

Common Technical Document
Paroxetine (as mesilate) 20 mg
film-coated tablets

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package Leaflet

page 1/22

1.3.1. Samenvatting van de kenmerken van het product

1 Naam van het geneesmiddel

Paroxetine Kiron 20 mg filmomhulde tabletten

2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke filmomhulde tablet bevat paroxetinemesilaat overeenkomend met 20 mg paroxetine base.

Hulpstoffen:

Elke tablet bevat 3,81 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 Farmaceutische vorm

Filmomhulde tablet.

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

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4 Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling van

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het wordt aanbevolen paroxetine één maal daags in de morgen tijdens de maaltijd in te nemen. De tablet dient doorgeslikt in plaats van gekauwd te worden.

EPISODES VAN DEPRESSIE IN ENGERE ZIN

De aanbevolen dosering bedraagt 20 mg per dag. In het algemeen begint de verbetering bij patiënten na één week, maar kan ook pas vanaf de tweede week van de behandeling duidelijk worden. Net als voor alle antidepressiva moet de dosering worden geëvalueerd en indien nodig binnen 3 tot 4 weken na de start van de behandeling worden aangepast en daarna wanneer dat klinisch nodig wordt gevonden. Bij sommige patiënten, met onvoldoende respons op de 20 mg, kan de dosis geleidelijk in stappen van 10 mg worden verhoogd tot maximaal 50 mg per dag op geleide van de respons van de patiënt. Patiënten met episodes van depressie i.e.z. moeten gedurende een voldoende lange periode van tenminste 6 maanden behandeld worden om er zeker van te zijn dat ze symptoomvrij zijn.

OBSESSIEF-COMPULSIEVE STOORNIS

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

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

PANIEKSTOORNIS

De aanbevolen dosering bedraagt 40 mg per dag. Patiënten moeten beginnen met 10 mg/dag en de dosis kan geleidelijk worden verhoogd in stappen van 10 mg op geleide van de respons van de patiënt, tot de aanbevolen dosering. Een lage eerste startdosering wordt aanbevolen om de potentiële verslechtering van de panieksymptomen zoveel mogelijk te beperken, die over het algemeen vroeg in de behandeling van deze stoornis optreedt. Indien na een aantal weken bij gebruik van de aanbevolen dosering onvoldoende respons optreedt, kunnen sommige patiënten baat hebben van een geleidelijke verhoging van hun dosering tot maximaal 60 mg/dag.

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

SOCIALE ANGSTSTOORNIS/SOCIALE FOBIE

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

GEGENERALISEERDE ANGSTSTOORNIS

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

POSTTRAUMATISCHE STRESS STOORNIS

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

ALGEMENE INFORMATIE

ONTWENNINGSVERSCHIJNSELEN GEZIEN BIJ STOPPEN MET PAROXETINE

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

Speciale populaties:

• **Ouderen**

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

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

Paroxetine dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van kinderen en adolescenten, omdat bij klinisch onderzoek is vastgesteld dat paroxetine geassocieerd wordt met een toename van het risico op suïcidaal gedrag en vijandigheid. Bovendien is bij dezen onderzoeken de werkzaamheid niet adequaat aangetoond (zie rubriek 4.4 en 4.8).

• **Kinderen beneden de 7 jaar**

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

• **Nier-/leverfunctiestoornis**

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor paroxetine of één van de hulpstoffen.

Paroxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met monoamineoxidase-remmers (MAOI's). De behandeling met paroxetine kan worden gestart:

- Twee weken na stoppen met een irreversibele MAOI of
- Minimaal 24 uur na stoppen van een reversibele MAOI (bijv. moclobemide).

Tenminste één week moet verstrijken tussen stoppen met paroxetine en beginnen van de behandeling met een MAOI.

Paroxetine dient niet gebruikt te worden in combinatie met thioridazine omdat, net als bij andere geneesmiddelen die het leverenzym CYP450 2D6 remmen, paroxetine de plasmaspiegels van thioridazine kan verhogen (zie

rubriek 4.5). Toediening van thioridazine alleen kan leiden tot verlenging van het QTc-interval met daarmee geassocieerde ernstige ventriculaire aritmie zoals torsades de pointes en plotseling overlijden.

Paroxetine dient niet gebruikt te worden in combinatie met pimozide (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Paroxetine dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve gedragsontwikkeling.

Suïcide/suïcidale gedachten of 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 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.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcidegerelateerde 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 gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens de 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.

Acatheisie/psychomotor rusteloosheid

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

Serotoninesyndroom-neuroleptisch maligne syndroom

In zeldzame gevallen kan de ontwikkeling van serotoninesyndroom of neuroleptisch maligne syndroomachtige voorvallen optreden in verband met behandeling met paroxetine, met name indien gegeven in combinatie met andere serotonergica en/of neuroleptica. Omdat deze syndromen kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende condities moet de behandeling met paroxetine worden gestaakt indien dergelijke voorvallen (gekenmerkt door clusters van symptomen als hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale functies, veranderingen van de geestestoestand waaronder verwarring, geïrriteerdheid, extreme agitatie die leidt tot delirium en coma) optreden en moet

ondersteunende symptoombehandeling geïnitieerd worden. Paroxetine mag niet worden gebruikt in combinatie met serotonine-precursors (zoals L-tryptofaan, oxitriptan) vanwege het risico op serotonerg syndroom (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Manie

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

Nier-/leverfunctiestoornissen

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

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de glykemische controle veranderen. De dosering insuline en/of orale hypoglykemische middelen moet misschien worden aangepast.

Epilepsie

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

Insulten

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

Electroconvulsietherapie (ECT)

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

Glaucoom

Net als voor andere SSRI's geldt, veroorzaakt paroxetine soms mydriasis en dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met kleine hoek glaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Hartaandoeningen

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

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is zelden gemeld, met name bij ouderen. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met risico op hyponatriëmie, bijvoorbeeld als gevolg van gelijktijdig gebruikte medicatie en cirrose. In het algemeen is hyponatriëmie omkeerbaar bij het stoppen van paroxetine.

Bloeding

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

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

Ontwenningsverschijnselen gezien bij het staken van behandeling met paroxetine

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

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

Duizeligheid, sensorische verstoringen (waaronder paresthesie en elektrische schok sensaties en tinnitus), slaapstoornissen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwarring, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitaties, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid, en visuele stoornissen zijn gemeld. In het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze hevig van intensiteit zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die onopzettelijk een dosis gemist hebben. In het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze meestal binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om paroxetine geleidelijk af te bouwen

bij het staken van de behandeling over een periode van een aantal weken of maanden, naar de behoeften van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Lactose intolerantie

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patienten met zeldzame erfelijke intolerantie voor galactose, Lapp lactase deficientie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit medicijn niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Serotonerge geneesmiddelen

Net als bij andere SSRI's geldt, kan gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (waaronder MAOI's, L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolid, SSRI's, lithium en St. Janskruid - Hypericum perforatum - preparaten) leiden tot het optreden van met 5-HT geassocieerde effecten (serotoninesyndroom: zie rubriek 4.3 en 4.4). Voorzichtigheid is geboden en nauwgezetere klinische controle is vereist als deze geneesmiddelen gecombineerd worden met paroxetine.

Pimozide

Verhoogde bloedspiegels van pimozide zijn voorgekomen tijdens een studie waarbij een enkele lage dosis pimozide (2 mg) werd toegediend samen met paroxetine. Hoewel het mechanisme van deze interactie momenteel nog onbekend is, is vanwege de smalle therapeutische index van pimozide en de bekende mogelijkheid van pimozide om het QT interval te verlengen, het gelijktijdig gebruik van pimozide en paroxetine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Enzymen die geneesmiddelen metaboliseren

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

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

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

enzyminductor) moet geschieden op geleide van het klinisch effect (verdraagbaarheid en werkzaamheid).

Fosamprenavir/ritonavir

Gelijktijdige toediening van fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags met paroxetine 20 mg dagelijks bij gezonde vrijwilligers gedurende 10 dagen verlaagde de paroxetine-plasmaspiegels aanzienlijk met ongeveer 55%. De plasmaspiegels van fosamprenavir/ritonavir gedurende gelijktijdige toediening met paroxetine waren vergelijkbaar met referentiewaarden uit andere studies. Dit geeft aan dat paroxetine geen significant effect had op het metabolisme van fosamprenavir/ritonavir. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van lange-termijn toediening van paroxetine en fosampranavir/ritonavir langer dan 10 dagen.

Procyclidine: dagelijkse toediening van paroxetine verhoogt de plasmaspiegels van procyclidine aanzienlijk. Als anticholinergische effecten worden waargenomen, moet de dosis van procyclidine worden verlaagd.

Anticonvulsiva: carbamazepine, fenytoïne, natriumvalproaat. Gelijktijdige toediening lijkt geen effect te hebben op het farmacokinetisch/dynamisch profiel bij epilepsiepatiënten.

CYP2D6 remmend vermogen van paroxetine

Net als bij andere antidepressiva waaronder andere SSRI' s, remt paroxetine het leverenzym cytochroom P450 CYP2D6. Remming van CYP2D6 kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd. Daartoe behoren bepaalde tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine, nortriptyline en desipramine), fentiazine neuroleptica (bijv. perfenazine en thioridazine, zie rubriek 4.3), risperidon, atomoxetine, bepaalde Type 1c antiarrhythmica (bijv. propafenon en flecainide) en metoprolol. Het wordt niet aanbevolen paroxetine te gebruiken in combinatie met metoprolol indien gegeven bij cardiale insufficiëntie, vanwege de smalle therapeutische index van metoprolol bij deze indicatie.

Alcohol

Net als geldt bij andere psychotrope geneesmiddelen moet patiënten geadviseerd worden het gebruik van alcohol te vermijden wanneer zij paroxetine gebruiken.

Orale anticoagulantia

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

NSAID's en acetylsalicylzuur, en andere antitrombocyten stoffen

Een farmacodynamische interactie tussen paroxetine en NSAID's/acetylsalicylzuur kan optreden. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en NSAID's/acetylsalicylzuur kan leiden tot een verhoogd risico op bloeding (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gelijktijdig gebruiken met orale anticoagulantia, geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden of het risico op bloeding verhogen (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, acetylsalicylzuur, NSAID's, COX-2 remmers) en bij patiënten met een geschiedenis van bloedingsaandoeningen of condities die leiden tot een predispositie voor bloedingen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Sommige epidemiologische studies wijzen op een klein verhoogd risico op cardiovasculaire afwijkingen (bijvoorbeeld ventrikel- (meerderheid) en atriumseptumdefecten) geassocieerd met het gebruik van paroxetine tijdens het eerste trimester. Het mechanisme is onbekend. De gegevens suggereren dat het risico op het krijgen van een kind met een cardiovasculair defect als gevolg van blootstelling van de moeder aan paroxetine kleiner is dan 2/100, vergeleken met een verwacht aantal van zulke defecten bij de algemene populatie van ongeveer 1/100. De beschikbare gegevens suggereren verder geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen in het algemeen.

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

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

De volgende symptomen kunnen bij de pasgeborene optreden na gebruik door de moeder van paroxetine tijdens de latere stadia van de zwangerschap: ademhalingsproblemen, cyanose, apneu, insulten, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, braken, hypoglycemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, niet stil kunnen zitten, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en slaapproblemen. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van de serotonerge effecten of ontwenningssymptomen. In de meeste gevallen beginnen de complicaties onmiddellijk of kort (<24 uur) na de bevalling.

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

Borstvoeding

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

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

Paroxetine heeft geen bewezen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Toch dienen patiënten, zoals bij iedere behandeling met psychofarmaca, gewezen te worden op het gevaar van een verminderde rijvaardigheid of een verminderd vermogen om machines te bedienen.

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

4.8 Bijwerkingen

Een aantal van de hieronder vermelde bijwerkingen kan in intensiteit en frequentie afnemen bij voortzetting van de behandeling en leidt in het algemeen niet tot het staken van de therapie. De bijwerkingen worden hieronder vermeld naar systeem orgaanklasse en frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms (\geq

1/1,000, <1/100), zelden (\geq 1/10,000, <1/1,000), zeer zelden (<1/10,000), waaronder geïsoleerde gevallen. .

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: abnormale bloeding, met name van de huid en de slijmvliezen (meestal ecchymosis).

Zeer zelden: trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: allergische reacties (waaronder urticaria en angio-oedeem).

Endocriene aandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: toenames in cholesterolspiegels, verminderde eetlust.

Zelden: hyponatriemie.

Hyponatriemie is voornamelijk gemeld bij oudere patiënten en is soms het gevolg van het Syndroom van verstoorde antidiuretisch hormoonsecretie (SIADH).

Psychische stoornissen

Vaak: slaperigheid, slapeloosheid, agitatie.

Soms: verwarring, hallucinaties.

Zelden: manische reacties, angst, depersonalisatie, paniekaanvallen, acathisie. Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met paroxetine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, tremor.

Soms: extrapiramidale aandoeningen.

Zelden: convulsies.

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.

Zeer zelden: acuut glaucoom.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Frequentie onbekend: tinnitus.

Hartaandoeningen

Soms: sinustachycardie.

Zelden: bradycardie.

Bloedvataandoeningen

Soms: voorbijgaande stijgingen of dalingen van de bloeddruk.

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: gapen.

Gastrointestinale aandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: constipatie, diarree, droge mond.

Zeer zelden: gastrointestinale bloeding.

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: overgevoeligheid voor licht.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: artralgie, myalgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie, urineincontinentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: seksuele dysfunctie.

Zelden: hyperprolactinemie/galactorroe.

Zeer zelden: priapisme.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, toename van het lichaamsgewicht.

Zeer zelden: perifere oedeem.

ONTWENNINGSVERSCHIJNSELEN GEZIEN BIJ STAKEN VAN DE BEHANDELING MET PAROXETINE

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

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

Staken van paroxetine (met name indien plotseling) leidt in het algemeen tot ontwenningsverschijnselen. Duizeligheid, sensorische aandoeningen (waaronder paresthesie, elektrische schok sensaties en tinnitus), slaapaandoeningen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwarring, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, geïrriteerdheid en visuele aandoeningen zijn gemeld. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig en zelfbeperkend, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of langer duren. Daarom wordt geadviseerd om als behandeling met paroxetine niet meer nodig is deze geleidelijk af te bouwen door geleidelijke verlaging van de dosis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

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 twee maal 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 twee maal 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).

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Uit de beschikbare informatie over overdosering met paroxetine is een brede veiligheidsmarge gebleken. De ervaring met overdosering paroxetine heeft geleerd dat naast de symptomen genoemd onder rubriek 4.8 braken, verwijde pupillen, koorts, veranderingen van de bloeddruk, hoofdpijn, onwillekeurige spiercontracties, agitatie, angst en tachycardie zijn gemeld. In het algemeen herstelden patiënten zonder ernstige gevolgen zelfs als er doses tot 2000 mg alleen waren genomen. Gebeurtenissen als coma of ECG-veranderingen zijn af en toe gemeld, zeer zelden met een fatale afloop, maar in het algemeen wanneer paroxetine samen met andere psychotrope geneesmiddelen was ingenomen, met of zonder alcohol.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Behandeling bestaat uit de gebruikelijke algemene maatregelen bij overdosering met antidepressiva. Indien van toepassing moet de maag geledigd worden, ofwel door het opwekken van braken, of door maagspoeling, of beide. Na het ledigen van de maag kan gedurende de eerste 24 uur na de inname iedere 4 tot 6 uur 20 tot 30 gram actieve kool worden toegediend. Ondersteunende maatregelen met frequente bewaking van de vitale functies en zorgvuldige observatie is geïndiceerd.

5 Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva - selectieve serotonine-heropnameremmers, ATC-code: NO6A B05

Werkingsmechanisme

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

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

Overeenkomstig deze selectieve werking hebben *in vitro* studies laten zien dat paroxetine in tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva, een lage affiniteit heeft voor alfa₁, alfa₂, en beta-adrenoreceptoren, dopamine (D₂)' 5-HT₁achtige, 5-HT₂ en histamine (H₁) receptoren. Dit gebrek aan interactie met postsynaptische receptoren *in vitro*, is bevestigd in *in vivo* studies die de afwezigheid van CZS dempende en hypotensieve eigenschappen laten zien.

Farmacodynamische effecten

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

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

Dieronderzoek geeft aan dat paroxetine goed verdragen wordt door het cardiovasculair systeem. Paroxetine geeft na toediening aan gezonde proefpersonen geen klinisch significante veranderingen van de bloeddruk, de hartslag en het ECG.

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

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

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

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

Doseringsrespons

Bij onderzoeken met een vaste dosering is sprake van een vlakke dosisresponscurve, hetgeen geen voordeel suggereert voor het gebruik van hogere dan de aanbevolen doseringen. Er zijn echter enkele klinische gegevens die suggereren dat het naar boven titreren van de dosis voor sommige patiënten een gunstig effect kan hebben.

Werkzaamheid op lange termijn

De werkzaamheid van paroxetine op lange termijn bij depressie is aangetoond in een 52 weken durend onderhoudsonderzoek met terugvalpreventie-ontwerp: 12% van de patiënten die paroxetine kregen (20-40 mg per dag) vielen terug tegen 28% van de patiënten op placebo.

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Paroxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en ondergaat first-pass metabolisme. Door het first-pass metabolisme is de hoeveelheid paroxetine die beschikbaar is voor de systemische circulatie lager dan die die geabsorbeerd wordt uit het maagdarmkanaal. Gedeeltelijke verzadiging van het first-pass effect en verminderde plasmaklaring treden op als de belasting op het lichaam toeneemt met hogere enkelvoudige of meervoudige dosering. Dit leidt tot disproportionele toename van de plasmaconcentraties paroxetine en daardoor zijn de farmacokinetische parameters niet constant, wat leidt tot non-lineaire kinetiek. De non-lineariteit is echter in het algemeen klein en blijft beperkt tot die proefpersonen die lage plasmaspiegels bereiken bij lage doseringen. Steady state systemische spiegels worden bereikt 7 tot 14 dagen na het begin van de behandeling met onmiddellijke of controlled release

formuleringen en de farmacokinetische eigenschappen lijken niet te veranderen gedurende langdurige behandeling.

Distributie

Paroxetine wordt sterk gedistribueerd in het weefsel en farmacokinetische berekeningen geven aan dat slechts 1 % van de paroxetine in het lichaam in het plasma zit.

Ongeveer 95% van de aanwezige paroxetine is eiwitgebonden bij therapeutische concentraties.

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

Overdracht in de moedermelk van de mens en op de foetus van proefdieren treedt in kleine hoeveelheden op.

Metabolisme

De hoofdmoleculen van paroxetine zijn polair en geconjugeerde producten van oxidatie en methylering die direct geklaard worden. Gelet op hun relatief lage farmacologische activiteit is het zeer onwaarschijnlijk dat zij bijdragen aan de therapeutische effecten van paroxetine.

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

Eliminatie

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

De moleculenexcretie kent twee fasen en is in eerste instantie het resultaat van het first-pass metabolisme en wordt vervolgens geregeld door systemische eliminatie van paroxetine.

De eliminatie halfwaardetijd is variabel maar is in het algemeen 1 dag.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen en patiënten met nier-/leverfunctiestoornissen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

Reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat paroxetine van invloed is op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren. 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 direct effect op de foetus/neonaat.

6 Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

watervrije calciumwaterstoffosfaat,
natriumzetmeelglycolaat (type A),
magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

lactose monohydraat,
hypromellose,
macrogol 4000,
titaandioxide (E171),
ijzeroxide geel (E172),
ijzeroxide rood (E172).

Common Technical Document
Paroxetine (as mesilate) 20 mg
film-coated tablets

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package Leaflet

page 21/22

-
- 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
- Geen.
- 6.3 Houdbaarheid
- 3 jaar.
- 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- 6.5 Aard en inhoud van de verpakking
- Kartonnen doosjes met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 of 100 tabletten verpakt in:
PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking of
Al/Al blisterverpakking.
 - HDPE tablettencontainer met 500 tabletten.
- * Niet alle verpakkingsgroottes zijn in de handel verkrijgbaar.
- 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen
- Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
- 7 Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
- Kiron Pharmaceutica BV
Sterreschansweg 79
6522 GM Nijmegen
Nederland
- 8 Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen
- RVG 27106; Paroxetine Kiron 20 mg filmomhulde tabletten.

Common Technical Document
Paroxetine (as mesilate) 20 mg
film-coated tablets

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package Leaflet

page 22/22

9 Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning

Datum van eerste autorisatie: 25-09-2001

Datum van laatste vernieuwing autorisatie: n.v.t.

10 Datum van herziening van de tekst

Laatste gedeeltelijke herziening rubrieken: 4.4 en 4.8 op 26 september 2008