

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Seroxat 20 mg tablet, filmomhulde tabletten  
Seroxat 30 mg tablet, filmomhulde tabletten  
Seroxat Suspensie 2 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke Seroxat 20 mg tablet filmomhulde tablet bevat 20 mg paroxetine  
Elke Seroxat 30 mg tablet filmomhulde tablet bevat 30 mg paroxetine  
Elke ml Seroxat Suspensie 2 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik bevat 2 mg paroxetine

Hulpstoffen met bekend effect: elke 10 ml van de orale suspensie bevat:

- 20 mg methylparahydroxybenzoaat
- 6 mg propylparahydroxybenzoaat
- 0.9 mg zonnegeel FCF ( E110)
- 4 g sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet  
Suspensie voor oraal gebruik

Seroxat 20: witte ovale, biconvex, filmomhulde tablet met aan één zijde 20 of Seroxat 20 en aan de andere zijde een breukstreep.  
Seroxat 30: blauwe ovale, biconvex, filmomhulde tablet met aan één zijde 30 of Seroxat 30 en aan de andere zijde een breukstreep.  
Seroxat suspensie 2 mg/ml is een helder oranje redelijk visceuze suspensie met sinaasappelgeur/smaak.

De Seroxat 20 tablet bevatkan, indien gewenst, worden verdeeld in gelijke doses.

De Seroxat 30 tablet bevatten een breukstreep. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

De behandeling van

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

## **EPISODES VAN DEPRESSIE IN ENGERE ZIN**

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

Patiënten met episodes van depressie in engere zin (i.e.z.) moeten gedurende een voldoende lange periode van ten minste zes maanden behandeld worden om er zeker van te zijn dat ze symptomenvrij zijn.

## **OBSESSIEF-COMPULSIEVE STOORNIS (OCS)**

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 symptomenvrij 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 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 bij 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 symptomenvrij 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).

## **POST-TRAUMATISCHE STRESSSTOORNIS**

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).

## **ALGEMENE INFORMATIE**

### **ONTWENNINGSVERSCHEIJNSELEN GEZIEN BIJ STOPPEN MET PAROXETINE**

Abrupt stoppen moet worden vermeden (zie rubrieken 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 concentratiebereik overlapt diegene, die 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 deze onderzoeken de werkzaamheid niet adequaat aangetoond (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

- **Kinderen jonger dan 7 jaar**

Het gebruik van paroxetine is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 7 jaar. Paroxetine dient niet 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.

### Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen paroxetine eenmaal daags in de morgen met voedsel in te nemen.

De tablet dient doorgeslikt in plaats van gekauwd te worden.

Fles schudden voor gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Paroxetine is gecontraïndiceerd in combinatie met monoamineoxidaseremmers (MAOI's). In bijzondere omstandigheden kan linezolid (een antibioticum dat een reversibele non-selectieve MAOI is) worden toegediend in combinatie met paroxetine op voorwaarde dat er mogelijkheden zijn voor strikte controle op symptomen van serotoninesyndroom en voor het controleren van de bloeddruk (zie rubriek 4.5).

De behandeling met paroxetine kan worden gestart:

- twee weken na stoppen met een irreversibele MAOI of

- minimaal 24 uur na stoppen van een reversibele MAOI (bijv. moclobemide, linezolid, methylthioninechloride (methyleenblauw; een preoperatief visualiserend middel dat een reversibele MAOI is)).

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

Paroxetine dient niet gebruikt te worden in combinatie met thioridazine omdat, net als bij andere 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 pimoziide (zie sectie 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

##### **Pediatrie patiënten**

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

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

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en 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.

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 ze moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud (zie ook rubriek 5.1).

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na 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/psychomotore rusteloosheid**

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

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

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

#### **Manie**

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

#### **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. In aanvulling hierop: er zijn onderzoeken gedaan waarvan de uitkomsten suggereerden dat een toename in bloedglucosewaarden kan optreden wanneer paroxetine en pravastatine gelijktijdig worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

#### **Epilepsie**

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

#### **Insulten**

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

#### **Electroconvulsieve therapie (ECT)**

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

### **Glaucoom**

Net als voor andere SSRI's geldt, kan paroxetine mydriasis veroorzaken 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 en gynaecologische bloeding zijn gemeld. Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico lopen op bloedingen die niet gerelateerd zijn aan de menstruatie.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die SSRI's gelijktijdig met orale anticoagulantia gebruiken, geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden of andere geneesmiddelen die het risico op bloeding verhogen (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 (zie rubriek 4.8).

### **Interactie met tamoxifen**

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

### **Geneesmiddelen die de maag-pH beïnvloeden**

Bij patiënten die de orale suspensie toegediend krijgen, kan de paroxetine-plasmaconcentratie beïnvloed worden door de maag-pH. *In vitro* gegevens hebben aangetoond dat een zure omgeving vereist is voor het vrijkomen van het actieve geneesmiddel uit de suspensie, vandaar dat absorptie verminderd kan zijn bij patiënten met een hoge maag-pH of achloorhydrie, zoals na het gebruik van bepaalde geneesmiddelen (antacida, histamine-H<sub>2</sub>-receptor antagonisten, protonpompremmers), in bepaalde ziektestadia (bijv. atropische gastritis, pernicieuze anemie, chronische *Helicobacter pylori*-infectie), en na een operatie (vagotomie, gastrectomie). Er dient met de pH-afhankelijkheid rekening gehouden te worden als de paroxetineformulering wordt gewijzigd (de plasma-paroxetineconcentratie kan afnemen als patiënten met een hoge maag-pH van de tablet naar de suspensie voor oraal gebruik worden overgezet). Men dient voorzichtig te zijn met het starten of beëindigen van de behandeling van patiënten met geneesmiddelen die de maag-pH verhogen. In dergelijke situaties kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn.

### **Ontwenningssymptomen gezien bij het staken van behandeling met paroxetine**

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

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

Duizeligheid, sensorische verstoringen (waaronder paresthesie, elektrische schok sensaties en tinnitus), slaapstoornissen (waaronder intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid, tremor, verwarring, transpiratie, hoofdpijn, diarree, palpitations, 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 twee weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (twee-drie maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om paroxetine geleidelijk af te bouwen bij het staken van de behandeling over een periode van een aantal weken of maanden, naar de behoeften van de patiënt (zie *Ontwenningssymptomen gezien bij staken van de behandeling met paroxetine*, rubriek 4.2).

### **Waarschuwingen voor de hulpstoffen**

#### **Parabenen**

Seroxat suspensie voor oraal gebruik bevat methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216) (parabenen), waarvan bekend is dat ze urticaria veroorzaken; in het algemeen vertraagde reacties zoals contactdermatitis, maar in zeldzame gevallen een onmiddellijke reactie bronchospasme.

#### **Kleurstof zonnegeel**

Seroxat suspensie voor oraal gebruik bevat de kleurstof zonnegeel FCF (E110); deze kleurstof kan allergische reacties veroorzaken.

#### **Sorbitol (E420)**

Seroxat suspensie voor oraal gebruik bevat sorbitol (E420). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel 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 leiden tot het optreden van met 5-HT geassocieerde effecten (serotoninesyndroom: zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden en nauwgezetere klinische controle is vereist als serotonerge geneesmiddelen (zoals L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolid, methylthioninechloride (methyleenblauw), SSRI's, lithium, pethidine en sint-janskruid - *Hypericum perforatum* preparaten) gecombineerd worden met paroxetine. Voorzichtigheid is ook aanbevolen bij gebruik van fentanyl bij algehele anesthesie of bij de behandeling van chronische pijn. Gelijktijdig gebruik van paroxetine en MAOI's is gecontra-indiceerd vanwege het risico op serotoninesyndroom (zie rubriek 4.3).

### **Pimozide**

Verhoogde bloedspiegels van pimozide met een gemiddelde verhoging van 2,5 maal zijn voorgekomen tijdens een studie waarbij een enkele lage dosis pimozide (2 mg) werd toegediend samen met 60 mg paroxetine. Dit kan worden verklaard door het bekende CYP2D6-remmende vermogen van paroxetine. Vanwege de smalle therapeutische index van pimozide en de bekende mogelijkheid van pimozide om het QT-interval te verlengen, is het gelijktijdig gebruik van pimozide en paroxetine gecontra-indiceerd (zie 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 paroxetinedoseringen 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 paroxetine doseringsaanpassing (ofwel na de start ofwel na het staken van een enzyminductor) moet geschieden op geleide van het klinisch effect (verdraagbaarheid en werkzaamheid).

### **Neuromusculaire blokkers**

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

**Fosamprenavir/ritonavir:** gelijktijdige toediening van fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg tweemaal daags met paroxetine 20 mg dagelijks bij gezonde vrijwilligers gedurende 10 dagen verminderde de paroxetine-plasmaspiegels aanzienlijk met ongeveer 55%. De plasmaspiegels van fosamprenavir/ritonavir tijdens gelijktijdige toediening met paroxetine waren gelijk aan de referentiewaarden uit andere studies. Dit geeft aan dat paroxetine geen significant effect had op het fosamprenavir/ritonavir metabolisme. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van lange-termijn toediening van paroxetine en fosamprenavir/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), fenothiazine 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.

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 onderzoeken. Aangezien een afgenomen effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten dient gelijktijdige toediening met sterke CYP2D6-remmers (waaronder paroxetine), indien mogelijk, te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

### **Alcohol**

Net als geldt bij 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 rubriek 4.4).

### **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.

### **Pravastatine**

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

### **Geneesmiddelen die de maag-pH beïnvloeden**

*In vitro* gegevens hebben aangetoond dat dissociatie van de paroxetine uit de suspensie voor oraal gebruik pH-afhankelijk is. Daarom kunnen geneesmiddelen die de maag-pH veranderen (zoals antacida, protonpompremmers of histamine-H<sub>2</sub>-receptorantagonisten,) de paroxetine plasmaconcentraties beïnvloeden bij patiënten die de suspensie voor oraal gebruik gebruiken (zie rubriek 4.4).

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

### **Zwangerschap**

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

Paroxetine dient tijdens de zwangerschap uitsluitend te worden gebruikt als dit absoluut geïndiceerd is. De 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 *Ontwenningssymptomen gezien bij staken behandeling met paroxetine*, rubriek 4.2).

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

De volgende symptomen kunnen bij de pasgeborene optreden na gebruik door de moeder van paroxetine tijdens de latere stadia van de zwangerschap: ademhalingsproblemen, cyanose, apneu, insulsten, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, braken, hypoglykemie, 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.

Epidemiologische data suggereren dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persistente pulmonale hypertensie bij pasgeborenen (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer vijf gevallen per 1.000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen één tot twee gevallen van PPHN per 1.000 zwangerschappen voor.

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 nanogram/ml) of zeer laag (< 4 nanogram/ml) en er werden geen tekenen van geneesmiddeleffecten waargenomen bij deze zuigelingen. Aangezien er geen effecten worden verwacht kan borstvoeding worden overwogen.

### **Vruchtbaarheid**

In sommige onderzoeken bij dieren is aangetoond dat paroxetine de kwaliteit van sperma kan beïnvloeden (zie rubriek 5.3). *In vitro* gegevens uit menselijk materiaal kunnen enig effect op de spermakwaliteit suggeren, maar uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's (waaronder paroxetine) een effect op de spermakwaliteit reversibel lijkt te zijn. Tot nu toe is er geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

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

Hoewel paroxetine de dempende werking van alcohol op 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 (inclusief ecchymosis en gynaecologische bloedingen)

Zeer zelden: trombocytopenie

### **Immuunsysteemaandoeningen**

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

### **Endocriene aandoeningen**

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

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Vaak: toenames in cholesterolspiegels, verminderde eetlust

Soms: veranderde glykemische controle is gemeld bij diabetische patiënten (zie rubriek 4.4)

Zelden: hyponatriëmie

Hyponatriëmie 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, abnormale dromen (inclusief nachtmerries)

Soms: verwarring, hallucinaties  
Zelden: manische reacties, angst, depersonalisatie, paniekaanvallen, acathisie (zie rubriek 4.4)  
Niet bekend: suïcidale ideevorming, suïcidaal gedrag, agressie

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

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

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Soms: urineretentie, urine-incontinentie.

### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Zeer vaak: seksuele disfunctie.

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

Zeer zelden: priapisme.

### **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.

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak: asthenie, toename van het lichaamsgewicht.

Zeer zelden: perifere oedeem.

### **Ontwenningverschijnselen 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 ontwenningverschijnselen. Duizeligheid, sensorische aandoeningen (waaronder paresthesie, elektrische schoksensaties 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 zelfbepkend, 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 rubrieken 4.2 en 4.4).

### **Bijwerkingen gezien in klinisch onderzoek bij kinderen**

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 jonger dan 12 jaar. Bijkomende voorvallen die vaker gezien werden: 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 pediatrie 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen en tekenen

Uit de beschikbare informatie over overdosering met paroxetine is een brede veiligheidsmarge gebleken. De ervaring met een overdosering paroxetine heeft geleerd dat, naast de symptomen genoemd in rubriek 4.8, koorts en onwillekeurige spiercontracties zijn gemeld. In het algemeen herstelden patiënten zonder ernstige gevolgen, zelfs als er doses tot 2000 mg alleen waren genomen. Gebeurtenissen als coma of ECG-veranderingen zijn af en toe gemeld, zeer zelden met 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. Toediening van 20 tot 30 gram actieve kool kan worden overwogen indien mogelijk binnen een paar uur na inname van de overdosering om de absorptie van paroxetine te verminderen. Ondersteunende maatregelen met frequente bewaking van de vitale functies en zorgvuldige observatie is geïndiceerd. Behandeling van de patiënt dient te gebeuren zoals klinisch geïndiceerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva – selectieve serotonine-heropnameremmers, ATC-code: N06A B05

### Werkingsmechanisme

Paroxetine is een sterke en selectieve remmer van de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine) en de antidepressieve werking en effectiviteit bij de behandeling van obsessief-compulsieve stoornissen, sociale angststoornis/sociale fobie, algemene angststoornis, post-traumatische stressstoornis en paniekstoornis hangen vermoedelijk samen met de specifieke remming van de 5-HT-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 anti-cholinerge eigenschappen bezit.

Overeenkomstig deze selectieve werking hebben *in vitro* onderzoeken laten zien dat paroxetine in tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva, een lage affiniteit heeft voor  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , en beta-adrenoreceptoren, dopamine ( $D_2$ ), 5-HT<sub>1</sub>-achtige, 5-HT<sub>2</sub> en histamine-(H<sub>1</sub>)-receptoren. Dit gebrek aan interactie met postsynaptische receptoren *in vitro*, is bevestigd in *in vivo* onderzoeken 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-opnameremmers, veroorzaakt paroxetine symptomen van excessieve 5-HT-receptorstimulatie, indien toegediend aan dieren die eerder monoamineoxidase-(MAO-) remmers of tryptofaan kregen.

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

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

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

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

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

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

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

### **Volwassen analyse van suïcidaliteit**

Een paroxetine-specifieke analyse van placebo-gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen met psychiatrische stoornissen toonde een hogere frequentie van suïcidaal gedrag aan bij jong-volwassenen (in de leeftijd van 18-24 jaar), behandeld met paroxetine, vergeleken met placebo (2,19% versus 0,92%). In de oudere leeftijdsgroepen werd een dergelijke toename niet waargenomen. Bij volwassenen met ernstige depressieve stoornis (alle leeftijden), was er een toename in de frequentie van suïcidaal gedrag bij patiënten behandeld met paroxetine vergeleken met placebo (0,32% versus 0,05%). Al deze gevallen betroffen suïcidepogingen. De meerderheid van deze pogingen bij paroxetine (8 van de 11) kwam echter voor bij jongere volwassenen (zie ook rubriek 4.4).

### **Doseringsrespons**

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

### **Werkzaamheid op lange termijn**

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

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

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

De werkzaamheid van paroxetine op de lange termijn bij de behandeling van sociale angststoornis en gegeneraliseerde angststoornis en post-traumatische stressstoornis is onvoldoende 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 met paroxetine behandelde patiënten met een frequentie van 1,74% vergeleken met 0,74% bij met placebo behandelde patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische gegevens**

### **Absorptie**

Paroxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd en ondergaat first-pass metabolisme. Door het first-pass metabolisme is de hoeveelheid paroxetine die beschikbaar is voor de systemische circulatie lager dan diegene, 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).

### **Biotransformatie**

De hoofdmoleculen van paroxetine zijn polair en geconjugeerde producten van oxidatie en methylering die direct geklaard worden. Gelet op hun relatief lage farmacologische activiteit is het zeer onwaarschijnlijk dat zij bijdragen aan de therapeutische effecten van paroxetine. Het metabolisme compromitteert de selectieve werking van paroxetine op de neuronale 5-HT opname niet.

### **Eliminatie**

De uitscheiding van onveranderd paroxetine in de urine is over het algemeen minder dan 2% terwijl die van de metabolieten ongeveer 64% van de dosering is. 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 metabolietenexcretie 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 één 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 met 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 zes maal hoger 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 door het verlagen van de vruchtbaarheidsindex en het aantal zwangerschappen. Bij ratten werden een stijging van de mortaliteit van pups en vertraagde ossificatie (botvorming) 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**

Seroxat 20 mg tablet:

Tabletkern: tweebasisch calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341), natriumzetmeelglycollaat (Type A), magnesiumstearaat (E470b).

Tabletomhulling: hypromellose (E464), macrogol 400, polysorbaat 80 (E433), titaandioxide (E171).

Seroxat 30 mg tablet:

Tabletkern: tweebasisch calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341), natriumzetmeelglycollaat (Type A), magnesiumstearaat (E470b).

Tabletomhulling: hypromellose (E464), macrogol 400, polysorbaat 80 (E433), titaandioxide (E171), indigokarmijn (E132).

Seroxat suspensie 2 mg/ml: polacrilinekalium, colloïdaal cellulose (E460), propyleenglycol (E1520), glycerol (E422), sorbitol (E420), methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), watervrij citroenzuur (E330), natriumcitraatdihydraat (E331), saccharinenatrium (E954), simethiconemulsie, natuurlijke smaakstoffen (sinaasappel en citroen), zonnegeel FCF (E110), gezuiverd water.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**



Tabletten:

3 jaar.

Suspensie:

2 jaar (1 maand na eerste keer openen).

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

Tabletten:

Bewaren beneden 30°C.

Suspensie:

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht .

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

Tabletten 20 mg:

Opaak PVC/Al-papier-blisterverpakking. Tablettenflacons van polypropyleen met polyethyleen sluitingen kunnen ook worden gebruikt.

Verpakkingsgroottes: 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 en 500 tabletten

E.A.G.-verpakking met 50 tabletten.

Tabletten 30 mg:

Opaak PVC/Al- of opaak PVC/PVDC/Al-blisterverpakking. Tablettenflacons van polypropyleen met polyethyleen sluitingen kunnen ook worden gebruikt.

Verpakkingsgroottes: 28, 30, 56 en 60 tabletten

Niet alle verpakkingsgroottes zijn in de handel verkrijgbaar.

Suspensie:

Amberkleurige, glazen flacon met polypropyleen dop met polyethyleen binnenlaag à 150 ml suspensie.

Een polypropyleen maatbekertje is bijgevoegd.

Verpakkingsgrootte: 150 ml.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen speciale vereisten.

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

GlaxoSmithKline BV

Huis ter Heideweg 62

3705 LZ Zeist

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

Seroxat 20 mg tablet: RVG 14668.

Seroxat 30 mg tablet: RVG 27135.

Seroxat suspensie 2 mg/ml: RVG 20557.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Seroxat 20 mg tablet: 17 juni 1991.

Seroxat 30 mg tablet: 17 december 2001.

Seroxat suspensie 2 mg/ml: 5 oktober 1999.

Datum van laatste hernieuwing (voor alle drie producten): 27 september 2010.

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.8: 20 mei 2015