

BIJLAGE 1

**LIJST MET FANTASIENAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN EN HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiernaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Oostenrijk	Gerot Pharmazeutika GesmbH Arnethgasse 3 A-1160 Wien Austria	Allenopar 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Allen Pharmazeutika GesmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Paroxetin ‘Allen’ 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Arcana Arzneimittel GmbH Zimbagasse 5 A-1147 Wien Austria	Paroxetin ‘Arcana’ 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl/Tirol Austria	Paluxetil 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Seroxat 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Seroxat 2 mg / ml – oral suspension	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Glaxopar 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	ParoglaX 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Paroxetin ‘GSK’ 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Hexal Pharma GmbH Wilhelminestrasse 91/IIf/3 A-1160 Wien Austria	Paroxat 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Hexal Pharma GmbH Wilhelminestrasse 91/IIf/3 A-1160 Wien Austria	Paroxat 40 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Interpharm Produktions GmbH Effingergasse 21 A-1160 Wien Austria	Paroxetin ‘Interpharm’ Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Lannacher Heilmittel GmbH Schlossplatz 1 A-8502 Lannach Austria	Ennos 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs – GmbH Albert Schweitzer Gasse 3 A-1140 Wien Austria	Paroxetin ‘Merckle’ 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Oostenrijk	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs – GmbH Albert Schweitzer Gasse 3 A-1140 Wien Austria	Paroxetin ‘ratiopharm’ 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Stada Arzneimittel GmbH Heiligenstädter str. 52 A-1190 Wien Austria	Parocetan 20 mg – Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Bexal Av J. Bordet 168, 1140 Brussels, Belgium	Paroxetine Bexal 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Bexal Av J. Bordet 168, 1140 Brussels, Belgium	Paroxetine Bexal 40 mg	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Eurogenerics N.V. Heizel Esplanade Heysel B 22 B-1020 Brussel Belgium	Paroxetine EG 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
België	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
België	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax Suspension orale	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
België	GlaxoSmithKline s.a./n.v.	Seroxat	20 mg	Tablet	Oraal gebruik

	Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium				
België	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
België	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat Suspension orale	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
België	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Danmark	Parocetan 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Danmark	Paroxetiphar 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Ratiopharm Belgium s.a./n.v. Rue Aaint-Lambert 141 B-1200 Bruxelles Belgium	Paroxetine – Ratiopharm 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Merck n.v./s.a. Brusselsesteennweg 288 B-3090 Overijse Belgium	Merck – Paroxetine 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos str. P.O. Box 51407 3505 Lemesos Cyprus	Arkedis	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Cyprus	Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos str. P.O. Box 51407 3505 Lemesos Cyprus	Arketis	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Cyprus	SmithKline Beecham PLC 980, Great West Road Brentford Middlesex UK	Seroxat	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Cyprus	SmithKline Beecham PLC 980, Great West Road Brentford Middlesex UK	Seroxat	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Tsjechië	Apotex Europe Ltd Rowan House 41 London Street, Reading, Berkshire, RG1 4PS, UK	Apo-Parox	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië	Hexal A/S, Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denmark	Parolex 20	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië	Hexal A/S, Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denmark	Parolex 40	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-890 79 Ulm, Germany	Paroxetin-Ratiopharm 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Tsjechië	Chemical works of Gedeon Richter Ltd, Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hungary	Remood 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië	Chemical works of Gedeon Richter Ltd, Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hungary	Remood 30 mg	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië	Smithkline Beecham Pharmaceuticals New Horizont Court, TW8 9EP Brentford, Middlesex UK	Seroxat 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië	Smithkline Beecham Pharmaceuticals New Horizont Court, TW8 9EP Brentford, Middlesex UK	Seroxat 30 mg	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 2620 Albertslund Denmark	Paroxetine '1A Farma'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 2620 Albertslund Denmark	Paroxetine '1A Farma'	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Denemarken	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Oxetine	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetin 'GEA'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetin 'GEA'	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroc	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroc	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroneurin	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroneurin	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Denemarken	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Roxac	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Roxac	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Alpharma AS Harbitzalléen 3 Skøyen, 0212 Oslo Norge	Paroxetin 'Alpharma'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria	Paroxetin 'Biochemie'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria	Paroxetin 'Biochemie'	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	DuraScan Medical Products A/S Svendborgvej 243 5260 Odense S Denmark	Serodur	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL UK	Paroxetin 'Generics'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Generics (UK) Limited	Pasero	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

	Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL UK				
Denemarken	Genthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Paroxetin 'Genthon'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	Seroxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	Seroxat	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	Seroxat	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Denemarken	NM Pharma A/S Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Denmark	Paroxetin 'NM'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	NM Pharma A/S Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Denmark	Paroxetin 'NM'	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	PharmaCoDane Aps Marielundvej 46 A 2730 Herlev Denmark	Paroxetin 'PCD'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Denemarken	Copyfarm A/S Energivej 15 5260 Odense S Denmark	Paroxetin 'Copyfarm'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Copyfarm A/S Energivej 15 5260 Odense S Denmark	Paroxetine 'Copyfarm'	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Meparox	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Meparox	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Paroscope	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Pharmascope Ltd. Unit 107 Ashbourne Industrial Estate Co. Meath Ireland	Paroscope	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	United Nordic Pharma A/S Hammervej 7 2970 Hørsholm Denmark	Paroxetin 'UNP'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Denemarken	United Nordic Pharma A/S Hammervej 7 2970 Hørsholm Denmark	Paroxetin 'UNP'	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxegen	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxegen	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin 'Ratiopharm'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Sopax	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Pasorex	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Scand Pharm Generics AB Ynglingagatan 14, 5tr S-11347 Stockholm Sweden	Serorex	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Scand Pharm Generics AB Ynglingagatan 14, 5tr S-11347 Stockholm Sweden	Serorex	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Denemarken	Scand Pharm Generics AB Ynglingagatan 14, 5tr S-11347 Stockholm Sweden	Seroxetabs	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Euplix	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Paroxetin 'Synthon'	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Parsyn	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Varoxetin	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland	Glaxo Group Ltd Berkeley Avenue, Greenford Middlesex TW8 9GS United Kingdom	Paroxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland	Hexal AG Industriestrasse 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetinhexal 20	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Estland	Hexal AG Industriestrasse 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetinhexal 40	40 mg	Tablet	Oraal gebruik

Estland	Richter Gyömrői ut 19-21 H-1103 Budapest X Hungary	Rexetin	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Estland	Richter Gyömrői ut 19-21 H-1103 Budapest X Hungary	Rexetin 30 mg	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Estland	SmithKline Beecham 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom	Seroxat	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Estland	SmithKline Beecham 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom	Seroxat	30 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Optipar	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Genthon BV Microweg 22 6545 CM NIJMEGEN The Netherlands	Euplix	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Pharmcom Oy Keijumaki 6B 30 02130 Espoo Finland	Parox	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Finland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin ratiopharm	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	SmithKline Beecham Plc 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	SmithKline Beecham Plc 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Finland	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 BAD VILBEL Germany	Paroxetin Stada	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Chiesi SA 11 Avenue Dubonnet 92400 Courbevoie France	Divarius	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires G GAM Europarc 33 rue Auguste Perret 94042 creteil cedex France	Paroxetine G GAM	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires G GAM Europarc 33 rue Auguste Perret 94042 creteil cedex France	Paroxetine G GAM	40 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik

Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Deroxat	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Deroxat	20 mg / 10 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Paroxetine GSK	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Paroxetine GSK	20 mg / 10 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire Paucourt 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roy France	Paroxetine Paucourt	20 mg / 10 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Frankrijk	KIRON Pharmaceutica BV Groesbeekseweg 11 6524 ck nijmegen	Paroxetine Kiron	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Merck Generiques 34 rue saint romain 69359 Lyon cedex 08 France	Paroxetine Merck	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Qualimed 34 rue saint romain 69359 Lyon cedex 08 France	Paroxetine Qualimed	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Ratiopharm GmbH	Paroxetine Ratiopharm	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik

	Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany				
Frankrijk	Laboratoire Saint-Germain 100 route de Versailles 78163 Marly-le Roy France	Paroxetine Saint Germain	20 mg / 10 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Duitsland	1 A Pharma GmbH Keltenring 1+3 82041 Oberhaching Germany	Paroxetin – 1A Pharma40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	1 A Pharma GmbH Keltenring 1+3 82041 Oberhaching Germany	Paroxetin – 1 A Pharma 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	AbZ-Pharma GmbH Dr. Georg-Spohn-Str. 7 89143 Blaubeuren Germany	Paroxetin AbZ 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2 – 18 61118 BAD VILBEL Germany	Paroxistad 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Aliud Pharma GmbH & Co.KG Gottlieb-Daimler-Str. 19 89150 Laichingen Germany	Paroxetin AL 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Alpharma-ISIS GmbH & Co.KG Elisabeth-Selbert-Str. 1 40764 Langenfeld Germany	Paroxetin-Isis 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Duitsland	AWD.Pharma GmbH & Co.KG Leipziger Str. 7-13 01097 Dresden Germany	Paroxetin AWD 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Sandoz Pharmaceuticals GmbH Carl-Zeiss-Ring 3 85737 Ismaning Germany	Paroxetin Sandoz 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Betapharm Arzneimittel GmbH Kobelweg 95 86156 Augsburg Germany	Paroxetin beta 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Betapharm Arzneimittel GmbH Kobelweg 95 86156 Augsburg Germany	Paroxetin beta 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Ct-Arzneimittel GmbH Lengeder Str. 42a 13407 Berlin Germany	Paroxetin von ct 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Henning Arzneimittel GmbH & Co.KG Liebigstr. 1-2 65439 Floersheim Germany	Depar	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Holsten Pharma GmbH Im Bürgerstock 7 79241 Ihringen Germany	Paroxetin Holsten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Duitsland	IIP-Institut für industrielle Pharmazie Forschungs-und Entwicklungsgesellschaft GmbH Benzstr. 2a 63741 Aschaffenburg Germany	Osepar	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Esparma GmbH Lange Göhren 3 39171 Osterweddingen Germany	Aroxetin	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Biomo pharma GmbH Lendersberstr. 86 53721 Siegburg Germany	Paroxetin-biomo 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	IIP-Institut für industrielle Pharmazie Forschungs-und Entwicklungsgesellschaft GmbH Benzstr. 2a 63741 Aschaffenburg Germany	Trapar	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Basics GmbH Hemmelrather Weg 201 51377 Leverkusen Germany	Paroxetin Basics 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL UK	Pasero 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Seroxat Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Seroxat Suspension	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Tagonis Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Tagonis Suspension	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Duitsland	Heumann Pharma GmbH Südwestpark 50 90449 Nürnberg Germany	Paroxetin Heumann 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroc 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroc 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxat 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxat 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Duitsland	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Roxac 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Roxac 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Lichtenstein Pharmazeutica GmbH & Co Industrstr. 26 56218 Mulheim-Karlich Germany	ParoLich 20 Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetin Lindo 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Paroxetin Lindo 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Merck dura GmbH Frankfurter Str. 133 64293 Darmstadt Germany	Paroxedura 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Merck dura GmbH Frankfurter Str. 133 64293 Darmstadt Germany	Paroxedura 30 mg Filmtabletten	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Duitsland	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co KG Elisabeth-Selbert-Str. 23 D-40764 Langenfeld Germany	Paroxetin-neuraxpharm 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin-ratiopharm 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 D-89079 Ulm Germany	Paroxetin-ratiopharm 30 mg Filmtabletten	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Oxepar Suspension	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Paxil Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG Theresienhöhe 11 80339 München Germany	Paxil Suspension	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Duitsland	Stadapharm GmbH Stadastr. 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Paroxetin STADA 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Synthon B.V. Microweg 22 NL-6545 CM Nijmegen The Netherlands	Euplix 20 mg Filmtabletten	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	TAD Pharma GmbH	Paroxetin TAD 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

	Heinz-Lohmann-Str. 5 D-27472 Cuxhaven Germany	Filmtabletten			
Griekenland	GlaxoSmithKline A.E.B.E. 266 Kifissias Avenue 15232 Chalandri, Athens Greece	Seroxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	GlaxoSmithKline A.E.B.E. 266 Kifissias Avenue 15232 Chalandri, Athens Greece	Seroxat	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Griekenland	GlaxoSmithKline A.E.B.E. 266 Kifissias Avenue 15232 Chalandri, Athens Greece	Seroxat	10 mg/5 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Hongarije	Apotex Europe Ltd. Rowan House 41 London Street RG 14 Berkshire UK	Apodepi filmtabletta	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Hexal Hungária Kft. Tímár u.20. 1034 Bp	Paretin 20 mg filmtabletta	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Hexal Hungária Kft. Tímár u.20. 1034 Bp	Paretin 40 mg filmtabletta	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	IIP-Institut für industrielle Pharmazie F&E GmbH Benzstraße 2a D-63741 Aschaffenburg Germany	Parhun filmtabletta	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Hongarije	Generics UK Ltd. Potters Bar EN6 1AG Hertfordshire UK	Parogen 20 mg filmabletta	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztenyés torony Hungary	Paroxat 20 mg filmtabletta	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztenyés torony Hungary	Paroxat 30 mg filmtabletta	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztenyés torony Hungary	Paroxat szirup	2 mg/ml	Stroop	Oraal gebruik
Hongarije	Ratiopharm Hungary Kft. Uzsoki u. 36/A 1145 Bp Hungary	Paroxetin ratiopharm 20 mg filmtabletta	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Richter Gedeon Rt. Gyömrői út 19-21. 1103 Bp Hungary	Rextine 20 mg filmtabletta	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Richter Gedeon Rt. Gyömrői út 19-21. 1103 Bp, Hungary	Rexetine 30 mg filmtabletta	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Glaxo Smith Kline Kft. 1124 Bp. Csörsz u. 43. MOM Park Gesztenyés torony Hungary	Seroxat 20 mg tabletta	20 mg	Tablet	Oraal gebruik

Ierland	Rowex Limited, Newtown, Bantry, Co. Cork, Ireland	Paroxetine Tablets 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	Rowex Limited, Newtown, Bantry, Co. Cork, Ireland	Paroxetine Tablets 40 mg	40 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	Genthon BV, Microweg 22, 6545 CM, Nijmegen, The Netherlands	Meloxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Paroxetine 2 mg/ml	2 mg/ml	Drank	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Paroxetine Tablets 30 mg	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	Norton Healthcare Limited, IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks London E16 2QJ, UK	Paroxetine Tablets 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	Norton Healthcare Limited, IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks London E16 2QJ, UK	Paroxetine Tablets 30 mg	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	Rowex Limited, Newtown, Bantry, Co. Cork, Ireland	Parox Tablets 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik

Ierland	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Ltd, Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Seroxat Tablets 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Ltd, Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Seroxat Tablets 30 mg	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Ireland) Ltd, Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Ireland	Seroxat Oral Suspension	20 mg / 10 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
IJsland	Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Ireland	Paroxetin NM Pharma	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	GlaxoSmithKline ehf, Thverholt 14, P.O.Box 5499, 125 Reykjavik, Iceland	Seroxat	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
IJsland	GlaxoSmithKline ehf, Thverholt 14, P.O.Box 5499, 125 Reykjavik, Iceland	Seroxat	2 mg / ml	Mengsel	Oraal gebruik
IJsland	Omega Farma ehf.	Paroxat	10 mg	Tablet	Oraal gebruik

	Skútuvogi 1H, 104 Reykjavik, Iceland				
IJsland	Omega Farma ehf. Skútuvogi 1H, 104 Reykjavik, Iceland	Paroxat	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
IJsland	Omega Farma ehf. Skútuvogi 1H, 104 Reykjavik, Iceland	Paroxat	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
IJsland	Synthon BV Microweg 22 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Euplix	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	EG S.p.A. Via Pavia, 6 20136 Milano Italy	Paroxetina EG	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Abbot S.p.A. Via Pontina KM 52, 04010 Campo Verde (Aprilia), Latina Italy	Sereupin	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Abbot S.p.A. Via Pontina KM 52, 04010 Campo Verde (Aprilia), Latina Italy	Sereupin	2 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

Italië	GlaxoSmithKline S.p.A. Via Fleming 2 37135 Verona Italy	Seroxat	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	GlaxoSmithKline S.p.A. Via Fleming 2 37135 Verona Italy	Seroxat	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Italië	Merck Generics Italia Spa Via Aquileia 35 Cinisello Balsamo Italy	Paroxetina Merck Generics	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Synthon BV, Microweg 22, 6545 CM, Nijmegen, The Netherlands	Daparox	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Valda Laboratori Farmaceutici S.p.A. – Via Zambeletti, 20021 Baranzate Di Bollate, Milano Italy	Eutimil	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Valda Laboratori Farmaceutici S.p.A. Via Zambeletti, 20021 Baranzate Di Bollate, Milano Italy	Eutimil	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Letland	Medochemie Ltd P.O. Box 51409 CY-3505 Limassol Cyprus	Arkedis	20 mg	Tablet	Oraal gebruik

Letland	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Paroxat	10 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Paroxat	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Paroxat	30 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Seroxat	10 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Seroxat	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	Glaxo Group Limited Greenford Middlesex UB6 0NN UK	Seroxat	30 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik

Letland	Gedeon Richter Ltd Gyomroi 19-21 H-1103 Budapest Hungary	Rexetin	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	Gedeon Richter Ltd Gyomroi 19-21 H-1103 Budapest Hungary	Rexetin	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	Hexal AG Industriestrasse 25 Holzkirchen D-83607 Germany	ParoxetinHexal	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	Hexal AG Industriestrasse 25 Holzkirchen D-83607 Germany	ParoxetinHexal	40 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen Germany	ParoxetinHexal	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen	Hexal AG Industriestrasse 25 D-83607 Holzkirchen Germany	ParoxetinHexal	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi ut 19-24 1103 Budapest Hungary	Rexetin	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Litouwen	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi ut 19-24 1103 Budapest Hungary	Rexetin	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen	SmithKline Beecham plc SB House, Great West road, Brentford, Middlesex, United Kingdom	Seroxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen	SmithKline Beecham plc SB House, Great West road, Brentford, Middlesex, United Kingdom	Seroxat	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Aropax	20 mg/10 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	30 mg	Tablet	Oraal gebruik

Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a./n.v. Rue du Tilleul, 13 B-1332 Genval Belgium	Seroxat	20 mg /10 ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck s.a., 288 Brusselsesteenweg, B-3090 Overijse Belgium	Merck-Paroxetine 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Malta	Smithkline Beecham Plc SB House Great West Road Bentford TW8 9BD Middlesex United Kingdom	Seroxat	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Malta	Actavis hf Reykjavikurvegur 78 220 Hafnarfjordur Iceland	Paxetin	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Centrafarm Services B.V., Nieuwe Donk 9, P.O.Box 289, 4870 Ag Etten-Leur, The Netherlands	Paroxetine CF 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Genthon BV Box 7071 GN NIJMEGEN The Netherlands	Paroxetine 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	GlaxoSmithKline BV, Huister Heideweg 62, P.O.Box 780, 3700 At Zeist The Netherlands	Seroxat Suspensie 2 mg / ml	2 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

Nederland	GlaxoSmithKline BV, Huister Heideweg 62, P.O.Box 780, 3700 At Zeist The Netherlands	Seroxat 20 mg tablets	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	GlaxoSmithKline BV, Huister Heideweg 62, P.O.Box 780, 3700 At Zeist The Netherlands	Seroxat 30 mg tablets	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	Hexal Pharma Nederland B.V. Pastoorslaan 28, P.O.Box 251 2182 Bx Hillegom, The Netherlands	Paroxetine 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	Hexal Pharma Nederland B.V. Pastoorslaan 28, P.O.Box 251 2182 Bx Hillegom, The Netherlands	Paroxetine 40 mg	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	I.C.C. BV P.O.Box 75 6920 Ab Duiven The Netherlands	Paroxetine 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Generics BV, Dieselweg 25, NL-3752 Lb Bunschoten, The Netherlands	Paroxetine Merck 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Nederland	Multipharma BV, Gemeenschapspolderweg 28 P.O.Box 216 1382 Gr Weesp The Netherlands	MP-Paroxetine 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Noorwegen	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine Gea	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Demark	Paroxetine Gea	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria	Paroxetin Biochemie	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Duranor AS, Oslo, Norway	Serodur	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	GlaxoSmithKline AS, Forskingsveien 2a, Postbox 180 Vinderen, N-0319, Oslo, Norway	Seroxat	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	NM Pharma AS, Lilleakerveien, 2B, Oslo, Norway	Paroxetin NM Pharma	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Ratiopharm GmbH, Graf-Acro-Strasse 3, D-89079 Ulm, Germany	Paroxetin Ratiopharm	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 BAD VILBEL, Germany	Paroxetin Stada	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Polen	Apotex Inc. ul. Homera 46, 04-624 Warsaw Poland	Apo-Parox 20	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen	Pliva Kraków Zakłady Farmaceutyczne S.A. ul. Mogilska 80, 31-546 Cracow. Poland	Deprozol 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm, Germany	Paxeratio	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen	Gedeon Richter Ltd. H-1103 Budapest, Gyömrői ut 19- 21, Hungary	Rexetin	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd. 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS UK	Seroxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd. 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS UK	Seroxat	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen	Hexal Polska Sp. z o.o. ul Domaniewska 50C 02-672 Warsaw Poland	Paxtin 20	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen	Hexal Polska Sp. z o.o. ul Domaniewska 50C 02-672 Warsaw Poland	Paxtin 40	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Portugal	Jaba Farmacêutica, S.A. Edifício Jaba – Rua da Tapada Grande, 2 – Zona Industrial da Abrunheira 2710-089 Sintra	Denerval	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Alpharma ApS Rua Virgílio Correia, 11-A 1600-219 Lisboa Portugal	Paroxetina Alpharma 20 mg Comprimidos	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Biara – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Ramalho Ortigão, 45-A, 1070-228 Lisboa Portugal	Paroxetina Biara 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, A-6250 Kundl Austria	Paroxetina Sandoz 20 mg Comprimidos	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Farma APS – Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua José Galhardo n.º 3, loja 3 - C/v 1750-131 Lisboa Portugal	Paroxetina APS 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Bexal Produtos Farmacêuticos S.A. Rua Prof. Ricardo Jorge, 5 A- Miraflores 1495-153 Algé	Paroxetina Bexal 20 mg Comprimido revestido por película	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Rua José Galhardo n.º 3, 1750-131 Lisboa Portugal	Paroxetina Generis 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Portugal	GlaxoSmithkline Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés	Seroxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	GlaxoSmithkline Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque Miraflores 1495-131 Algés	Seroxat	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Portugal	Instituto Luso-Fármaco, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés	Calmus	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A. Estrada Nacional 117-2 2724-503 Alfragide	Oxepar	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Instituto Luso-Fármaco, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3, Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés	Oxepar	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Portugal	Medibial – Produtos Médicos e Farmacêuticos, S.A, Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado	Paxetil	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Medibial – Produtos Médicos e Farmacêuticos, S.A, Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado	Paxetil	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik

Portugal	Merck Genéricos – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Alfredo da Silva, 3 – C, P-1300-040 Lisboa Portugal	Paroxetina Merck Genericos 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Merck S.A, Rua Alfredo da Silva, 3-C, P-1300-040 Lisboa Portugal	Paxpar	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Edifício Tejo - 6º Piso - Rua Quinta do Pinheiro 2790-143 Carnaxide	Paroxetina Ratiopharm 20 mg Comprimidos	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Synthon B.V. Microweg 22, 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Parox	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Tecnimede – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua Prof. Henrique de Barros Edifício Sagres, 3º A 2685-338 Prior Velho	Paroxetina Tecnimede 20 mg Comprimidos Revestidos	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije	Generics UK Ltd. Station Close, Potters Bar, Herts EN6 1TL UK	Paretin 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskaes Vej 89 2000 Fraderiksberg Denmark	Parolex 20	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Slowakije	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskaes Vej 89 2000 Fraderiksberg Denmark	Parolex 40	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije	ratiopharm GmbH Gras-Orco-Strasse 3 89079 Ulm	Paroxetini-ratiopharm 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi út 19-21 1103 Budapest Hungary	Remood 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi út 19-21 1103 Budapest Hungary	Remood 30 mg	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije	SmithKlineBeecham Pharmaceuticals 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat 20 mg tbl flm	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije	SmithKlineBeecham Pharmaceuticals 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS UK	Seroxat 30 mg tbl flm	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štridon 90, Ljubljana Slovenia	Paroxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Slovenië	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štridon 90, Ljubljana Slovenia	Paroxat	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štridon 90, Ljubljana Slovenia	Seroxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië	GlaxoSmithKline d.o.o., družba za promet s farmacevtskimi izdelki, Knezov štridon 90, Ljubljana Slovenia	Seroxat	30 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië	Merck, Proizvodnja in prodaja farmacevtskih in kemijskih proizvodov, d.o.o., Dunajska 156, Ljubljana Slovenia	Parogen	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine GEA	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine GEA	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Alpharma AS, P.O. Box 158, Skoyen, N-0212 Oslo, Norway	Paroxetin Alpharma	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	AWD. Pharma GmbH & Co. KG Leipziger Str. 7-13 01097 Dresden Germany	Paroximed	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Zweden	Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Ireland	Paroxetin Scand Pharm	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Seroxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Seroxat	2 mg /ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Paroxetin ratiopharm	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Paroxat	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Meradel	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB, Box 263, SE-431 23 Mölndal, Sweden	Eoxat	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Zweden	Heumann Pharma GmbH, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, Germany	Deoxatine 20 mg Filmdragerade tabletter	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Lichtenstein Pharmazeutica GmbH	Mediparox	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

	& Co. Industrstr. 26 56218 Mulheim-Karlich Germany				
Zweden	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Paroxetin "Medis"	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Paroxetabs	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Parotamed	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Paraxodil	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Primoxatine	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Denmark	Titroxatine	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH & Co. KG Elisabeth-Selbert-Str. 23 D-40764 Langenfeld Germany	Isoxatine	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3,	Paroxin	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

	D-89079 Ulm, Germany				
Zweden	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Germany	Parocetan	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Germany	Paroxiflex	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2 – 18, 61118 Bad Vilbel, Germany	Paroxistad	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Synthon BV, Microweg 22, 6545 CM Mijmegen, The Netherlands	Euplix	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany	Medoxatine	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg	Paroxetina Gea 20 mg	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetina Gea 40 mg	40 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Spanje	Bexal Farmaceutica S.A. Ventura Rodriguez 7, 5 planta 28008 Madrid Spain	Paroxetina Bexal 20 mg comprimidos EFG	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Davur S.L. Teide, 4-planta baja Poligono Empresarial La Marina 28700 San Sebastian de los Reyes, Madrid Spain	Paroxetina Davur 20 mg Comprimidos Recubiertos EFT	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Faes Farma S.A. Maximo Aguirre 14, 48940 Lejona (Vizcaya)	Motivan 20 mg, comprimidos	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Fournier S.A. Ronda de Poniente 16 28760-Tres Cantos, Madrid Spain	Casbol 20 mg comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	GlaxoSmithKline S.A. Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos, Madrid Spain	Seroxat 20 mg comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Alter S.A. Mateo Inurria 30 28036 Madrid Spain	Paroxetina Alter 20 mg comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Belmac S.A. Teide, 4-planta baja Poligono Empresarial La Marina 28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid Spain	Xetin 20 mg comprimidos recubiertos	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik

Spanje	Merck Genericos S.L. Ctra.n-152 Km 19 – Poligono Merck 08100 Mollet del Valles, Barcelona Spain	Paroxetina Merck 20 mg Comprimidos recubiertos EFG	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Mundogen Farma S.A. Marqués de Villabrágima 37 28035 Madrid Spain	Paroxetina Mundogen 20 mg comprimidos con cubierta pelicular EFG	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmaceutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764 08013 Barcelona Spain	Frosinor 20 mg Comprimidos con cubierta pelicular	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Ratiopharm España S.A. Avda. De Burgos, 16D – 5a planta 28036 Madrid Spain	Paroxetina ratiopharm 20 mg comprimidos recubiertos EFT	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Rimafar S.L. Pololigono Malpica Calle c, No 4 50016 Zaragoza	Paroxetina Rimafar 20 mg comprimidos recubiertos EFT	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Synthon BV Microweg 22 NL 6545 CM Nijmegen The Netherlands	Paroxetina Synthon	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Tamarang S.A. Balmes, 84-4-2a 08008 Barcelona Spain	Paroxetina Tamarang	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik

Spanje	Tamarang S.A. Balmes, 84-4-2a 08008 Barcelona Spain	Paroxetina Apotex-Farma	20 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Denmark	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	A/S GEA Farmaceutisk Fabrik Holger Danskes Vej 89 DK-2000 Frederiksberg Demark	Paroxetine 40 mg Tablet	40 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Alpharma Ltd; Whiddon Valley; Barnstaple; N. Devon EX32 8NS, UK	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Alpharma Ltd; Whiddon Valley; Barnstaple; N. Devon EX32 8NS, UK	Paroxetine 30 mg Tablet	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Apotex Europe Limited; Rowan House; 41 London street; Reading; Berkshire RG1 4PS UK	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Generics (UK) Limited; Station Close; Potters Bar; Hertfordshire EN6 1TL, UK	Paroxetine 20 mg Film-coated tablet	20 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

Verenigd Koninkrijk	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Seroxat Tablets 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Seroxat Tablers 30 mg	30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Seroxat Liquid 20 mg/10ml	2 mg / ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Paroxetine Hydrochloride Tablets 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Paroxetine Hydrochloride Tablets 30 mg	30 mg	Tablet	Oraal gebruik

Verenigd Koninkrijk	GlaxoSmithKline UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	Paroxetine Hydrochloride Liquid 20mg/10ml	2 mg/ml	Suspensie voor oraal gebruik	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Lagap Pharmaceuticals Ltd; Woolmer Way; Bordon; Hampshire GU35 9QE, UK	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Medis-Danmark A/S Havelse Molle 14 DK-3600 Frederikssund Danmark	Paroxetine 20 mg Tablet	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Norton Healthcare Limited; IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks, London E16 2QJ, UK	Paroxetine Hydrochloride Tablets 20 mg	20 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-89079 Ulm, Germany	Paroxetine 20 mg tablets	20 mg	Tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEMENE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN DIE PAROXETINE BEVATTEN (zie bijlage I)

Paroxetine is een fenylpiperidinederivaat en is een krachtige en selectieve remmer van de presynaptische heropname van 5-hydroxytryptamine (5-HT). Paroxetine inhibeert de neuronale heropname van serotonine en bevordert zo de serotonerge transmissie. Paroxetine werd in 1990 voor het eerst goedgekeurd als antidepressivum in het VK. Vervolgens werd paroxetine goedgekeurd voor de behandeling van uiteenlopende psychische stoornissen in alle EU-lidstaten. De indicaties waarvoor paroxetine momenteel is goedgekeurd in de EU omvatten episodes van depressie in engere zin (i.e.z.) (MDD of major depressive disorder), paniekstoornis, obsessief-compulsieve stoornis (OCS), sociale fobie/sociale angststoornis, gegeneraliseerde angststoornissen en post-traumatische stressstoornis (PTSS).

Sinds de goedkeuring zijn er bedenkingen geuit in verband met onthoudingsreacties geassocieerd met paroxetine. Uit klinische experimenten, waarin onder andere een geleidelijke dosisverlaging aan het einde van de behandeling werd bestudeerd, blijkt dat 30% van patiënten symptomen ontwikkelden na het beëindigen van de behandeling met paroxetine, vergeleken met 20% bij patiënten die stopten met placebogebruik. Hoewel de meeste symptomen vermeld in de klinische experimenten niet ernstig waren en niet beschreven werden als hevig, kwamen er vervolgens aanwijzingen uit spontane meldingen dat sommige patiënten ernstige en hevige symptomen ontwikkelden bij het beëindigen van de behandeling met paroxetine.

Het probleem van suïcidaal gedrag bij patiënten behandeld met paroxetine werd in het verleden al besproken in de literatuur en op nationaal niveau in sommige lidstaten. In mei 2003 werden in het VK de gegevens bestudeerd van klinische experimenten met paroxetine bij de behandeling van pediatrische OCS, sociale fobie/sociale angststoornis en episodes van depressie i.e.z. en er werd geconcludeerd dat deze gegevens wezen op een verband tussen het gebruik van paroxetine en een toegenomen risico op emotionele labiliteit met inbegrip van zelfbeschadiging, vijandigheid en suïcidaal gedrag bij kinderen en adolescenten. Verscheidende analyses suggereren dat het risico op deze uitkomsten 1,5 tot 3,2 keer hoger is bij paroxetine dan bij placebo. Bovendien kon de werkzaamheid niet worden aangetoond bij deze populatie. Het VK heeft op deze gegevens gereageerd door het gebruik van paroxetine voor kinderen van 18 jaar of jonger met depressieve stoornissen te contra-indiceren.

Op 13 juni 2003 startte het VK een verwijzingsprocedure bij het EMEA overeenkomstig het artikel 31 van de Richtlijn 2001/83/EC met wijzigingen, voor paroxetine-bevattende geneesmiddelen. Op basis van de hierboven vermelde gegevens over onthoudingsreacties en suïcidaal gedrag, beschouwde het VK het in het belang van de Gemeenschap om de risico/batenbalans van paroxetine opnieuw te evalueren en heeft het CHMP gevraagd om te adviseren of de vergunningen voor het in de handel brengen voor paroxetine-bevattende geneesmiddelen behouden, aangepast of teruggetrokken moeten worden.

WERKZAAMHEID

Een discussie over de werkzaamheid van paroxetine-bevattende geneesmiddelen vond plaats bij het CHMP op basis van de beoordelingsrapporten van de rapporteur en co-rapporteur en de gegevens voorgelegd door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen.

Werkzaamheid bij volwassenen

Episodes van depressie i.e.z.

De werkzaamheid van paroxetine voor de behandeling van episodes van depressie i.e.z. bij volwassenen werd vastgesteld en ondersteund door een groot aantal korte- en langetermijnexperimenten. De langetermijnwerkzaamheid van paroxetine voor episodes van depressie i.e.z. werd gedemonstreerd in een studie van een onderhoudsbehandeling voor recidiefpreventie van 52 weken: 12% van de patiënten die paroxetine kregen (20-40 mg dagelijks) recidiveerden, ten opzichte van 28% van de patiënten op placebo.

Obsessief-compulsieve stoornis

De werkzaamheid van paroxetine voor de behandeling van OCS bij volwassenen werd onderzocht in korte- en langetermijnstudies. Er werden significante en relevante resultaten verkregen in enkele van de kortetermijnstudies. De langetermijnwerkzaamheid van paroxetine voor de behandeling van OCS werd onderzocht in drie 24-weekse studies over onderhoudsbehandelingen met recidiepreventie opzet. Eén van de drie studies leverde een significant verschil op in de proportie van terugval voor paroxetine (38%) vergeleken met placebo (59%).

Paniekstoornis

De werkzaamheid van paroxetine voor de behandeling van paniekstoornissen bij volwassenen werd onderzocht in enkele korte- en langetermijnstudies. Er werden significante en relevante resultaten verkregen in enkele van deze studies. De langetermijnwerkzaamheid van paroxetine voor paniekstoornissen werd gedemonstreerd in een 24-weekse studie over een onderhoudsbehandeling met recidiepreventie opzet: 5% van de patiënten die paroxetine (10-40 mg per dag) kregen recidiveerden, ten opzichte van 30% van de patiënten op placebo. Dit werd ondersteund door een 36 weken durende onderhoudsstudie.

Sociale fobie/sociale angststoornis

De werkzaamheid van paroxetine in de behandeling van sociale angststoornissen bij volwassenen werd onderzocht in enkele korte- en langetermijnstudies. Er werden significante en relevante resultaten verkregen in de kortetermijnstudies, maar niet in de langetermijnstudies en daarom heeft het CHMP geconcludeerd dat de langetermijnwerkzaamheid niet voldoende werd aangetoond.

Gegeneraliseerde angststoornis

De werkzaamheid van paroxetine voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornissen bij volwassenen werd onderzocht in enkele korte- en langetermijnstudies. Er werden significante en relevante resultaten verkregen in de kortetermijnstudies, maar niet in de langetermijnstudies en daarom heeft het CHMP geconcludeerd dat de langetermijnwerkzaamheid niet voldoende werd aangetoond.

Post-traumatische stressstoornis

De werkzaamheid van paroxetine voor de behandeling van PTSS bij volwassenen werd onderzocht in enkele korte- en langetermijnstudies. Het CHMP was van mening dat er ondanks enige problemen in de studies, die voornamelijk verband hielden met het feit dat veel patiënten leden aan co-morbide depressie, er aanwijzingen zijn die de werkzaamheid ondersteunen voor deze indicatie, maar de langetermijnwerkzaamheid werd niet voldoende bewezen.

Op basis van de beoordeelde gegevens concludeerde het CHMP dat paroxetine werkzaam is voor de behandeling van episodes van depressie i.e.z., obsessief-compulsieve stoornis, paniekstoornis met en zonder agorafobie, sociale fobie/sociale angststoornis, gegeneraliseerde angststoornis en post-traumatische stressstoornis. Het CHMP stemde er ook mee in dat de hierboven vermelde informatie over de langetermijnwerkzaamheid opgenomen dient te worden in rubriek 5.1 (Farmacodynamische eigenschappen) van de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Dosering

Het CHMP heeft ook de beschikbare gegevens bestudeerd die de aanbevolen dosering ondersteunen voor elk van de bovengenoemde indicaties. De aanbevolen dagelijkse dosis paroxetine is 40 mg/dag voor OCS en paniekstoornissen en 20 mg/dag voor de andere indicaties. Het CHMP besprak in het bijzonder of hogere doses noodzakelijk kunnen zijn voor sommige patiënten en gerechtvaardigd kunnen worden door de beschikbare gegevens. Uit de verschafte gegevens haalde het CHMP dat de dosis-responscurve in de studies met vaste dosis vlak lag, wat erop wijst dat het gebruik van hogere dan de aanbevolen doses geen voordeel oplevert voor de werkzaamheid. Er zijn echter enkele klinische gegevens die suggereren dat het geleidelijk verhogen van de dosis gunstig zou kunnen zijn voor sommige patiënten.

Op basis van de beschikbare gegevens heeft het CHMP geconcludeerd dat als er onvoldoende respons wordt waargenomen na enkele weken op de aanbevolen dosis, sommige patiënten baat kunnen hebben bij een geleidelijke dosisverhoging (met stappen van 10 mg) tot een maximum van 50 mg/dag voor episodes van depressie i.e.z., sociale fobie/sociale angststoornis, gegeneraliseerde angststoornissen en

PTSS en tot een maximum van 60 mg/dag voor OCS en paniekstoornissen. Daarom heeft het CHMP aanbevolen dat rubriek 4.2 (Dosering en wijze van toediening) van de SPC volgens deze gegevens zou worden gewijzigd. Bovendien heeft het CHMP ermee ingestemd dat informatie in verband met de dosis-responsstudies zou worden opgenomen in rubriek 5.1 (Farmacodynamische eigenschappen) van de SPC.

Werkzaamheid bij kinderen

Momenteel is paroxetine in geen van de EU-lidstaten goedgekeurd voor gebruik bij kinderen en adolescenten. Uit de gegevens verschaft door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen heeft het CHMP geconcludeerd dat de werkzaamheid nog niet werd aangetoond voor kinderen en adolescenten met episodes van depressie i.e.z. zoals bestudeerd in de experimenten. Er werd onvoldoende bewijs verschaft met betrekking tot de werkzaamheid van paroxetine voor de behandeling van obsessief-compulsieve stoornissen en sociale angst/sociale fobie. Volgens de antwoorden verschaft door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen aan het CHMP, werden er geen studies uitgevoerd bij kinderen en adolescenten voor de andere indicaties die tot op heden zijn goedgekeurd voor volwassenen. Er werden geen langetermijngegevens voorgelegd.

VEILIGHEID

Het algemene veiligheidsprofiel van paroxetine-bevattende geneesmiddelen werd bestudeerd door het CHMP. Een discussie over de veiligheid van paroxetine-bevattende geneesmiddelen vond plaats bij het CHMP op basis van de beoordelingsrapporten van de rapporteur en co-rapporteur en de door de vergunninghouders voorgelegde gegevens. De voornaamste besproken aspecten met betrekking tot de veiligheid waren het risico op zelfmoord en het risico op onthoudingsreacties.

Suïcidaal gedrag, zelfbeschadiging en vijandigheid

Volwassenen

Op basis van de beoordeling van de gegevens uit klinische experimenten en na de marktintroductie heeft het CHMP geconcludeerd dat er een kans bestaat op een hoger risico op (para)suïcidaal gedrag geassocieerd met paroxetine bij jonge volwassenen (18-29 jaar), ondanks dat het toegenomen risico niet statistisch significant was.

Bij de oudere leeftijdsgroepen werd deze toename niet waargenomen. Resultaten van observationele studies wijzen niet op een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij patiënten die paroxetine kregen voorgeschreven en rapporten na de marktintroductie wijzen op lage percentages van (para)suïcidaal gedrag. Klinische experimenten tonen vergelijkbaar lage percentages aan bij depressieve patiënten die werden behandeld met placebo en paroxetine. De percentages bij patiënten met andere stoornissen waarvoor paroxetine is geïndiceerd, zijn vergelijkbaar laag.

Kinderen en adolescenten

Algemene gegevens uit klinische experimenten wijzen op een verhoogd risico op (para)suïcidaal en vijandig gedrag bij de pediatrie populatie (7-17 jaar oud). De incidentie van gebeurtenissen die mogelijk verband houden met zelfmoord en zelfbeschadiging lagen in de paroxetinegroep 2-3 keer hoger dan bij de placebogroep, terwijl vijandig gedrag in de paroxetinegroep 6 keer vaker voorkwam dan bij de placebogroep. (Para)suïcidaal gedrag geassocieerd met paroxetine werd duidelijker waargenomen in de klinische studies over episodes van depressie i.e.z. dan in studies over OCS of sociale angst stoornissen. Gebeurtenissen met vijandig gedrag werden duidelijk waargenomen in de studies over OCS dan in de studies over episodes van depressie i.e.z.. Op basis van deze bevindingen heeft het CHMP overwogen dat er een vermelding moet worden opgenomen dat paroxetine niet gebruikt dient te worden bij kinderen en adolescenten in rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de SPC en dat informatie over de bijwerkingen uit pediatrie klinische experimenten moet worden opgenomen in rubriek 4.8 (Bijwerkingen) van de SPC.

Nieuwe gegevens beschikbaar na het advies van het CHMP van 22 april 2004: GPRD-studies

Tijdens het besluitvormingsproces inzake de verwijzing uit hoofde van artikel 31 betreffende paroxetine na het CHMP-advies van 22 april 2004, deelde het Verenigd Koninkrijk de Europese Commissie mee dat er drie nieuwe studies beschikbaar zijn gekomen die voor dit onderwerp van rechtstreeks belang zijn. In aansluiting op een vergadering van het Permanent Comité verzocht de Commissie het CHMP de nieuwe gegevens te bestuderen.

De door het CHMP onderzochte nieuwe gegevens betreffen drie studies (waarvan er één is gepubliceerd) op basis van de General Practice Research Database (GPRD) in het Verenigd Koninkrijk. Zij bestudeerden het risico van suïcidaal gedrag (zelfmoord, zelfmoordpogingen en zelfmoordneigingen) in relatie tot het gebruik van diverse antidepressiva. Hoewel de drie analyses hun gegevens uit dezelfde database betrokken, verschilden zij in zekere mate van elkaar wat betreft opzet, definities, specifieke middelen die werden vergeleken, en het tijdsbestek waarbinnen de patiëntengegevens werden onderzocht. In wezen werden vergelijkbare methodes gehanteerd bij de bestudering van verschillen in het risico van zelfmoord(pogingen, -neigingen) onder huisartspatiënten die met verschillende antidepressiva werden behandeld.

Voor volwassenen vertoonden geen van de drie studies significante verschillen in het risico van suïcidaal gedrag tussen patiënten die verschillende antidepressiva of antidepressiva van verschillende klassen kregen (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva – TCA's – versus SSRI's versus andere antidepressiva). Voor kinderen en adolescenten werd wel een verhoogd risico van suïcidaal gedrag en automutilatie waargenomen bij patiënten die SSRI's innamen vergeleken bij degenen die TCA's kregen en bij patiënten die paroxetine innamen vergeleken bij degenen die SSRI's kregen – hoewel er geen daadwerkelijke zelfmoord is vastgesteld. Uit de studies bleek geen statistisch significante verhoging van zelfmoord(pogingen en -neigingen) en automutilatie bij jongvolwassenen. Voorts werd in een van de studies het verband onderzocht tussen het zelfmoordrisico en de indicatie. Daarbij bleek het verband tussen het zelfmoordrisico en paroxetine alleen significant bij patiënten die voordien reeds depressief waren, maar niet bij patiënten die depressief waren en angstig, of die uitsluitend angstsymptomen hadden.

Op basis van de beoordeling van de nieuwe gegevens concludeerde het CHMP het volgende:

- De nieuwe bevindingen uit de GPRD-studies zijn gevoeliger voor vertekening, bijvoorbeeld door verwarring van indicaties, vergeleken met bewijsmateriaal uit klinische onderzoeken. Hoewel gegevens uit de GPRD-studies kennelijk niet de bevindingen uit klinische onderzoeken bevestigen met betrekking tot een verhoogd risico bij patiënten met angststoornissen of bij jongvolwassenen, rechtvaardigt het feit dat dergelijke risico's wel zijn waargenomen in klinische onderzoeken toch een waarschuwing in de samenvatting van de productkenmerken voor het risico van zelfmoord/zelfmoordneigingen bij kinderen en adolescenten ongeacht de indicatie en een waarschuwing voor jongvolwassenen.
- Een versterkt suïcidaal-gerelateerd gedrag bij kinderen en adolescenten werd reeds waargenomen in de klinische onderzoeken en in gegevens die na het in de handel brengen van het geneesmiddel beschikbaar kwamen, en daarom was het CHMP niet van mening dat de nieuwe gegevens in dit opzicht nieuw bewijsmateriaal aandroegen.

Gezien het bovenstaande bevestigde het CHMP zijn voorgaande conclusies met betrekking tot het risico van suïcidaal gedrag bij patiënten die paroxetine innemen. Derhalve concludeerde het CHMP dat zijn voorgaand advies dat paroxetine niet voorgeschreven mag worden aan kinderen en adolescenten, opgenomen in rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik) van de samenvatting van de productkenmerken, alsmede de waarschuwing voor jongvolwassenen, ongewijzigd moeten blijven.

Onthoudingsreacties

Volwassenen

Beschikbare gegevens uit klinische experimenten, spontane meldingen en de gepubliceerde literatuur laten zien dat onthoudingsreacties vaak optreden wanneer de paroxetinebehandeling wordt beëindigd.

In klinische experimenten traden er bijwerkingen op na het beëindigen van de behandeling bij 30% van de patiënten behandeld met paroxetine vergeleken met 20% van patiënten behandeld met placebo.

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn duizeligheid, gevoelsstoornissen, slaapstoornissen, angst en hoofdpijn. Andere onthoudingsreacties die werden gemeld na het beëindigen van de paroxetinebehandeling omvatten agitatie, misselijkheid, tremor, verwardheid, transpireren, diarree, palpitations, emotionele instabiliteit, irriteerbaarheid en visusstoornissen. Over het algemeen waren deze licht tot matig, traden ze op binnen de eerste week na het staken van de behandeling en verdwenen ze binnen twee weken. Bij een significant aantal personen kunnen ze echter hevig zijn en lang aanhouden (2-3 maanden of meer). In de beoordeelde gegevens waren er geen aanwijzingen voor tekenen van afhankelijkheid met paroxetine.

Analyse van de beschikbare gegevens uit klinische experimenten en gegevens uit spontane meldingen geven aan dat het risico op onthoudingsreacties afhangt van verschillende factoren, zoals de duur en dosering van de therapie en de snelheid van de afbouw. Daarom kunnen patiënten behandeld met hogere doses, gedurende langere tijd en patiënten bij wie de behandeling plotseling wordt beëindigd een hoger risico vertonen van onthoudingssymptomen als ze de behandeling met paroxetine stoppen.

Op basis van deze conclusies heeft het CHMP overwogen dat richtsnoeren over de beëindiging van de paroxetinebehandeling (afbouw), met een waarschuwing en een beschrijving van de onthoudingssymptomen waargenomen bij het beëindigen van de paroxetinebehandeling, opgenomen moeten worden in de overeenkomstige rubrieken van de SPC en dat er geschikte farmaceutische vormen/sterkten voorhanden moeten zijn om de afbouw mogelijk te maken.

Kinderen en adolescenten

In klinische experimenten meldde 28% van de patiënten behandeld met paroxetine onthoudingssymptomen na het beëindigen van de behandeling, vergeleken met 19% van de patiënten behandeld met placebo. De vaakst voorkomende onthoudingssymptomen bij kinderen en adolescenten waren hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, zenuwachtigheid en buikpijn. De meeste onthoudingssymptomen waren licht of matig. Geen ervan vereiste dat de medicatie opnieuw zou worden gestart. Er waren geen aanwijzingen van tekenen van afhankelijkheid van paroxetine, maar er zijn geen langetermijngegevens voorhanden.

Zwangerschap/pasgeborenen

Het CHMP bestudeerde de beschikbare gegevens uit gepubliceerde literatuur en spontane meldingen in verband met onthoudingsreacties bij pasgeborenen van wie de moeders paroxetine gebruikt hebben tijdens de zwangerschap. Symptomen zoals ademnood, cyanose, apnoe, stuipen, instabiele temperatuur, eetmoelijkheden, braken, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, zenuwachtigheid, irriteerbaarheid, lethargie, constant huilen, slaperigheid en slaapmoelijkheden kunnen optreden.

Op basis van de beschikbare gegevens heeft het CHMP overwogen dat de boven genoemde informatie over de symptomen die kunnen optreden bij pasgeborenen als de moeder paroxetine heeft gebruikt tijdens de latere stadia van de zwangerschap, moeten worden opgenomen in rubriek 4.6 (Zwangerschap en lactatie) van de SPC.

Acathisie

De beschikbare gegevens, met inbegrip van gegevens uit klinische experimenten, wijzen op een toegenomen risico op acathisie bij gebruik van paroxetine. Tijdens de eerste paar weken van de behandeling is de kans hierop hoger.

Met het oog hierop heeft het CHMP geconcludeerd dat er een waarschuwing moet worden opgenomen in rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de SPC over het risico op ontwikkeling van acathisie bij patiënten behandeld met paroxetine.

Langetermijnveiligheid bij kinderen

Het CHMP heeft opgemerkt dat er geen gegevens zijn over langetermijnveiligheid bij kinderen en adolescenten met betrekking tot de groei, de maturatie en de ontwikkeling van cognitie en gedrag.

ALGEMENE CONCLUSIE OVER BATEN/RISICO

Het CHMP heeft geconcludeerd dat paroxetine werkzaam is voor de behandeling van episodes van depressie i.e.z., obsessief-compulsieve stoornis, paniekstoornis met en zonder agorafobie, sociale fobie/sociale angststoornis, gegeneraliseerde angststoornis en post-traumatische stressstoornis in volwassenen. Het CHMP heeft ook geconcludeerd dat de werkzaamheid niet werd aangetoond bij kinderen en adolescenten met episodes van depressie i.e.z. Er zijn onvoldoende bewijzen voorhanden over de werkzaamheid van paroxetine bij deze populatie voor de behandeling van obsessief-compulsieve stoornis en sociale fobie/sociale angststoornis. Er zijn geen studies voorhanden bij kinderen en adolescenten voor de andere momenteel goedgekeurde indicaties voor volwassenen.

Met betrekking tot de veiligheid, tonen gegevens uit klinische experimenten aan dat paroxetine wordt geassocieerd met een verhoogd risico op (para)suïcidaal en vijandig gedrag bij de pediatrische populatie (7-17 jaar oud). Op basis van de gegevens uit klinische experimenten en na de marktintroductie is er een mogelijk verband tussen een verhoogd risico op (para)suïcidaal gedrag en paroxetine bij jonge volwassenen (18-29 jaar). Paroxetine wordt in verband gebracht met onthoudingsreacties die ernstig en langdurig kunnen zijn. Paroxetinegebruik werd in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie.

Daarom heeft het CHMP geoordeeld dat de baten/risicoverhouding van paroxetine-bevattende geneesmiddelen voor de goedgekeurde indicaties gunstig is en dat de vergunningen voor het in de handel brengen behouden kunnen blijven overeenkomstig de:

1. Samenvatting van de productkenmerken zoals uiteengezet in bijlage III van het advies van het CHMP met speciale aandacht voor het volgende:

- Therapeutische indicaties

Behandeling van

- Episodes van depressie i.e.z
- Obsessief-compulsieve stoornis
- Paniekstoornis met en zonder agorafobie
- Sociale angststoornis/Sociale fobie
- Gegeneraliseerde angststoornis
- Post-traumatische stressstoornis

- Dosering en wijze van toediening

Herziening van de formulering met betrekking tot de mogelijkheid om de aanbevolen dosis te verhogen als er na enkele weken behandeling met de aanbevolen dosis onvoldoende respons wordt waargenomen.

Versterking van de waarschuwing over onthoudingssymptomen waargenomen bij het beëindigen van de inname van paroxetine en de noodzaak om af te bouwen.

Opname van informatie betreffende het gebrek aan werkzaamheid en het hogere risico op (para)suïcidaal en vijandig gedrag bij kinderen en adolescenten (7-17).

- Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Opname/versterking van waarschuwingen betreffende het gebrek aan werkzaamheid en het verhoogde risico op (para)suïcidaal en vijandig gedrag bij kinderen en adolescenten (7-17), zelfmoord/suïcidale ideatie en onthoudingssymptomen.

- Zwangerschap en lactatie

Opname van informatie over de symptomen die kunnen optreden bij pasgeborenen als de moeder paroxetine gebruikt in latere stadia van de zwangerschap.

- Bijwerkingen

Uitbreiding van de onthoudingssymptomen waargenomen bij het beëindigen van de paroxetinebehandeling en opname van informatie over bijwerkingen uit pediatrie klinische experimenten.

- Farmacodynamische eigenschappen

Opname van informatie over de langetermijnwerkzaamheid van paroxetine en dosis-responsstudies.

2. Voorwaarden uiteengezet in bijlage IV van het advies van het CHMP, waaronder het zesmaandelijks indienen van periodieke veiligheidsverslagen gedurende de komende twee jaar.

Het CHMP concludeerde na bestudering van de aanvullende gegevens die na het advies van 22 april 2004 beschikbaar kwamen, dat deze zijn voorgaande conclusies en aanbevelingen niet wijzigen.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat,

- het CHMP de verwijzing heeft bestudeerd volgens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EC, met wijzigingen, voor paroxetine-bevattende geneesmiddelen.

- het CHMP van mening is dat paroxetine-bevattende geneesmiddelen werkzaam zijn voor de behandeling van episodes van depressie i.e.z, obsessief-compulsieve stoornis, paniekstoornis met en zonder agorofobie, sociale angststoornis/sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis en post-traumatische stressstoornis bij volwassenen.

- het CHMP ook oordeelt dat de werkzaamheid niet werd aangetoond bij kinderen en adolescenten met episodes van depressie i.e.z. Er zijn onvoldoende bewijzen voorhanden over de werkzaamheid van paroxetine bij deze populatie voor de behandeling van obsessief-compulsieve stoornis en sociale fobie. Er zijn geen studies voorhanden bij kinderen en adolescenten voor de andere momenteel goedgekeurde indicaties voor volwassenen.

- het CHMP heeft geconcludeerd dat er vragen zijn bij de veiligheid van paroxetine-bevattende geneesmiddelen. Paroxetine werd geassocieerd met een verhoogd risico op (para)suïcidaal en vijandig gedrag bij de pediatrische populatie (7-17 jaar oud), met een mogelijk verhoogd risico op (para)suïcidaal gedrag bij jonge volwassenen (18-29 jaar), ook met onthoudingsreacties die hevig en langdurig kunnen zijn en met de ontwikkeling van acathisie.

- het CHMP bijgevolg heeft geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding van paroxetine-bevattende geneesmiddelen gunstig is voor de behandeling van episodes van depressie i.e.z, obsessief-compulsieve stoornis, paniekstoornis met en zonder agorofobie, sociale fobie/sociale angststoornis, gegeneraliseerde angststoornis en post-traumatische stressstoornis bij volwassenen.

adviseert het CHMP het behoud van de vergunningen voor het in de handel brengen voor paroxetine-bevattende geneesmiddelen waarnaar verwezen wordt in bijlage I, met de wijzigingen in overeenstemming met de SPC uiteengezet in bijlage III en onder de voorwaarden uiteengezet in bijlage IV.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 31 verwijzingsverzoek inzake paroxetine bevattende geneesmiddelen. De tekst was geldig op dat moment.

Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{(Handels)naam van het middel <sterkte> <farmaceutische vorm>}

[Nationaal in te vullen]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

<Elke <tablet><omhulde tablet><filmomhulde tablet> bevat <10 mg><20 mg><30 mg><40 mg> paroxetine

<Elke ml <orale oplossing><orale suspensie> bevat <2 mg> paroxetine

[Nationaal in te vullen]

3. FARMACEUTISCHE VORM

<tablet><omhulde tablet><filmomhulde tablet>

<orale oplossing><orale suspensie>

[Nationaal in te vullen]

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.>

<Fles schudden voor gebruik.>

[Nationaal in te vullen]

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 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 Farmacodynamische eigenschappen).

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 symptoomvrij zijn. Deze periode kan verscheidene maanden zijn of zelfs langer (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

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 Farmacodynamische eigenschappen).

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 Farmacodynamische eigenschappen).

POST-TRAUMATISCHE STRESS STOORNIS

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 Farmacodynamische eigenschappen).

ALGEMENE INFORMATIE

ONTWENNINGSVERSCHEIJNSELEN GEZIEN BIJ STOPPEN MET PAROXETINE

Abrupt stoppen moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 4.8 Bijwerkingen). 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 deze onderzoeken de werkzaamheid niet adequaat aangetoond (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 4.8 Bijwerkingen).

- **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 de doseringsbereik.

4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor paroxetine of één van de hulpstoffen.

Paroxetine is gecontraïndiceerd in combinatie met monoamineoxidaseremmers (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 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). 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.

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 rubriek 4.3 Contra-indicaties en rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Kinderen en adolescenten (7-17 jaar)

Paroxetine dient niet gebruikt te worden bij de behandeling van kinderen en adolescenten beneden de leeftijd van 18 jaar. Bij klinisch onderzoek werden suïcide-gerelateerd gedrag (suïcidepogingen en suïcidale gedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met paroxetine dan bij degenen die

met een placebo behandeld werden. Daarnaast is in deze klinische onderzoeken de werkzaamheid niet voldoende aangetoond en ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Suïcide/suïcidale ideeën

Episodes van depressie i.e.z. worden geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide. 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 met alle behandelingen met antidepressiva 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 suïcidaal gedrag. 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.

Patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, lopen een groter risico op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden.

Er bestaat een mogelijkheid van toegenomen risico op aan suïcide gerelateerd gedrag bij jongvolwassenen in de leeftijd van 18-29. Jongvolwassenen moeten daarom zeer goed gevolgd worden gedurende de gehele behandeling.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het risico op suïcidegerelateerd gedrag bij behandelingsnaïeve patiënten, maar zeer goede controle kan noodzakelijk zijn.

Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op het ontstaan van suïcidale ideeën/suïcidaal gedrag of gedachten van zelfverwonding en van de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Acathisie

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 Contraindicaties en 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

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 Dosering en wijze van toediening)

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.

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.

<Parabenen>

<Paroxetine orale suspensie bevat methyl- en propylhydroxybenzoaat (parabenen), waarvan bekend is dat zij urticaria veroorzaken; in het algemeen vertraagde reacties zoals contactdermatitis, maar in zeldzame gevallen een onmiddellijke reactie bronchospasme.> [Nationaal in te vullen].

Ontwenningverschijnselen 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 Bijwerkingen). 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 en elektrische schok sensaties), 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 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 "Ontwenningssymptomen gezien bij staken van de behandeling met paroxetine", rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

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 Contraindicaties en rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Voorzichtigheid is geboden en nauwgezetere klinische controle is vereist als deze geneesmiddelen gecombineerd worden met paroxetine.

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). Elke volgende doseringsaanpassing moet geschieden op geleide van het klinisch effect (verdraagbaarheid en werkzaamheid).

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 Contraindicaties), risperidon, 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 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). 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

Gegevens van een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen geven geen indicatie van een verhoogd risico op aangeboren misvormingen bij pasgeborenen.

Paroxetine dient tijdens de zwangerschap uitsluitend te worden gebruikt als dit absoluut geïndiceerd is. Vrouwen die van plan zijn zwanger te worden en patiënten die tijdens de behandeling zwanger worden, moet gevraagd worden hun arts te raadplegen. Abrupt staken van de behandeling tijdens de zwangerschap moet worden vermeden (zie "Ontwenningssymptomen gezien bij staken behandeling met paroxetine", rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

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, 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 Preklinische veiligheidsgegevens).

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). Er werden geen tekenen van geneesmiddeleffecten waargenomen bij deze zuigelingen. Niettemin mag paroxetine niet worden gebruikt tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, tenzij het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de potentiële risico's voor het kind.

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

Uit klinische studies 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 (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: verminderde eetlust.

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.

Soms: verwarring, hallucinaties.

Zelden: manische reacties, agitatie, angst, depersonalisatie, paniekaanvallen, acathisie (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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.

Hartaandoeningen

Soms: sinustachycardie.

Zelden: bradycardie.

Bloedvataandoeningen

Soms: voorbijgaande stijgingen of dalingen van de bloeddruk.

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.

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.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer vaak: seksuele disfunctie.

Zelden: hyperprolactinemie/galactorroe.

Zeer zelden: priapisme.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: artralgie, myalgie

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 en elektrische schok sensaties), 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 Dosering en wijze van toediening en 4.4 rubriek Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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 Bijwerkingen 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 groep: 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 angst stoornis/sociale fobie, algemene angststoornis, post-traumatische 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-HT₁-achtige, 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 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.

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 (20-40mg 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 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 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 enkelevoudige 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 nier- of 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

[Nationaal in te vullen]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[Nationaal in te vullen]

6.3 Houdbaarheid

[Nationaal in te vullen]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Nationaal in te vullen]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[Nationaal in te vullen]

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

[Nationaal in te vullen]

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

[Nationaal in te vullen]

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

[Nationaal in te vullen]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Nationaal in te vullen]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE IV
VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN

Voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

- De lidstaten vergewissen zich ervan dat de geschikte farmaceutische vormen/sterkten voorhanden kunnen zijn om opbouw en afbouw te vergemakkelijken volgens de doseringsaanbevelingen vermeld in de bij bijlage III van dit advies gevoegde SPC.
- De komende 2 jaar moeten zesmaandelijks periodieke veiligheidsverslagen worden voorgelegd aan de referentielidstaten en/of de nationale bevoegde instanties.