

Bijlage I

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en)
voor het in de handel brengen**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor paroxetine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Bruxisme kan onderdeel uitmaken van de extrapiramidale symptomen die bekend zijn voor paroxetine evenals voor andere SSRI's/SNRI's (zoals citalopram, escitalopram, fluoxetine, sertraline, venlafaxine) en kan worden opgenomen als bijwerking in rubriek 4.8 van de SmPC.

Tussen december 1986 en juni 2017 heeft het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb 12 meldingen ontvangen van bruxisme bij het gebruik van paroxetine. De case reports betroffen 7 vrouwen en 5 mannen. De tijd tot het optreden van bruxisme varieerde van 6 uur tot 13 jaar, met een mediaan van 4 dagen. In vier gevallen werd een positieve dechallenge gemeld, waarvan één geval ook weer een positieve rechallenge meldde. Lareb identificeerde eveneens een melding in de literatuur van paroxetine-geïnduceerd bruxisme met een significante afname van het bruxisme na het overstappen op een lagere dosering paroxetine (Romanelli et al. 1996). Meldingen van bruxisme bij paroxetinegebruik werden ook gevonden in de WHO en EudraVigilance database met respectievelijk 139 meldingen, ROR (95% BI) 11,6 (9,8-13,8) en 43 meldingen, ROR (95% BI) 9,2 (6,8-12,5). Een recent artikel, Milanlioglu et al., 2012, beschrijft eveneens een geval van paroxetine-geïnduceerde ernstige slaapbruxisme en andere auteurs (Lavigne et al, 2003 & Jaffee en Bostwick 2000) veronderstellen als werkingsmechanisme van deze bijwerking een dopaminerg tekort in het meso-corticale stelsel dat een specifieke vorm van acathisie en acathisie-achtige beweging van de kaakspieren veroorzaakt, wat leidt tot bruxisme.

Gebaseerd op het bovenstaande wordt gemeend dat bruxisme als bijwerking moet worden opgenomen in de productinformatie van geneesmiddelen die paroxetine bevatten.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor paroxetine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die paroxetine bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die paroxetine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie
(nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de Productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen met de frequentie 'niet bekend':

Bruxisme

Bijsluiter

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen met de frequentie 'niet bekend':

Tandenknarsen

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMDh aanbeveling:	Juli 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	8 september 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	7 november 2018