


Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 1 van 20

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten
Paroxetine Aurobindo 30 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg paroxetine (in de vorm van paroxetinehydrochloride hemihydraat).

Hulpstof met bekend effect: watervrij lactose 9,5 mg/omhulde tablet.

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg paroxetine (in de vorm van paroxetinehydrochloride hemihydraat).

Hulpstof met bekend effect: watervrij lactose 14,25 mg/omhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

20 mg:

wit gekleurde, filmomhulde, capsulevormige, dubbelbolle tabletten, waarin aan één kant '56' is aangebracht en met aan de andere kant een 'C' met een diepe breukstreep.

De omhulde tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

30 mg:

blauw gekleurde, filmomhulde, capsulevormige, dubbelbolle tabletten waarin aan één kant een 'F' en aan de andere kant '12' is gegraveerd.


4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van

- een ernstige depressieve episode
- een obsessieve-compulsieve stoornis (OCS)
- een paniekstoornis met en zonder agorafobie
- sociale angststoornissen/sociale fobie
- gegeneraliseerde angststoornis
- posttraumatische stressstoornis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 2 van 20

wijze van toediening

Het wordt aanbevolen om paroxetine eenmaal daags 's ochtends tijdens de maaltijd in te nemen.

De filmomhulde tabletten moeten worden doorgeslikt en er mag niet op worden gekauwd.

Dosering

Ernstige depressieve episodes

De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. Over het algemeen treedt na één week bij de patiënt verbetering op, maar dit kan ook pas vanaf de tweede week van de behandeling duidelijk worden.

Net als bij andere 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 aan met telkens 10 mg worden verhoogd tot maximaal 50 mg per dag, op geleide van de respons van de patiënt.

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

Obsessieve compulsieve stoornis (OCS)

De aanbevolen dosis is 40 mg per dag. De patiënt moet beginnen met 20 mg/dag en de dosis kan geleidelijk aan met telkens 10 mg worden verhoogd tot aan de aanbevolen dosis. Als 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 lang genoeg worden behandeld om er zeker van te zijn dat ze symptomvrij zijn. Deze periode kan verscheidene maanden of zelfs langer duren (zie rubriek 5.1).


Paniekstoornis

De aanbevolen dosis is 40 mg per dag. De patiënt moet beginnen met 10 mg/dag en de dosis kan op geleide van de respons van de patiënt geleidelijk aan telkens met 10 mg worden verhoogd tot aan de aanbevolen dosis. Om de potentiële verslechtering van de panieksymptomen die gewoonlijk aan het begin van de behandeling van deze stoornis wordt gezien te minimaliseren, wordt een lage eerste startdosis aanbevolen. Als na een aantal weken op de aanbevolen dosis onvoldoende respons wordt gezien kunnen sommige patiënten baat hebben bij het geleidelijk aan verhogen van de dosis tot aan maximaal 60 mg/dag.

Patiënten met een paniekstoornis moeten lang genoeg worden behandeld om er zeker van te zijn dat zij symptomvrij zijn. Deze periode kan verscheidene maanden of zelfs langer duren (zie rubriek 5.1).

Sociale angststoornissen/sociale fobie

De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. Als na een aantal weken op de aanbevolen dosis onvoldoende respons wordt gezien, kunnen sommige patiënten baat hebben bij het geleidelijk aan met telkens 10 mg verhogen van de dosis tot maximaal 50 mg/dag. Langdurig gebruik moet regelmatig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 3 van 20

Gegeneraliseerde angststoornis

De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. Als na een aantal weken op de aanbevolen dosis onvoldoende respons wordt gezien, kunnen sommige patiënten baat hebben bij het geleidelijk aan met telkens 10 mg verhogen van de dosis tot maximaal 50 mg/dag. Langdurig gebruik moet regelmatig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Posttraumatische stressstoornis

De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. Als na een aantal weken op de aanbevolen dosis onvoldoende respons wordt gezien, kunnen sommige patiënten baat hebben bij het geleidelijk aan met telkens 10 mg verhogen van de dosis tot maximaal 50 mg/dag. Langdurig gebruik moet regelmatig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Ontwenningverschijnselen die zich voordeden na het staken van het gebruik van paroxetine

Een abrupte staking van de behandeling moet worden vermeden (zie de rubrieken 4.4 en 4.8). Bij het afbouwregime dat in klinisch onderzoek wordt gebruikt, hoorde ook een daling van de dagelijkse dosis met steeds 10 mg per week. Als na een verlaging van de dosis of na het staken van de behandeling onverdraagbare symptomen optreden, kan het hervatten van de eerder voorgeschreven dosis worden overwogen. Vervolgens kan de arts de dosis blijven verlagen, maar dan in een langzamer tempo.

Bijzondere populaties

Gebruik bij ouderen

Bij oudere patiënten komen verhoogde plasmaconcentraties van paroxetine voor, maar het concentratiebereik laat een overlapping zien met de concentraties die bij jongere patiënten worden gezien. De dosering moet beginnen met de startdosis voor volwassenen. Het verhogen van de dosis kan bij sommige patiënten nuttig zijn, maar de maximale dosis mag niet hoger zijn van 40 mg per dag.

Pediatrische populaties

Kinderen en adolescenten (7-17 jaar)

Paroxetine mag niet worden gebruikt voor de behandeling van kinderen en adolescenten omdat in gecontroleerd klinisch onderzoek is vastgesteld dat paroxetine in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op suïcidaal gedrag en vijandigheid. Bovendien is de werkzaamheid in deze onderzoeken niet afdoende aangetoond (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8).

Kinderen jonger dan 7 jaar


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

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Er treedt een verhoogde plasmaconcentratie van paroxetine op bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) of bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Daarom moet de dosering worden beperkt tot de lagere doses uit het gehele dosisbereik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor paroxetine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Paroxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAO-

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 4 van 20

remmers). In uitzonderlijke situaties kan linezolid (een antibioticum dat een reversibele niet-selectieve MAO-remmer is) in combinatie met paroxetine worden gegeven mits er gelegenheid is tot het zorgvuldig observeren van symptomen van serotoninesyndroom en het controleren van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).

De behandeling met paroxetine kan worden gestart:

- twee weken na staken van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer, of
- minimaal 24 uur na staken van de behandeling met een reversibele MAO-remmer (bv. Moclobemide, linezolid, methylthioninechloride (methyleenblauw; een preoperatief visualiserend middel dat een reversibele MAOI is)).

Er moet minimaal één week voorbijgaan tussen het staken van de behandeling met paroxetine en het starten van de behandeling met een MAO-remmer.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische populaties Paroxetine Aurobindo mag niet worden gebruikt voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Suïcidegerelateerd gedrag (suïcidepogingen en suïcidale gedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en boosheid) werden vaker in klinisch onderzoek waargenomen bij kinderen en adolescenten die met antidepressiva werden behandeld dan bij degenen die met een placebo werden behandeld. Als op basis van de klinische noodzaak toch tot behandeling wordt besloten, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van suïcidale symptomen. Bovendien ontbreken voor kinderen en adolescenten gegevens over de veiligheid op lange termijn voor wat betreft groei, maturatie, cognitieve- en gedragsontwikkeling.


Monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers)

Twee weken na het stoppen van de behandeling met een irreversibele MAO-remmer of 24 uur na het stoppen van de behandeling met een reversibele MAO-remmer mag met de benodigde voorzichtigheid worden gestart met de behandeling met paroxetine. De dosering van paroxetine moet geleidelijk aan worden verhoogd totdat een optimale respons is bereikt (zie de rubrieken 4.3 en 4.5).

Suïcide/ 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 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 suïcide 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 suïcide 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.

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 5 van 20

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 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 de rubrieken 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 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 de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van paroxetine is in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie, dat wordt gekenmerkt door een innerlijk gevoel van rusteloosheid en psychomotorische onrust, bijvoorbeeld niet in staat zijn om stil te zitten of stil te staan, wat gewoonlijk samenhangt met subjectieve onrust. De kans dat dit optreedt is het grootst tijdens de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het verhogen 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, zoals buprenorfine en/of neuroleptica

Aangezien deze syndromen kunnen leiden tot mogelijk levensbedreigende aandoeningen, moet de behandeling met paroxetine worden stopgezet als dergelijke voorvallen (gekenmerkt door clusters van symptomen zoals agitatie, hyperthermie, rigiditeit, tremor, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijke snelle schommelingen van vitale functies, mentale - statusveranderingen waaronder verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie die zich ontwikkelt tot delier en coma, neuromusculaire afwijkingen en / of gastro-intestinale symptomen kunnen wijzen op de ontwikkeling van deze aandoening), en ondersteunende symptomatische behandeling dient te worden gestart. Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met serotonine-precursors (zoals L-tryptofaan, oxitriptan) vanwege het risico op serotonerg syndroom (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Manie


Zoals bij alle antidepressiva moet ook paroxetine met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie. Het gebruik van paroxetine moet worden gestaakt zodra een patiënt in een manische fase komt.

Nier- en 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 selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) de glykemische regulering beïnvloeden. Hierdoor kan het nodig zijn dat de dosering insuline en/of hypoglykemische geneesmiddelen moet worden aangepast. . **Daarnaast zijn er**

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 6 van 20

studies die suggereren dat een toename van de bloedsuikerspiegel kan optreden wanneer paroxetine en pravastatine tegelijk worden toegediend. (Zie rubriek 4.5)

Epilepsie

Zoals bij alle antidepressiva moet ook paroxetine met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie.

Epileptische aanvallen

In het algemeen is de incidentie van epileptische aanvallen minder dan 0,1% bij patiënten die met paroxetine worden behandeld. Het gebruik van het geneesmiddel moet worden gestaakt bij elke patiënt die epileptische aanvallen ontwikkelt.

Elektroconvulsietherapie (ECT)

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

Glaucoom

Paroxetine kan, net als andere SSRI's, mydriasis veroorzaken en moet het met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwehoekglaucoom of met glaucoom in de voorgeschiedenis.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met hartaandoeningen moeten de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen.

QT-verlenging

Gevalen van verlenging van het QT-interval zijn gemeld tijdens de postmarketingperiode.

Paroxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een (familie)geschiedenis van verlenging van het QT-interval, gelijktijdig gebruik van antiaritmica of andere geneesmiddelen die mogelijk het QT-interval kunnen verlengen, relevante reeds bestaande hartaandoeningen zoals hartfalen, ischemische hartziekte hartblokkade of ventriculaire aritmieën, bradycardie en hypokaliëmie of hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.3 en 4.5).


Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is in zeldzame gevallen gemeld, voornamelijk bij ouderen. Bij patiënten met een verhoogd risico van hyponatriëmie, bijvoorbeeld door gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen en cirrose, is voorzichtigheid geboden. De hyponatriëmie verdwijnt gewoonlijk weer na het staken van het gebruik van paroxetine.

Bloedingen

Bij gebruik van SSRI's is melding gemaakt cutane bloedingsafwijkingen, zoals ecchymose en purpura. Er zijn ook andere hemorragische manifestatievormen gemeld en gynaecologisch, zo is er een maagdarmbloeding gemeld. Bij oudere patiënten kan het risico verhoogd zijn voor niet-menstruatie-gerelateerde bloedingen.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die SSRI's gebruiken, met name bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia, van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de trombocytfunctie beïnvloeden of van andere geneesmiddelen die het risico van een bloeding kunnen vergroten (bv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2-remmers) en bij patiënten met een bloedingsstoornis in hun voorgeschiedenis of aandoeningen waarbij een grotere kans op bloedingen bestaat.

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2311	Pag. 7 van 20

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

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.

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 die zich voordeden bij het staken van de behandeling met paroxetine

Het komt vaak voor dat er na het staken van de behandeling ontwenningssymptomen optreden, met name wanneer de staking abrupt is (zie rubriek 4.8). Tijdens klinisch onderzoek deden zich na het staken van de behandeling bij ongeveer 30% van de patiënten die met paroxetine werden behandeld bijwerkingen voor terwijl dit 20% was bij de patiënten die met een placebo werden behandeld. Het optreden van ontwenningssverschijnselen is niet hetzelfde als het veroorzaken van verslaving of afhankelijkheid door een geneesmiddel.

Het risico van ontwenningssverschijnselen kan afhankelijk zijn van verscheidene factoren, inclusief de duur van de therapie, de dosis en de snelheid waarmee de dosis wordt afgebouwd.


Na het staken van de behandeling met paroxetine zijn de volgende symptomen gemeld: duizeligheid, sensore stoornissen (inclusief paresthesie, elektrische-schoksensaties en tinnitus), slaapstoornissen (inclusief intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visusstoornissen. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig van aard. Bij sommige patiënten kan de intensiteit ervan echter ernstige vormen aannemen. Ze treden gewoonlijk op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis hebben overgeslagen. Over het algemeen zijn deze symptomen van beperkte duur en gewoonlijk verdwijnen ze vanzelf binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom is het raadzaam bij het staken van de behandeling het gebruik van paroxetine geleidelijk aan gedurende een periode van verscheidene weken of maanden af te bouwen, in overeenstemming met de behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen Paroxetine Aurobindo bevat een kleine hoeveelheid lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Totale-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Serotonerge geneesmiddelen

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 8 van 20

Net als bij het gebruik van andere SSRI's kan gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen leiden tot een incidentie van met 5-HT samenhangende effecten (serotoninesyndroom: zie de rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij de combinatie van paroxetine en serotonerge geneesmiddelen (zoals L-tryptofaan, triptanen, tramadol, , linezolid, methylthioninechloride (methyleenblauw), SSRI's, lithium, pethidine, , buprenorfine bevattende middelen en sint-janskruid - Hypericum perforatum – bevatten); zorgvuldige controle is noodzakelijk. Voorzichtigheid is ook geboden met fentanyl, gebruikt voor algemene anesthesie of voor de behandeling van chronische pijn. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en MAO-remmers is gecontra-indiceerd wegens de kans op het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

Pravastatine

Een interactie tussen paroxetine en pravastatine is waargenomen in studies, dit suggereert dat gelijktijdige toediening van paroxetine en pravastatine kan leiden tot een verhoging van de bloedsuikerspiegel. Bij patiënten met diabetes mellitus die zowel paroxetine als pravastatine krijgen, kan dosisaanpassing van orale antidiabetica en / of insuline nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Pimozide

Verhoogde pimozidespiegels (gemiddeld 2,5 maal de bovengrens van normaal) zijn aangetoond in een onderzoek met een eenmalige lage dosis pimozide (2 mg) bij gelijktijdige toediening van 60 mg paroxetine. Dit kan worden verklaard door de bekende CYP2D6-remmende eigenschappen van paroxetine, en gezien de smalle therapeutische index van pimozide en daar bekend is dat pimozide de QT-interval kan verlengen is gelijktijdige toediening van pimozide en paroxetine gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Het risico op QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën (bijv. TdP) kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (bijv. sommige antipsychotica) (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van thioridazine en paroxetine is gecontra-indiceerd, omdat paroxetine, net als andere geneesmiddelen die het leverenzym CYP450 2D6 remmen, de plasmaspiegels van thioridazine kan verhogen, wat het QT-interval kan verlengen (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelmetaboliserende enzymen


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

Wanneer paroxetine gelijktijdig met een bekende geneesmiddelmetaboliserende enzymremmer wordt toegediend, moet worden overwogen paroxetinedoses te geven die aan de onderkant van het dosisbereik zitten. Een initiële dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht wanneer het geneesmiddel gelijktijdig wordt toegediend met bekende geneesmiddelmetaboliserende enzyminductoren (zoals carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne) of met fosamprenavir/ritonavir. Elke dosisaanpassing van paroxetine (na initiatie of na het staken van behandeling met een enzyminductor) moet geschieden op geleide van het klinisch effect (verdraagzaamheid en werkzaamheid).

Neuromusculaire blokkers

SSRI's kunnen de plasmacholinesterase-activiteit verminderen, wat resulteert in een verlenging van de neuromusculair blokkerende werking van mivacurium en suxamethonium.

Fosamprenavir/ritonavir:

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 9 van 20

Na gelijktijdige toediening bij gezonde vrijwilligers van tweemaal daags fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg en eenmaal daags paroxetine 20 mg gedurende 10 dagen daalden de plasmaspiegels van paroxetine met ongeveer 55%. De plasmaspiegels van fosamprenavir/ritonavir tijdens gelijktijdige toediening van paroxetine waren vergelijkbaar met referentiewaarden van andere onderzoeken, wat erop wijst dat paroxetine geen significant effect heeft op het metabolisme van fosamprenavir/ritonavir. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten op lange termijn van gelijktijdige toediening gedurende meer dan 10 dagen van paroxetine en fosamprenavir/ritonavir.

Procyclidine

Dagelijkse toediening van paroxetine kan de procyclidinespiegels in plasma significant verlagen. Indien anticholinerge effecten worden waargenomen moet de dosis procyclidine worden verlaagd.

Anticonvulsiva

Carbamazepine, fenytoïne, natriumvalproaat. Gelijktijdige toediening lijkt bij patiënten met epilepsie geen enkel effect te hebben op het farmacokinetisch/farmacodynamisch profiel.

CYP2D6-remmende werking van paroxetine

Net als andere antidepressiva, inclusief andere SSRI's, remt paroxetine het levercytochroom-P450-enzym CYP2D6. Remmen van CYP2D6 kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd. Hieronder vallen bepaalde tricyclische antidepressiva (zoals clomipramine, nortriptyline en desipramine), fenothiazine neuroleptica (zoals perfenazine en thioridazine, zie rubriek 4.3 en paragraaf "Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen" in rubriek 4.5 hierboven), risperidon, atomoxetine, bepaalde Type 1c antiaritmica (zoals propafenon en flecaïnide) en metoprolol. Het verdient geen aanbeveling paroxetine in combinatie met metoprolol te gebruiken wanneer het wordt gegeven voor hartinsufficiëntie, 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 bij andere psychotrope geneesmiddelen moet aan patiënten worden geadviseerd om tijdens het gebruik van paroxetine geen alcohol te gebruiken.

Orale anticoagulantia

Een farmacodynamische interactie tussen paroxetine en orale anticoagulantia kan optreden. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en orale anticoagulantia kan leiden tot een hogere antistollende werking en het bloedingsrisico kan toenemen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van paroxetine bij patiënten die met orale anticoagulantia worden behandeld (zie rubriek 4.4).

NSAID's en acetylsalicylzuur en andere trombocytenaggregatieremmers

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).

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 10 van 20

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die SSRI's gebruiken, met name bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia, geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de trombocytfunctie beïnvloeden of het risico op een bloeding kunnen vergroten (bv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2-remmers) en bij patiënten met een bloedingsstoornis in hun voorgeschiedenis of aandoeningen waarbij een grotere kans op bloedingen bestaat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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.

Zwangerschap

In een aantal epidemiologische studies zijn aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen (vooral cardiovasculaire malformaties zoals ventrikel- en atriumseptumdefect) bij het gebruik van paroxetine in het eerste trimester van de zwangerschap. Het mechanisme is onbekend. Uit de gegevens blijkt dat het risico op een baby met een hart- en vaatdefect na maternale blootstelling aan paroxetine minder is dan 2/100 in vergelijking met een verwacht percentage voor dergelijke defecten van ongeveer 1/100 in de algemene populatie.

Paroxetine mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het strikt geïndiceerd is. De voorschrijvend arts moet de mogelijkheid van alternatieve behandelingen bij vrouwen die zwanger zijn of die zwanger willen worden afwegen.


Abrupt staken van de behandeling moet tijdens de zwangerschap worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Als het maternaal gebruik van paroxetine wordt gecontinueerd tot in de latere stadia van de zwangerschap, met name tot in het derde trimester, dan moeten de pasgeborenen worden geobserveerd.

De volgende symptomen kunnen zich bij de pasgeborenen voordoen na maternaal gebruik van paroxetine in de latere stadia van de zwangerschap: ademnood, cyanose, apneu, convulsies, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, prikkelbaarheid, lethargie, constant huilen, slaperigheid en slaapproblemen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van serotonerge effecten of van ontweningsverschijnselen. In een meerderheid van de gevallen begonnen de complicaties meteen of kort na (< 24 uur) de bevalling.

In epidemiologisch onderzoek zijn aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op persistente pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) bij gebruik van SSRI's door de moeder, vooral aan het einde van de zwangerschap). Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de totale populatie treden 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen op.

In experimenteel onderzoek bij dieren werd reproductietoxiciteit waargenomen, maar dit duidde niet op directe schadelijke effecten voor de zwangerschap, de embryonale/foetale

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 11 van 20

ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden paroxetine worden in de borstvoeding uitgescheiden. In gepubliceerd onderzoek zijn de serumconcentraties bij baby's die borstvoeding kregen niet detecteerbaar (<2 nanogram/ml) of zeer laag (<4 nanogram/ml), en er werden bij deze baby's werden geen aanwijzingen voor effecten van het geneesmiddel waargenomen. Omdat er geen effecten te verwachten zijn, kan het geven van borstvoeding worden overwogen.

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

Klinische ervaring heeft aangetoond dat behandeling met paroxetine niet in verband wordt gebracht met een verstoring van de cognitieve of psychomotore functie. Net als bij alle psychoactieve geneesmiddelen moet de patiënt echter worden gewaarschuwd voor effecten op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen.

Hoewel paroxetine de afname van geestelijke en motorische vermogens door alcoholgebruik niet verder versterkt, wordt het gelijktijdig gebruik van paroxetine en alcohol niet aangeraden.

4.8 Bijwerkingen

Sommigen van de bijwerkingen die hieronder worden gemeld kunnen bij voortzetting van de behandeling afnemen in intensiteit en frequentie en leiden over het algemeen niet tot stopzetten van de therapie. Bijwerkingen worden hieronder weergegeven naar systeem/orgaanklassen en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),
 Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
 Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$),
 Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: abnormale bloeding, met name van de huid en de slijmvliezen (meestal ecchymosis en gynaecologische bloeding), leukopenie
 Zeer zelden: trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen


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

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: syndroom van verstoorde antidiuretisch hormoonsecretie (SIADH)
 Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: toenames in cholesterolspiegels, verminderde eetlust

Zelden: hyponatriëmie

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 12 van 20

Hyponatriëmie is voornamelijk gemeld bij oudere patiënten en is soms het gevolg van het Syndroom van verstoorde antidiuretisch hormoonsecretie (SIADH).
Soms: Veranderde glykemische controle werd gemeld bij patiënten met diabetes (zie rubriek 4.4).

Psychische stoornissen

Vaak: slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, abnormale dromen (inclusief nachtmerries)
Soms: verwarring, hallucinaties
Zelden: manische reacties, angst, depersonalisatie, paniekaanvallen, acathisie (zie rubriek 4.4)
Niet bekend: suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag, bruxisme

Gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens behandeling met paroxetine of kort na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, verminderde concentratie
Soms: extrapiramidale aandoeningen.
Zelden: convulsies, restless legs syndrome (RLS).
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.

Oogaandoeningen

Vaak: troebel zicht.
Soms: mydriasis (zie rubriek 4.4).
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.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid.
Vaak: constipatie, diarree, overgeven, droge mond.
Zeer zelden: gastro-intestinale bloeding.
Niet bekend: microscopische colitis

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 13 van 20

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 erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolysis), urticaria overgevoeligheid voor licht.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: artralgie, myalgie

Epidemiologische studies bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten een verhoogd risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit verhoogde risico veroorzaakt is onbekend.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie, urine-incontinentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: seksuele disfunctie.

Zelden: hyperprolactinemie/galactorroe, menstratiestoornissen (waaronder menorrhagie, metrorragie, amenorroe, vertraagde menstruatie en onregelmatige menstruatie). Zeer zelden: priapisme.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, toename van het lichaamsgewicht.

Zeer zelden: perifeer oedeem.


Ontwenningsverschijnselen die zich voordeden bij het staken van het gebruik van paroxetine

Vaak: duizeligheid, stoornissen van de gevoelszintuigen, slaapstoornissen, angst, hoofdpijn

Soms: agitatie, misselijkheid, tremor, verwarring, transpiratie, emotionele instabiliteit, stoornissen in het gezichtsvermogen, hartkloppingen, diarree, geïrriteerdheid

Stoppen met paroxetine (met name wanneer dit abrupt gebeurt) leidt gewoonlijk tot ontwenningsverschijnselen. De volgende symptomen zijn gemeld: duizeligheid, sensore stoornissen (inclusief paresthesie, elektrische-schoksensaties en tinnitus), slaapstoornissen (inclusief intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwarring, zweten, hoofdpijn, diarree, hartkloppingen, emotionele instabiliteit, prikkelbaarheid en visusstoornissen.

Gewoonlijk zijn deze bijwerkingen licht tot matig van aard en zijn ze van beperkte duur. Bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig en/of langdurig van aard zijn. Daarom wordt geadviseerd om als behandeling met paroxetine niet langer noodzakelijk is, het gebruik af te bouwen door een geleidelijke vermindering van de dosis (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 14 van 20

Bijwerkingen die in klinisch onderzoek bij kinderen werden gemeld

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen:

Verhoogd suïcidaal gerelateerd gedrag (inclusief zelfmoordpogingen en suïcidale gedachten), zelf beschadiging en verhoogde vijandigheid. Suïcidepogingen en suïcidale gedachten werden voornamelijk gezien in klinisch onderzoek bij adolescenten met depressieve episodes.

Toename van vijandigheid trad met name op bij kinderen met obsessief-compulsieve stoornis en met name bij jongere kinderen van minder dan 12 jaar. Bijkomende voorvallen die vaker gezien werden bij de paroxetine- dan bij de placebogroep waren: verminderde eetlust, tremor, transpiratie, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilen en stemmingsschommelingen), bloedingsgerelateerde bijwerkingen, met name van de huid en slijmvliezen.

Gebeurtenissen die zijn gezien na geleidelijke dosisvermindering of bij staken van de behandeling zijn: emotionele labiliteit (waaronder huilen, stemmingsschommelingen, zelfverwonding, suïcidale gedachten en poging tot suïcide), nervositeit, duizeligheid, misselijkheid en buikpijn (zie rubriek 4.4). zie rubriek 5.1 voor meer informatie over 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 en verschijnselen

Uit de beschikbare informatie over overdosering met paroxetine blijkt een brede veiligheidsmarge. De ervaringen met paroxetine bij een overdosis wijzen erop dat, in aanvulling op de symptomen die al in de rubriek 4.8 worden gemeld, de volgende symptomen zijn gemeld: koorts en onvrijwillige spiercontracties. Over het algemeen herstelden patiënten zonder ernstige gevolgen zelfs als er doses tot aan maximaal 2000 mg alleen werden ingenomen. In sommige gevallen werden voorvallen als coma of veranderingen in het ECG gemeld, in zeer zeldzame gevallen met een fatale afloop, maar gewoonlijk was dit wanneer paroxetine samen met andere psychotrope geneesmiddelen, met of zonder alcohol, werd ingenomen.


Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend.

De behandeling moet bestaan uit die algemene medische maatregelen die worden ingezet bij de behandeling van een overdosis van willekeurig welk antidepressivum. Toediening van 20-30 g geactiveerde kool kan worden overwogen, mits binnen enkele uren na de overdosering, om de resorptie van paroxetine te verminderen. Ondersteunende zorg met frequente controle van de vitale functies en zorgvuldige observatie is geïndiceerd. Behandeling van de patiënt op geleide van het klinisch beeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 15 van 20

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 effectiviteit bij de behandeling van obsessieve-compulsieve stoornissen, sociale angststoornis/sociale fobie, algemene angststoornis, post-traumatische 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.

Overeenkomstig deze selectieve werking hebben *in vitro*-onderzoeken aangetoond dat paroxetine, in tegenstelling tot de 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 post-synaptische receptoren *in vitro* wordt gesubstantieerd door *in vivo*-onderzoeken, waarin het ontbreken van een dempende werking op het centrale zenuwstelsel en hypotensieve eigenschappen worden aangetoond.

Farmacodynamische effecten

Paroxetine remt de psychomotore werking niet en heeft geen versterkende werking op de dempende effecten van ethanol.

Net als bij andere selectieve 5-HT-opnameremmers veroorzaakt paroxetine symptomen van excessieve 5-HT-receptorstimulatie wanneer het wordt toegediend aan dieren die eerder monoamine-oxidase (MAO)-remmers of tryptofaan kregen toegediend.


Onderzoeken naar gedrag en EEG wijzen erop dat paroxetine een zwakke werking heeft bij doses die gewoonlijk hoger liggen dan die nodig zijn voor het remmen van de 5-HT-opname. De activerende eigenschappen zijn niet 'amfetamine-achtig' van aard. Uit onderzoek bij dieren blijkt dat paroxetine door het hart-vaatstelsel goed wordt verdragen. Paroxetine produceert na toediening aan gezonde proefpersonen geen klinisch significante veranderingen in de bloeddruk, de hartfrequentie 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 stoornissen is de werkzaamheid van paroxetine vergelijkbaar met die van standaard antidepressiva.

Er zijn ook enige aanwijzingen dat paroxetine van therapeutische waarde kan zijn bij patiënten die niet op de standaard therapie hebben gereageerd.

Dosering in de ochtend met paroxetine heeft geen schadelijke effecten op de kwaliteit of de duur van de slaap. Bovendien is het waarschijnlijk dat patiënten een verbetering in hun slaap ervaren naarmate ze op de behandeling met paroxetine reageren.

Dosisrespons

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 16 van 20

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 erop wijzen dat het naar boven titreren van de doses bij sommige patiënten een gunstig effect kan hebben.

Werkzaamheid op de 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 (20-40 mg per dag) ontvingen, vielen terug tegen 28% van de patiënten die een placebo ontvingen.

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

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

De werkzaamheid op lange termijn van paroxetine bij de behandeling van een sociale angststoornis, een gegeneraliseerde angststoornis en een posttraumatische stressstoornis is niet voldoende aangetoond.

Bijwerkingen gezien in klinisch onderzoek bij kinderen


Bij kortdurend klinisch onderzoek (maximaal 10-12 weken) bij kinderen en adolescenten werden de volgende bijwerkingen waargenomen bij patiënten behandeld met paroxetine met een frequentie van minimaal 2% van de patiënten en traden deze minimaal tweemaal zo vaak op als bij patiënten behandeld met placebo: verhoogd aan suïcide gerelateerd gedrag (waaronder suïcidepogingen en suïcidale gedachten), zelfverwondend gedrag en toegenomen vijandigheid. Suïcidale gedachten en suïcidepogingen werden voornamelijk gezien in klinisch onderzoek bij adolescenten met een episode van depressie in engere zin. Toename van vijandigheid trad met name op bij kinderen met obsessief-compulsieve stoornis en met name bij jongere kinderen van minder dan 12 jaar. Bijkomende voorvallen die vaker gezien werden bij de paroxetine- dan bij de placebogroep waren: verminderde eetlust, tremor, transpiratie, hyperkinesie, agitatie, emotionele labiliteit (waaronder huilen en stemmingsschommelingen).

In onderzoeken waarin gebruik werd gemaakt van geleidelijke dosisvermindering, waren de gedurende die fase of bij staken van de behandeling in een frequentie van minstens 2% van de patiënten en minstens tweemaal zo vaak als bij placebo gemelde symptomen: emotionele labiliteit (waaronder huilen, stemmingsschommelingen, zelfverwonding, suïcidale gedachten en poging tot suïcide), nervositeit, duizeligheid, misselijkheid en buikpijn (zie rubriek 4.4).

Bij vijf parallele groepen onderzoeken met een lengte van acht weken tot acht maanden behandeling, waren bloedingsgerelateerde bijwerkingen, met name van de huid en slijmvliezen, vaker gezien bij paroxetine behandelde patiënten met een frequentie van 1.74% vergeleken met 0.74% bij placebo behandelde patiënten.

Volwassen analyse van suïcidaliteit

Een paroxetine-specifieke analyse van placebo-gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 17 van 20

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).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Paroxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en ondergaat first-pass- metabolisme. Door dit first-pass-metabolisme is de hoeveelheid paroxetine die beschikbaar is voor de systemische circulatie lager dan wordt geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. Gedeeltelijke verzadiging van het first-pass-effect en verminderde plasmaklaring treden op als de belasting op het lichaam toeneemt bij een hogere enkelvoudige of meervoudige dosering. Dit resulteert in disproportionele stijgingen van de plasmaconcentraties van paroxetine en daarom zijn de farmacokinetische parameters niet constant, wat resulteert in niet-lineaire kinetiek. De niet-lineariteit is echter gewoonlijk klein en wordt beperkt tot die proefpersonen die bij een lage dosis lagere plasmaspiegels bereiken.

7 tot 14 dagen na het begin van de behandeling met formuleringen met onmiddellijke of vertraagde afgifte worden steady state systemische spiegels bereikt en bij langdurige behandeling lijken de farmacokinetische eigenschappen niet te veranderen.

Distributie

Paroxetine wordt uitgebreid in het weefsel gedistribueerd en farmacokinetische berekeningen duiden erop dat slechts 1% van de paroxetine in het lichaam in het plasma zit.

Ongeveer 95% van de aanwezige paroxetine is bij therapeutische concentraties aan eiwit gebonden.

Er is geen correlatie gevonden tussen de plasmaconcentraties van paroxetine en het klinisch effect (bijwerkingen en werkzaamheid).

Biotransformatie


De belangrijkste metabolieten van paroxetine zijn polaire en geconjugeerde producten van oxidatie en methylering die snel worden geklaard. Gezien hun relatieve gebrek aan farmacologische activiteit is het zeer onwaarschijnlijk dat zij bijdragen aan de therapeutische werking van paroxetine.

Het metabolisme compromitteert de selectieve werking van paroxetine op de neuronale 5-HT-opname niet.

Eliminatie

De uitscheiding in urine van onveranderd paroxetine is gewoonlijk minder dan 2% van de dosis terwijl dat van de metabolieten ongeveer 64% van de dosis is. Ongeveer 36% van de dosis wordt in de feces uitgescheiden, waarschijnlijk via de gal, waarbij onveranderd paroxetine minder dan 1% van de dosis uitmaakt. Dus wordt paroxetine bijna geheel via de stofwisseling geëlimineerd.

De metabole excretie is bifasisch, daar het aanvankelijk het gevolg is van het first-pass-

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 18 van 20

metabolisme en vervolgens wordt gereguleerd door de systemische eliminatie van paroxetine.

De eliminatiehalfwaardetijd is variabel, maar gewoonlijk ongeveer 1 dag.

Bijzondere populaties

Ouderen en nier- en leverfunctiestoornissen

Verhoogde plasmaconcentraties van paroxetine treden op bij oudere proefpersonen en bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis of een leverfunctiestoornis, maar het bereik van de plasmaconcentraties overlapt dat van gezonde volwassen proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij resusapen en albinoratten is toxicologisch onderzoek verricht; bij beide is de metabole route vergelijkbaar met zoals voor de mens beschreven. Zoals mag worden verwacht bij lipofiele aminen, waaronder tricyclische antidepressiva, werd bij ratten fosfolipidose gezien. Fosfolipidose werd niet waargenomen in maximaal een jaar durend onderzoek bij primaten bij doseringen die 6 maal hoger waren dan het aanbevolen bereik voor klinische doses.

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

Genotoxiciteit: in een reeks *in vitro* en *in vivo* tests werd geen genotoxiciteit waargenomen.

Reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat paroxetine effect heeft op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren door het verlagen van de fertiliteitsindex en het aantal zwangerschappen. Bij ratten werd een stijging van de mortaliteit van de pups en een vertraagde ossificatie waargenomen. De laatstgenoemde effecten waren waarschijnlijk gerelateerd aan de maternale toxiciteit en worden niet gezien als direct effect op de foetus/neonaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Calciumwaterstoffosfaat, dihydraat

Calciumwaterstoffosfaat

Lactosemonohydraat

Natriumzetmeelglycolaat (type A) (het gebruikte zetmeel is aardappelzetmeel)

Magnesiumstearaat (E470b)

Omhulling

20 mg

Titaniumdioxide (E171)

Hypromellose (E464)


Macrogol 400

Polysorbaat 80 (E433)

30 mg

Titaniumdioxide (E171)

Hypromellose (E464)

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 19 van 20

Macrogol 400
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)
Polysorbaat 80 (E433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Paroxetine Aurobindo omhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminium en in witte ondoorzichtige ronde HDPE-container met witte ondoorzichtige polypropyleen sluiting.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 en 250 omhulde tabletten.

HDPE container:

Voor 20 mg:

30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 en 500 tabletten.

Voor 30 mg:

30, 50, 56, 60, 98, 100 en 250 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.

Baarnsche Dijk 1


3741 LN Baarn

Nederland

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

Paroxetine Aurobindo 20 mg is in het register ingeschreven onder RVG 34944

Paroxetine Aurobindo 30 mg is in het register ingeschreven onder RVG 34945

Paroxetine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 34944, 34945	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2311 Pag. 20 van 20

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2008

Datum van laatste hernieuwing: 6 oktober 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 27 december 2023.