningen**

Vaak: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, concentratiestoornissen

Soms: extrapiramidale stoornissen

Zelden: convulsies, restlesslegssyndroom (RLS)

Zeer zelden: serotoninesyndroom (met symptomen als o.a. agitatie, verwardheid, diaforese, hallucinaties, hyperreflexie, myoklonie, rillen, tachycardie en tremor)

Er is melding gemaakt van extrapiramidale stoornissen, waaronder orofaciale dystonie, soms bij patiënten met een onderliggende bewegingsstoornis of bij patiënten onder behandeling met antipsychotische medicatie.

### **Oogaandoeningen**

Vaak: wazig zien

Soms: mydriase (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden: acuut glaucoom

### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Niet bekend: tinnitus

### **Hartaandoeningen**

Soms: sinustachycardie

Zelden: bradycardie

### **Bloedvataandoeningen**

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

Er is melding gemaakt van voorbijgaande stijgingen of dalingen van de bloeddruk na behandeling met paroxetine, meestal bij patiënten met reeds bestaande hypertensie of angst.

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

Vaak: gapen

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: obstipatie, diarree, braken, droge mond

Zeer zelden: gastro-intestinale bloeding

Frequentie 'niet bekend': microscopische colitis

### **Lever- en galaandoeningen**

Zelden: verhoging van de leverenzymwaarden

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

Er is melding gemaakt van verhoging van de leverenzymwaarden. Zeer zelden zijn ook uit postmarketings surveillance meldingen ontvangen van hepatische voorvallen (zoals hepatitis, soms gepaard gaand met icterus en/of leverfalen).

Er moet overwogen worden de behandeling met paroxetine te staken als uit leverfunctieonderzoeken langdurige verhoging van de leverenzymwaarden naar voren komt.

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Vaak: transpiratie

Soms: huiduitslag, pruritus

Zeer zelden: ernstige huidreacties (waaronder erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse), urticaria, fotosensibiliteitsreacties

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Soms: urineretentie, urine-incontinentie

### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Zeer vaak: seksuele stoornissen

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

Zeer zelden: priapisme

Frequentie niet bekend: postpartumbloeding\*

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

### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Zelden: artralgie, myalgie

Uit epidemiologische onderzoeken, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, bleek een verhoogd risico op botfracturen bij patiënten onder behandeling met SSRI's en TCA's. Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan dit risico is niet bekend.

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak: asthenie, toename van het lichaamsgewicht

Zeer zelden: perifeer oedeem

### **Ontwenningverschijnselen gezien bij stopzetting van de behandeling met paroxetine**

Vaak: duizeligheid, sensorische stoornissen, slaapstoornissen, angst, hoofdpijn

Soms: agitatie, misselijkheid, tremor, verwardheid, transpiratie, emotionele instabiliteit, visusstoornissen, palpitations, diarree, prikkelbaarheid

Stopzetting van de behandeling met paroxetine (vooral indien dit abrupt gebeurt) leidt doorgaans tot ontwenningverschijnselen.

Er is melding gemaakt van duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie, elektrische-schoksensaties en tinnitus), slaapstoornissen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwardheid, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visusstoornissen.

In het algemeen zijn deze voorvallen licht tot matig-ernstig van aard en zelfbeperkend, maar bij sommige patiënten kunnen deze ernstig zijn en/of lang aanhouden. Daarom wordt aanbevolen om, wanneer behandeling met paroxetine niet langer noodzakelijk is, de dosering geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### **Ongewenste voorvallen in klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten**

De onderstaande bijwerkingen zijn waargenomen:

een toename van aan suïcide gerelateerde gedragingen (waaronder suïcidepogingen en suïcidale gedachten), zelfbeschadigende gedragingen en toegenomen vijandigheid. Suïcidale gedachten en suïcidepogingen werden vooral waargenomen in klinische onderzoeken bij adolescenten met ernstige depressieve episoden. Toegenomen vijandigheid trad vooral op bij kinderen met obsessief-compulsieve stoornis en dan met name bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Andere bijwerkingen die werden waargenomen zijn: verminderde eetlust, tremor, transpiratie, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilen en stemmingswisselingen), ongewenste bloedingsvoorvallen, hoofdzakelijk van de huid en slijmvliezen.

Voorvallen die werden waargenomen na staken/afbouwen van de behandeling met paroxetine zijn: emotionele labiliteit (waaronder huilen, stemmingswisselingen, zelfverwonding, suïcidale gedachten en suïcidepogingen), nervositeit, duizeligheid, misselijkheid en buikpijn (zie rubriek 4.4).

Zie rubriek 5.1 voor meer informatie over klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten.

### **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](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

### **Klachten en verschijnselen**

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

De ervaring met een overdosering paroxetine heeft geleerd dat, naast de symptomen genoemd in rubriek 4.8, er melding is gemaakt van koorts en onwillekeurige spiercontracties. In het algemeen herstelden patiënten zonder ernstige gevolgen, zelfs na inname van enkelvoudige doses tot 2000 mg. Er zijn incidenteel voorvallen als coma of ecg-afwijkingen gemeld, zeer zelden met een dodelijke afloop, maar dan doorgaans wanneer paroxetine samen met andere psychotrope geneesmiddelen, met of zonder alcohol, was ingenomen.

### **Behandeling**

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Behandeling bestaat uit de gebruikelijke algemene maatregelen bij overdosering met antidepressiva. Overwogen kan worden om zo mogelijk binnen enkele uren na overdosering 20-30 g actieve kool toe te dienen om de absorptie van paroxetine te verminderen. Ondersteunende zorg met frequente controle van de vitale functies en zorgvuldige bewaking is geïndiceerd. Behandeling van de patiënt dient te geschieden als klinisch geïndiceerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva – selectieve serotonineheropnameremmers, ATC-code: N06A B05

### **Werkingsmechanisme**

Paroxetine is een krachtige en selectieve remmer van de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine) en de antidepressieve werking en werkzaamheid bij de behandeling van obsessief-compulsieve stoornis, sociale angststoornis/sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis, posttraumatische stressstoornis en paniekstoornis hangen vermoedelijk samen met de specifieke remming van de 5HT-opname in de hersenneuronen.

Paroxetine is chemisch niet verwant aan de tricyclische, tetracyclische en andere beschikbare antidepressiva.

Paroxetine heeft een lage affiniteit voor cholinerge muscarinereceptoren en uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat paroxetine slechts zwakke anticholinerge eigenschappen bezit.

In overeenstemming met deze selectieve werking is uit in-vitro-onderzoeken gebleken dat paroxetine, in tegenstelling tot tricyclische antidepressiva, een lage affiniteit heeft voor alfa 1-, alfa 2- en bèta-adrenoceptoren, dopamine (D2)-, 5-HT1-achtige, 5-HT2- en histamine(H1)-receptoren. Dit gebrek aan interactie met postsynaptische receptoren in vitro is bevestigd in onderzoeken in vivo, waaruit is gebleken dat een dempende werking op het centrale zenuwstelsel en hypotensieve eigenschappen afwezig waren.

### **Farmacodynamische effecten**

Paroxetine remt de psychomotorische functie niet en versterkt evenmin de dempende effecten van ethanol.

Net als andere selectieve 5-HT-opnameremmers veroorzaakt paroxetine symptomen van excessieve 5-HT-receptorstimulatie indien toegediend aan dieren die daarvoor monoamineoxidase (MAO)-remmers of tryptofaan toegediend hadden kregen.

Gedrags- en EEG-onderzoeken wijzen erop dat paroxetine zwak activeert bij doses die in het algemeen liggen boven die nodig zijn voor remming van de 5-HT-opname. De activerende eigenschappen zijn niet 'amfetamineachtig' van aard.

Resultaten van dieronderzoek duiden erop dat paroxetine goed wordt verdragen door het cardiovasculaire systeem. Paroxetine veroorzaakt na toediening aan gezonde proefpersonen geen klinisch significante veranderingen van de bloeddruk, de hartfrequentie en in het ECG.

Uit onderzoeken blijkt dat, in tegenstelling tot antidepressiva die de opname van noradrenaline remmen, paroxetine een veel lagere affiniteit heeft om de antihypertensieve effecten van guanethidine te remmen.

Bij de behandeling van depressieve stoornissen vertoont paroxetine een 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.

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

### **Analyse van suïcidaliteit bij volwassenen**

Een paroxetinespecifieke analyse van placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassenen met een psychische stoornis toonde een hogere frequentie van suïcidaal gedrag aan bij jongvolwassenen (in de leeftijd van 18-24 jaar) onder behandeling 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 episoden (alle leeftijden) was er een toename van de frequentie van suïcidaal gedrag bij patiënten onder behandeling met paroxetine vergeleken met placebo (0,32% versus 0,05%). Al deze voorvallen betroffen suïcidepogingen. Het merendeel van deze pogingen bij paroxetine (8 van de 11) deed zich echter voor bij de volwassenen van jongere leeftijd (zie ook rubriek 4.4).

### **Dosis-responsrelatie**

In de onderzoeken met een vaste dosis was sprake van een vlakke dosis-responscurve, hetgeen er niet op wijst dat het gebruik van hogere dan de aanbevolen doses voordeel met betrekking tot de werkzaamheid zou opleveren. Er zijn echter enkele klinische gegevens die erop duiden dat sommige patiënten baat zouden kunnen hebben bij optitratie van de dosis.



### **Werkzaamheid op lange termijn**

De werkzaamheid op lange termijn van paroxetine bij depressie is aangetoond in een 52 weken durend onderhoudsonderzoek met terugvalpreventie-opzet: 12% van de patiënten onder behandeling met paroxetine (20-40 mg per dag) maakte een terugval door, tegen 28% van de patiënten op placebo.

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

De werkzaamheid op lange termijn van paroxetine bij de behandeling van paniekstoornis is aangetoond in een 24 weken durend onderhoudsonderzoek met terugvalpreventie-opzet: 5% van de patiënten onder behandeling met paroxetine (10-40 mg per dag) maakte een terugval door, tegen 30% van de patiënten op placebo. Dit werd onderbouwd in een 36 weken durend onderhoudsonderzoek.

De werkzaamheid op lange termijn van paroxetine bij de behandeling van sociale angststoornis en gegeneraliseerde angststoornis en posttraumatische stressstoornis is onvoldoende aangetoond.

### **Ongewenste voorvallen in klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten**

Bij kortlopende klinische onderzoeken (maximaal 10-12 weken) bij kinderen en adolescenten werden de volgende bijwerkingen waargenomen bij patiënten behandeld met paroxetine met een frequentie van minimaal 2% van de patiënten en traden deze minimaal tweemaal zo vaak op als bij patiënten behandeld met placebo: een toename van aan suïcide gerelateerde gedragingen (waaronder suïcidepogingen en suïcidale gedachten), zelfbeschadigende gedragingen en toegenomen vijandigheid. Suïcidale gedachten en suïcidepogingen werden vooral waargenomen in klinische onderzoeken bij adolescenten met ernstige depressieve episoden. Toegenomen vijandigheid trad vooral op bij kinderen met obsessief-compulsieve stoornis en dan vooral bij kinderen jonger dan 12 jaar. Bijkomende voorvallen die vaker werden waargenomen in de paroxetinegroep in vergelijking tot de placebogroep waren: verminderde eetlust, tremor, transpiratie, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilen en stemmingswisselingen).

In onderzoeken waarin werd gebruikgemaakt van geleidelijke dosisvermindering, waren de symptomen die werden gemeld gedurende afbouwfase of na staken van de behandeling met paroxetine met een frequentie van minimaal 2% van de patiënten en minimaal tweemaal zo vaak als bij patiënten behandeld met placebo: emotionele labiliteit (waaronder huilen, stemmingswisselingen, zelfverwonding, suïcidale gedachten en suïcidepogingen), nervositeit, duizeligheid, misselijkheid en buikpijn (zie rubriek 4.4).

Bij vijf onderzoeken met parallele groepen met een behandelduur van acht weken tot acht maanden werden ongewenste bloedingsvoorvallen, hoofdzakelijk van de huid en slijmvliezen, waargenomen bij met paroxetine behandelde patiënten met een frequentie van 1,74%, vergeleken met 0,74% bij met placebo behandelde patiënten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Paroxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en ondergaat first-passmetabolisme. Door dit first-passmetabolisme is de hoeveelheid paroxetine die beschikbaar is voor de systemische circulatie lager dan die wordt geabsorbeerd in het maag-darmkanaal. Er treden gedeeltelijke verzadiging van het first-passeffect en verminderde plasmaklaring op naarmate de lichaamsbelasting toeneemt met hogere enkelvoudige doses of meervoudige doses. Dit leidt tot disproportionele toename van de plasmaconcentraties van paroxetine. Daardoor zijn de farmacokinetische parameters niet constant, wat leidt tot non-lineaire kinetiek. De non-lineariteit is doorgaans echter klein en blijft beperkt tot de proefpersonen die bij lage doses lage plasmaspiegels hebben.

Systemische steady-statewaarden worden 7 tot 14 dagen na het begin van de behandeling bereikt met formuleringen voor directe of gereguleerde afgifte en de farmacokinetische eigenschappen lijken niet te veranderen bij langdurige behandeling.

### Distributie

Paroxetine wordt extensief gedistribueerd naar de weefsels en farmacokinetische berekeningen geven aan dat slechts 1% van de paroxetine in het lichaam zich in het plasma bevindt.

Bij therapeutische concentraties is ongeveer 95% van de aanwezige paroxetine eiwitgebonden.

Er is geen correlatie gevonden tussen de plasmaconcentraties van paroxetine en het klinische effect (ongewenste voorvallen en werkzaamheid).

### Biotransformatie

De hoofdmoleculen van paroxetine zijn polaire en geconjugeerde producten van oxidatie en methylering die direct geklaard worden. Gezien de relatief lage farmacologische activiteit ervan is het zeer onwaarschijnlijk dat deze bijdragen aan de therapeutische effecten van paroxetine.

Het metabolisme heeft geen nadelige invloed op de selectieve werking van paroxetine op de neuronale 5-HT-opname.

### Eliminatie

De uitscheiding van onveranderd paroxetine in de urine is over het algemeen minder dan 2% van de dosis, terwijl die van de metabolieten ongeveer 64% bedraagt.

Ongeveer 36% van de dosis wordt in de feces uitgescheiden, vermoedelijk via de gal, waarvan onveranderd paroxetine minder dan 1% van de dosis vertegenwoordigt.

Paroxetine wordt dus vrijwel geheel via metabolisering geëlimineerd.

De metabolietenexcretie kent twee fasen en is in eerste instantie het gevolg van het first-passmetabolisme en vervolgens van systemische eliminatie van paroxetine.

De eliminatiehalfwaardetijd is variabel, maar in het algemeen ongeveer één dag.

### Bijzondere patiëntenpopulaties

#### *Ouderen en nier-/leverfunctiestoornissen*

Bij oudere proefpersonen en bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis doen zich verhoogde plasmaconcentraties paroxetine voor, maar het bereik ervan vertoont overlap met het bereik dat is waargenomen bij gezonde volwassen proefpersonen.

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

Toxicologisch onderzoek is uitgevoerd bij resusapen en albinoratten; bij beide is de metabole route vergelijkbaar met de route beschreven voor de mens. Zoals verwacht met lipofiele aminen, waaronder tricyclische antidepressiva, werd bij ratten fosfolipidose vastgesteld. Fosfolipidose werd niet waargenomen in onderzoeken bij primaten met een duur van maximaal 1 jaar bij doses 6 maal hoger dan het aanbevolen klinische doseringsbereik.

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

Genotoxiciteit: er is in een testreeks in vitro en in vivo geen genotoxiciteit waargenomen.

Reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat paroxetine van invloed is op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren door verlaging van de vruchtbaarheidsindex en het drachtpercentage. Bij ratten werden een stijging van de mortaliteit van pups en vertraagde ossificatie waargenomen. De laatstgenoemde effecten waren waarschijnlijk gerelateerd aan toxiciteit bij de moeder en worden niet gezien als een direct effect op de foetus/neonaat.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern:*

Calciumwaterstoffosfaat dihydraat (E341)

Zetmeel, gepregelatineerd

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Magnesiumstearaat (E470b)

*Tabletomhulling:*

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxide (E171)

Macrogol 400

Polysorbaat 80 (E433)

Indigokarmijn aluminiumlak (E132) (*komt enkel voor in de 30 mg tabletten*)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Blisterverpakkingen bestaande uit witte, opake PVC laag met een rugzijde van aluminiumfolie.

Paroxetine Jubilant 10 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 50, 60 en 100 tabletten.

Paroxetine Jubilant 20 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 en 250 tabletten.

Paroxetine Jubilant 30 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten: 28, 30, 50, 56, 60 en 100 tabletten.

Paroxetine Jubilant 40 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootten: 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120 en 180 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**

Jubilant Pharmaceuticals nv  
Axxes Business Park  
Guldensporenpark 22, Blok C  
9820 Merelbeke  
België

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Paroxetine Jubilant 10 mg filmomhulde tabletten: RVG 115268

Paroxetine Jubilant 20 mg filmomhulde tabletten: RVG 115269

Paroxetine Jubilant 30 mg filmomhulde tabletten: RVG 115270

Paroxetine Jubilant 40 mg filmomhulde tabletten: RVG 115271

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 augustus 2015

Datum van laatste verlenging: 29 mei 2020

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8: 19 december 2022.