

Indicatie

Behandeling van depressie, paniekstoornis, obsessieve-compulsieve stoornis, sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis en posttraumatische stressstoornis.(1,2) Alleen de eerste twee indicaties worden hier besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Depressie

Paroxetine wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van depressie, vergelijkbaar met fluvoxamine, mirtazapine en venlafaxine, bij een matig bewijs voor effectiviteit, een groot interactiepotentieel en niet mogen fijnmalen van de tablet. Er is geen significant effect ten opzichte van placebo bij de behandeling van een depressie bij kwetsbare ouderen (gemiddelde leeftijd 88 jaar) en geen effect bij patiënten met dementie als comorbiditeit.

De voorkeursmiddelen binnen deze groep zijn **citalopram** en **sertraline** wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen (behalve bij depressie bij dementie), een kleiner interactiepotentieel en een goed gebruiksgemak.[3]

Paniekstoornis

Paroxetine wordt door Ephor niet geadviseerd voor de behandeling van paniekstoornis wegens ontbreken van voldoende gecontroleerde studies bij ouderen.(4)

Dosering: doseringsaanpassing voor ouderen: maximaal 40 mg per dag.

Gebruiksgemak: 1x daagse dosering. De tablet mag niet worden fijngemalen; tevens in druppelvorm verkrijgbaar, deze hebben een bittere smaak.

Stopinformatie: verminder de dosis met 25% per 4-6 weken. Bij paroxetine en venlafaxine treden onttrekkingsverschijnselen vaker op, mogelijk door de korte eliminatiehalfwaardetijd.(5)

Ervaring: middel groot met ruim 500 in RCTs bestudeerde oude patiënten.(4, 6-14)

Effectiviteit:

Depressie:

Uit een RCT bij kwetsbare oude patiënten (>80 jaar) blijkt dat de behandeling van lichte tot matige depressie niet significant effectiever is dan placebo.(6) In een RCT bij patiënten met gemiddelde leeftijd van 70 jaar was er wel een significant effect ten opzichte van placebo.(7)

Het effect van paroxetine is niet significant verschillend van fluoxetine en sertraline.(8,9) Antidepressiva hebben geen effect bij depressie in combinatie met dementie.(9) Venlafaxine was significant effectiever dan paroxetine in één studie, maar vergelijkbaar in een andere studie.(10,11) Paroxetine is in twee studies vergelijkbaar met amitriptyline.(12,13) Paroxetine is over een behandelingsperiode van 16 weken vergelijkbaar effectief met mirtazapine.(14)

Paniekstoornis

In een zeer kleine studie bij ouderen voor de behandeling van een paniekstoornis (gemiddelde leeftijd 69±5 jaar) werden de patiënten willekeurig ingedeeld in 3 behandelgroepen: paroxetine (40 mg/dag; n=17), individuele cognitieve gedragstherapie (n=20) of een controle behandeling (n=12). Bij een nieuwe paniekstoornis blijkt dat cognitieve gedragstherapie een beter effect heeft dan behandeling met paroxetine voor wat betreft vermijdingsgedrag. Bij een bestaande paniekstoornis blijkt dat er geen verschil in effect is op het vermijdingsgedrag, maar dat paroxetine behandeling een beter effect te heeft op de agorafobie gedachten dan cognitieve gedragstherapie.(4)

Bijwerkingen:

Paroxetine geeft zeer vaak (>10%) misselijkheid en vaak (1-10%) anticholinerge bijwerkingen, zoals droge mond, obstipatie, slaperigheid en visusstoornissen en soms urineretentie.

Vooraf in de beginfase van het gebruik kan hyponatriëmie optreden met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname.

De belangrijkste bijwerkingen bij ouderen boven de 75 jaar: hyponatriëmie, verwardheid en misselijkheid Deze bijwerkingen komen bij ouderen vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën.

Interactiepotentieel: groot met 15-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: gebaseerd op multiple dose studies met 20 en 30 mg paroxetine is de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen statistisch significant langer ten opzichte van jongeren. Er is bij beide groepen echter wel een grote variabiliteit van de farmacokinetische eigenschappen.(17,18)

Uitgebreide tekst

Dosering

Doseringsaanpassing voor ouderen: maximaal 40 mg per dag.

Depressie

Begindosering: 20 mg 1×/dag; indien nodig de dosering geleidelijk verhogen in stappen van 10 mg.

Paniekstoornis

Begindosering: 10 mg 1×/dag vervolgens geleidelijk verhogen in stappen van 10 mg tot aanbevolen dosering van 40 mg/dag.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Nierfunctiestoornis

Bij creatinineklaring <30 ml/min dosis beperken tot het lage uiteinde van het doseringsbereik.

Leverfunctiestoornis

Dosis beperken tot het lage uiteinde van het doseringsbereik.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1x daagse dosering. De tablet mag niet worden fijngemalen; tevens in druppelvorm verkrijgbaar, deze hebben een bittere smaak.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stopinformatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Verminder de dosis met 25% per 4-6 weken. Bij paroxetine en venlafaxine treden onttrekkingsverschijnselen vaker op, mogelijk door de korte eliminatiehalfwaardetijd.(5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

>65 jaar: meer dan 500 patiënten.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 9.201 mannen en 21.479 vrouwen.

≥75 jaar: 4.809 mannen en 15.622 vrouwen.

Paroxetine is sinds 1991 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Depressie

Placebo gecontroleerde studies

In een RCT bij patiënten >80 jaar, die in een verpleeghuis verbleven met een lichte tot matige depressie, werd gedurende acht weken de effectiviteit van paroxetine 10-30 mg (n=12, gemiddelde leeftijd 87 jaar, 50% vrouw) vergeleken met placebo (n=12, gemiddelde leeftijd 89 jaar, 80% vrouw). De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17-items), Clinical Global Impression Scale (CGI) en de Cornell Scale for Depression (CS). In de paroxetinesgroep werd 56% van de patiënten als "very much improved" of "much improved" geassocieerd (een CGI-C score van 1 of 2) in vergelijking met 36% in de placebogroep. Dit verschil was echter niet statistisch significant. De auteurs concludeerden dat paroxetine voor de behandeling van lichte tot matige depressie bij kwetsbare oude patiënten niet significant effectiever is dan placebo.(6)

In een RCT werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van controlled-release (CR) paroxetine (tot 50 mg/dag, n=104, gemiddelde leeftijd 70±6, 48% vrouw), immediate-release (IR) paroxetine (tot 40 mg/dag, n=106, gemiddelde leeftijd 70±7, 57% vrouw) en vergeleken met placebo (n=109, gemiddelde leeftijd 69±5, 63% vrouw) voor de

behandeling van ouderen met een late-life depressie. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HAMD-17 en CGI score. Respons (CGI score van 1 of 2), werd in 72% in de paroxetine-CR, ($p < 0.02$ ten opzichte van placebo), 65% in de paroxetine-IR ($p = 0.06$ ten opzichte van placebo) en 52% in de placebogroep behaald. 43%, 44% en 26% van de patiënten in de paroxetine-CR, paroxetine-IR en placebogroep bereikte remissie (HADM17 totale score ≤ 7 , $p \leq 0.01$). De auteurs concludeerden dat paroxetine-CR en-IR significant effectiever zijn voor de behandeling van ouderen met een latelife depressie dan placebo.(7)

Actiefgecontroleerde studies

In een dubbelblinde studie ($n = 106$, gemiddelde leeftijd 74 jaar), werd paroxetine (20-40 mg) gedurende zes weken vergeleken met fluoxetine (20-60 mg). De effectiviteit werd in week 1, 3 en 6 gemeten aan de hand van de HDRS(21 items), de Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) en de CGI. Paroxetine en fluoxetine lieten beiden een bescheiden reductie van de HDRS en MADRS score zien. Op basis van de MADRS score werd geen significant verschil in effectiviteit tussen beide middelen aangetoond. Aan het einde van de studieperiode, was het aantal responders in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. De effectiviteit van paroxetine en fluoxetine was niet significant verschillend wanneer als uitkomstmaat het aantal patiënten met een uiteindelijke HDRS score ≤ 11 of een CGI score ≤ 2 werd gebruikt.(8)

In een open-label studie werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van drie verschillende SSRI's bij de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd 80-98 jaar) met elkaar vergeleken. De patiënten werden behandeld met paroxetine 10-30 mg ($n = 16$), fluoxetine 10-30 mg ($n = 23$) of sertraline 50-150 mg ($n = 11$). In de gehele groep ($n = 50$) was het percentage responders 42%. Gemiddeld werd de HDRS-21 score met 36% verminderd. Wanneer paroxetine, fluoxetine en sertraline onderling werden vergeleken werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden.

Paroxetine, fluoxetine en sertraline waren niet effectief bij depressieve patiënten met Alzheimer of vasculaire dementie. In de groep depressieve patiënten met een aandoening van het centrale zenuwstelsel liet 8% van de Alzheimer patiënten ($n = 2$) en 6% van de patiënten met vasculaire dementie ($n = 7$) een $\geq 50\%$ reductie van de HDRS-21 score zien in vergelijking met 83% van de patiënten met een depressie secundair aan een medische aandoening. Deze resultaten bevestigen volgens de auteurs eerdere verklaringen dat antidepressiva mogelijk minder effectief zijn bij ouderen met een depressie secundair aan dementie.(9)

Paroxetine (26 mg, range 10-60 mg) is bij 15 depressieve ouderen met gemiddelde leeftijd 78 ± 4 jaar (60% vrouw) vergeleken met venlafaxine (165 mg, range 75-300 mg) bij 15 depressieve ouderen met gemiddelde leeftijd 74 ± 4 jaar (53% vrouw), die niet adequaat reageerden op tenminste twee eerdere behandelingen met antidepressiva. Aan het einde van de studie was het aantal respondenten voor paroxetine (33%) kleiner vergeleken met venlafaxine (60%). In totaal liet 53% van de patiënten uit de paroxetinegroep en 27% van de patiënten uit de venlafaxinegroep geen response op de behandeling zien. Er was een significante verbetering in Hamilton Rating Scale voor Depressie (HAM-D) voor beide middelen, maar een kleiner percentage verbeterde met paroxetine (-12,5) dan met venlafaxine (-19,5; $p < 0,05$). De verbetering op de klinische globale (CGI) schaal was voor venlafaxine significant beter (-3,5) in vergelijking met

paroxetine (-2,3; $p < 0,05$). De gemiddelde verandering op de geriatrische depressie schaal was -3,2 voor paroxetine en -6,0 voor venlafaxine ($p < 0,3$). (10)

Paroxetine (20-40 mg, bij 53 ouderen (gemiddelde leeftijd 75 ± 6 jaar, 57% vrouw) is in een Chinese studie vergeleken met venlafaxine (75-150 mg) bij 52 ouderen (gemiddelde leeftijd 75 ± 6 jaar, 60% vrouw). Het aantal responders was vergelijkbaar: paroxetine: 96%, venlafaxine: 88%. (11)

In een multicenter, dubbelblinde studie ($n=91$) werd paroxetine vergeleken met amitriptyline (hoeveelheden onbekend) bij oudere depressieve ziekenhuis patiënten (gemiddelde leeftijd 71 jaar). Na 6 weken werd een 50% of meer reductie op de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) bij respectievelijk 64% en 58% waargenomen (significantie niet beschikbaar). (12)

In een dubbel-blinde studie ($n=101$) werd de behandeling van oudere depressieve patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met 20 mg paroxetine vergeleken met 50 mg amitriptyline. De dosering werd na 1 week verhoogd tot respectievelijk 30 mg/dag en 100 mg/dag. Een significante reductie ($p < 0,01$) (van baseline tot het einde van de behandeling) van 50% of meer op de score van de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), werd bij 76% van de paroxetine gebruikers en 86% van de amitriptyline gebruikers bereikt. Een significante verbetering in de Clinal Global Impression score (CGI) werd aangetoond voor zowel bij paroxetine (57%) als bij amitriptyline (52%). (13)

De effectiviteit van paroxetine ($n=120$, gemiddelde leeftijd 72 jaar) voor de behandeling van ernstig depressieve ouderen werd gedurende 8 weken vergeleken met mirtazapine ($n=126$, gemiddelde leeftijd 72 jaar). [14] De studieperiode was onderverdeeld in 2 fasen, een fase van 8 weken en een verlengde behandelingsfase van 16 weken. De startdosis was 20 mg paroxetine en 15 mg mirtazapine. Na 14 dagen werd de dosis verhoogd naar 30 mg voor beide groepen.

De primaire effectiviteit die werd gemeten was het percentage patiënten met een 50% afname van HAM-D-17 score. Remissie werd gedefinieerd als een HAM-D-17 score ≤ 7 . Op ieder meetpunt waren er met paroxetine minder responders en minder patiënten in remissie dan met mirtazapine. Voor responders was het verschil op dag 14 significant ($16 \pm 13\%$ versus $35 \pm 28\%$; $p=0,005$) en voor patiënten in remissie was het verschil significant op dag 42 ($23 \pm 19\%$ versus $39 \pm 31\%$; $p=0,044$). De gemiddelde tijd tot respons was 42 dagen voor paroxetine en 26 dagen voor mirtazapine. In de verlengde behandelingsfase was er geen verschil in effectiviteit. (14)

Paniekstoornis

Ouderen met een paniekstoornis met agorafobie ($n=49$; gemiddelde leeftijd 69 ± 5 jaar) werden willekeurig ingedeeld in 3 behandelgroepen: paroxetine (40 mg/dag; $n=17$), individuele cognitieve gedragstherapie ($n=20$) of een controle behandeling ($n=12$). De conditie aan het begin van het onderzoek en het resultaat na 14 weken behandeling werd beoordeeld aan de hand van de agorafobie gedachten vragenlijst en de mobility inventory avoidance scale (MI-A) (vermijdingsgedrag). Verschil wordt gemaakt tussen een bestaande paniekstoornis of een nieuwe paniekstoornis. Bij een nieuwe paniekstoornis blijkt dat cognitieve gedragstherapie een beter effect heeft dan behandeling met paroxetine voor wat betreft vermijdingsgedrag. Bij een bestaande paniekstoornis blijkt dat er geen verschil in effect is op het vermijdingsgedrag, maar dat

paroxetine behandeling een beter effect te heeft op de agorafobie gedachten dan cognitieve gedragstherapie.(4)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

De NNT voor bereiken van remissie ten opzichte van placebo is 6.(7)

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Het kan enkele weken tot een drie maanden duren voordat het effect merkbaar is.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Geen gegevens bekend.

Bijwerkingen en Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen?

In een dubbelblinde studie (n = 106, gemiddelde leeftijd 74 jaar) werd geen significant verschil in incidentie van bijwerkingen tussen paroxetine en fluoxetine gevonden. Paroxetine en fluoxetine lieten een verbetering van de cognitieve functies zien.[8]

De verdraagbaarheid van 20-45 mg paroxetine (n=120, gemiddelde leeftijd 72 jaar) werd gedurende 20 weken vergeleken met 15-45 mg mirtazepine (n=126, gemiddelde leeftijd 72 jaar) bij depressieve ouderen. 83% van de patiënten met paroxetine en 80% met mirtazepine had een bijwerking. Met paroxetine hadden significant meer patiënten misselijkheid (19% vs. 6%), tremor (11% vs. 4%) en flatulentie (12% vs. 3%) en minder gewichtstoename (0% vs. 11%) en droge mond (10% vs. 27%) dan met mirtazepine. 31% van de patiënten stopte de behandeling met paroxetine en 23% met mirtazepine vanwege bijwerkingen.[14]

In een dubbelblinde studie (n = 242, gemiddelde leeftijd 75,4 jaar) werd gedurende 1 jaar het effect van paroxetine (20-40 mg per dag) en fluoxetine (20-60 mg per dag) op de cognitieve functies van depressieve ouderen onderzocht. De cognitie werd onderzocht aan de hand van de Buschke Selective Reminding Test, de Blessed Information and Memory Test (BIMT), de Clifton Assessment Schedule (CLAS), de Cancellation Task Test, de Wechsler Paired Word (WPW) Test en de MMSE. Aan het eind van de studieperiode was er een significante verbetering van aandacht, geheugen en leervermogen.(15)

In een retrospectieve cohort studie uit 9 databases in Canada (n=138.246 in SSRI en controle groep) over de periode 2003-2012 bij ouderen boven de 65 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) was het gebruik van tweede generatie SSRI's geassocieerd met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname met hyponatriëmie in de eerste 30 dagen na aanvang van de medicatie (RR 5,46; 95% CI, 4,32-6,91) ten opzichte van niet-gebruikers. Voor paroxetine was dit 57/20886 (0,28%) versus 8/20866 (0,04%) voor niet-gebruikers; relatief risico 8,00 (95% CI=3,65-17,55; p=008). Congestief hartfalen en gebruik van diuretica zijn geassocieerd met een absolute toename van hyponatriëmie bij SSRI gebruik.(16)

De ontwikkeling van hyponatriëmie werd bestudeerd in oudere patiënten met depressie in de late levensfase, die meededen aan een behandelingsstudie (n=15; gemiddelde leeftijd 75,7±5) zonder onderliggende ziekte of andere medicatie waarvan bekend is dat deze hyponatriëmie kan veroorzaken of de antidiuretische hormoon (ADH) secretie kan veranderen. Na 2 weken behandeling met 10 mg paroxetine werd in 6 van de 15 patiënten hyponatriëmie (serum natriumgehalte <135 mmol/L) gemeten. Implicierend dat dit een veel voorkomende bijwerking is die van voorbijgaande aard kan zijn.(17)

Bij 91 patiënten (gemiddelde leeftijd 71 jaar) met depressie werd het gebruik van paroxetine vergeleken met amitriptyline (hoeveelheid niet bekend). Bijwerkingen waren vergelijkbaar voor beide groepen, maar bij paroxetine, waren er vaker angst en agitatie en bij amitriptyline waren er meer anticholinerge bijwerkingen.(12)

Bij 101 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met depressie werd het gebruik van paroxetine (20-30 mg) vergeleken met amitriptyline (50-100 mg). Bijwerkingen werden minder vaak gerapporteerd bij paroxetine (34%) dan bij amitriptyline (63%)(p=0,02).(13)

Van de zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerking is misselijkheid, en van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen slaperigheid, spierzwakte, duizeligheid, sensorische aandoeningen, visusstoornissen, obstipatie, diarree, droge mond, asthenie en verminderde eetlust voor de oude patiënt het meest belangrijk.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

De belangrijkste bijwerkingen bij ouderen boven de 75 jaar: hyponatriëmie, verwardheid en misselijkheid. Deze bijwerkingen komen bij ouderen vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën. Vooral in de beginfase van het gebruik kan hyponatriëmie optreden met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname.(bron Vigilyze database)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) obstipatie, agitatie, droge mond, slaperigheid, visusstoornissen en soms (0,1-1%) verwarring, hallucinaties, mydriasis en urineretentie.

Delier:

soms (<1%) verwardheid en hallucinaties.

Duizeligheid:

vaak:1-10%.

Valneiging en/of motorische functie:

vaak (1-10%) asthenie, slaperigheid, spierzwakte, duizeligheid, sensorische aandoeningen en visusstoornissen en zelden (0,01-0,1%) acathisie. Bij kwetsbare ouderen is het valrisico en het risico op botfracturen vergroot.

Sedatieve effecten:

vaak (1-10%) slaperigheid.

Orthostatische effecten:

Zeer zelden orthostatische hypotensie, voorbijgaande stijging en daling van de bloeddruk en posturale hypotensie.

Invloed op voedselinname:

Zeer vaak (>10%) misselijkheid, vaak (1-10%) een verminderde eetlust, diarree, obstipatie, braken en droge mond. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Hemostase:

Soms (< 1%) abnormale bloedingen (voornamelijk van huid en slijmvliezen) en zeer zelden (< 0,01%) gastro-intestinale bloedingen. SSRI's remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd.

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Soms (< 1%) tachycardie en zelden (0,01-0,1%) bradycardie, hyponatriëmie (vooral in de eerste 30 dagen na start van de medicatie) en verlenging QT-interval.

Cognitie:

Soms (< 1%) verwardheid en hallucinaties. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Interactiepotentieel

Gelijktijdig gebruik met pimozide is gecontra-indiceerd, omdat via een onbekend mechanisme paroxetine de bloedspiegel van pimozide kan verhogen en dit middel een smalle therapeutische index heeft.

Serotoninesyndroom

Gelijktijdig gebruik – en gebruik binnen twee weken na behandeling – met niet selectieve, irreversibele MAO-remmers is gecontra-indiceerd vanwege de kans op het 'serotoninesyndroom' met ernstige en mogelijk fatale verschijnselen.(1) Niet binnen 24 uur na een reversibele MAO-remmer (moclobemide, linezolid) gebruiken. Niet binnen een week na staken van paroxetine starten met een MAO-remmer. Gelijktijdig gebruik met moclobemide en selegiline wordt sterk ontraden, vanwege de kans op het serotoninesyndroom en omdat beiden via CYP2D6 worden gemetaboliseerd.

Vermijd de combinatie met serotonineprecursors (L-tryptofaan), triptanen, tramadol, pethidine, andere SSRI's, dextromethorfan en preparaten die sint-janskruid bevatten. Linezolid alleen gelijktijdig gebruiken indien er controle is op symptomen van het serotoninesyndroom en de bloeddruk.

CYP2D6 remming

Vermijd gelijktijdig gebruik met tamoxifen; paroxetine kan door CYP2D6-remming een afname van de plasmaspiegel van 65-75% van de actieve metaboliet (endoxifen) veroorzaken.

Paroxetine kan de werking van middelen die via CYP2D6 worden gemetaboliseerd, zoals klasse IC-anti-aritmica, andere SSRI's, antipsychotica (perfenazine, risperidon), atomoxetine en tricyclische antidepressiva mogelijk versterken.

Overige interacties

Gelijktijdig gebruik van SSRI's met lithium kan leiden tot een hogere incidentie van bijwerkingen. Wees voorzichtig met fentanyl.

Middelen die het microsomale enzymstelsel van de lever remmen, zoals cimetidine, kunnen de biologische beschikbaarheid doen verhogen.

Gelijktijdig gebruik van fenytoïne en andere anticonvulsiva kan leiden tot stijging van de incidentie van bijwerkingen.

Fosamprenavir of ritonavir kan de plasmaconcentratie met 55% verlagen.

Bij gebruik van middelen die de bloedstolling verminderen, dient men rekening te houden met een mogelijk verlengde bloedingstijd door SSRI's.

Pravastatine kan in combinatie met paroxetine de bloedglucosespiegel laten stijgen.

Bij de suspensie voorzichtig zijn met gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de pH van de maag verhogen.

Het interactiepotentieel is groot met 15-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Wees voorzichtig bij epilepsie, diabetes mellitus, hartaandoeningen, Brugada syndroom, risico van hyponatriëmie, ulcus pepticum en een vergroot bloedingsrisico. Een onderliggende manie kan verergeren of manifest worden.(1)

Farmacokinetiek

Paroxetine is een specifieke serotonineheropnameremmer (SSRI). Het remt selectief de heropname van serotonine in het neuron.(1,2)

Paroxetine wordt in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. 64% wordt als metaboliet met de urine uitgescheiden en 2% onveranderd. De eliminatiehalfwaardetijd is circa 24 uur.(1,2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Een studie liet zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen (leeftijd 60-82 jaar) na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 20 mg gemiddeld 18 respectievelijk 30 uur was. De eliminatiehalfwaardetijd na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg was gemiddeld 18 respectievelijk 38 uur. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde vrijwilligers (leeftijd 21- 44 jaar) was na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg gemiddeld 10,5 respectievelijk 20,9 uur. Alleen na meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg was het verschil statistisch significant. De auteurs concludeerden dat de meerderheid van de depressieve ouderen een verlengde eliminatiehalfwaardetijd met een grote variabiliteit laat zien. Echter, de klinische relevantie van deze verlenging is nog onduidelijk.(18)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Een studie liet zien dat de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd na meervoudige doseringen van paroxetine 20 mg bij ouderen (n=16) gemiddeld 29,5 uur en bij jongeren

gemiddeld 17,4 uur (n=20) was. Beide groepen lieten een grote interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische eigenschappen zien.(19)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee. 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.(1)

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiters

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiters?

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.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiters [paroxetine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [paroxetine](#).
3. Ephor rapport_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. Hendriks G-J, Keijsers GPJ, Kampman M, Hoogduin CAL and Oude Voshaar RC. Predictors of outcome of pharmacological and psychological treatment of late-life panic disorder with agoraphobia. *Int. J. Geriatric Psychiatry* 2012; 27:146-150.
5. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
6. Burrows AB, Salzman C, Satlin A, et al. A randomized placebo-controlled trial of paroxetine in nursing home residents with non-major depression. *Depression and Anxiety* 2002; 15: 102- 110.
7. Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, et al. Efficacy of Controlled-Release Paroxetine in the Treatment of Late-Life Depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1065-1074.
8. Schöne W, Ludwig M. A Double-Blind Study of Paroxetine Compared With Fluoxetine in Geriatric Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6, suppl 2): 34S-39S.

9. Trappler B, Cohen CI. Use of SSRIs in "Very Old" Depressed Nursing Home Residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6:83-89.
10. Mazeh D, Shahal B, Aviv A, et al. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6): 371-375.
11. Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ. Comparison study of venlafaxine and paroxetine for the treatment of depression in elderly Chinese inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 189- 190.
12. Geretsegger C, Stuppaeck CH, Mair M, Platz T, Fartacek R, Heim M. Multicenter double blind study of paroxetine and amitriptyline in elderly depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Jun; 119(3): 277-81.
13. Hutchinson DR, Tong S, Moon CA, Vince M, Clarke A. Paroxetine in the treatment of elderly depressed patients in general practice: a double-blind comparison with amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol*. 1992 Jun;6 Suppl 4:43-51.
14. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Double-Blind Randomized Comparison of Mirtazapine and Paroxetine in Elderly Depressed Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(5): 541-550.
15. Cassano GB, Puco F, Scapicchio PL, et al. Paroxetine and Fluoxetine Effects On Mood and Cognitive Functions in Depressed Nondemented Elderly Patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(5): 396-402.
16. Gandhi S Shariff SZ, Al-Jaishi A et al. Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: a population-based cohort study of older adults. *American Journal Kidney disease* 2017; 69(1): 87-96.
17. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, ulsant BH, Heynolds CF and Pollock BG. Paroxetine-induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone(SIADH). *J. of geriatric psychiatry and neurology* 2003; 16(3): 160-164.
18. Lundmark J, Thomsen IS, Fjord-Larsen T, et al. Paroxetine: pharmacokinetic and antidepressant effect in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (suppl 350): 76-80.
19. Bayer AJ, Roberts NA, Allen EA, et al. The pharmacokinetics of paroxetine in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (suppl 350): 85-86.