

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

paroxedura 20 mg Filmtabletten
paroxedura 30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

paroxedura 20 mg Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 20 mg Paroxetin (als Paroxetinhydrochlorid).

paroxedura 30 mg Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 30 mg Paroxetin (als Paroxetinhydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

paroxedura 20 mg Filmtabletten:

Weiß, konvexe Filmtablette mit der Prägung „P/2“ und Bruchkerbe auf der einen Seite und „G“ auf der anderen, ungefähr 8 mm im Durchmesser.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

paroxedura 30 mg Filmtabletten:

Weiß, konvexe Filmtablette mit Prägung „P/3“ und Bruchrille auf der einen Seite und „G“ auf der anderen, ungefähr 9,5 mm im Durchmesser.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von:

- Depressiven Erkrankungen (Episode einer Major Depression)
- Zwangsstörung
- Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie
- Sozialer Angststörung/Sozialer Phobie
- Generalisierter Angststörung
- Posttraumatischer Belastungsstörung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Um die gewünschte Dosis zu erhalten, sind andere Stärken im Markt verfügbar.

Depressive Erkrankungen (Episode einer Major Depression):

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Paroxetin pro Tag. Im Allgemeinen tritt bei Patienten nach einer Woche eine Besserung ein, aber diese kann möglicherweise erst ab der zweiten Woche zu erkennen sein.

Wie bei allen antidepressiv wirkenden Arzneimitteln sollte die Dosierung 3 bis 4 Wochen nach Einleiten der Therapie überprüft und falls notwendig angepasst werden; danach erfolgt die Dosisanpassung gemäß dem klinischen Verlauf. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 20 mg Paroxetin unzureichend ansprechen, kann die Dosis je nach Ansprechen des Patienten allmählich in 10 mg-Schritten bis zu einer Maximaldosis von 50 mg Paroxetin pro Tag erhöht werden.

Patienten mit Depressionen sollten für einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden, um sicher zu gehen, dass sie symptomfrei sind.

Zwangsstörung:

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg Paroxetin pro Tag. Die Anfangsdosis sollte 20 mg Paroxetin pro Tag betragen und kann allmählich in 10 mg-Schritten bis zur empfohlenen Dosis gesteigert werden. Wenn der Patient auf die empfohlene Dosis nach einigen Wochen nicht ausreichend anspricht, kann es für manche Patienten von Vorteil sein, die Dosis schrittweise bis auf maximal 60 mg pro Tag zu steigern.

Patienten mit einer Zwangsstörung sollten ausreichend lange behandelt werden, um sicher zu gehen, dass sie symptomfrei sind. Dieser Zeitraum kann mehrere Monate oder länger betragen (siehe Abschnitt 5.1).

Panikstörung:

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg Paroxetin pro Tag. Die Anfangsdosis sollte 10 mg Paroxetin pro Tag betragen und sollte, in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie, in 10 mg-Schritten bis zur empfohlenen Dosis gesteigert werden. Eine niedrige Anfangsdosis wird empfohlen, um das Risiko einer Verschlechterung der Paniksymptomatik, die im Allgemeinen in der Frühphase der Behandlung der Panikstörung auftreten kann, zu minimieren. Wenn der Patient auf die empfohlene Dosis nach einigen Wochen nicht ausreichend anspricht, kann es für manche Patienten von Vorteil sein, die Dosis schrittweise bis auf maximal 60 mg pro Tag zu steigern.

Patienten mit Panikstörung sollten ausreichend lange behandelt werden, um sicher zu gehen, dass sie symptomfrei sind. Dieser Zeitraum kann mehrere Monate oder länger betragen (siehe Abschnitt 5.1).

Soziale Angststörung/Soziale Phobie:

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Paroxetin pro Tag. Wenn der Patient auf die empfohlene Dosis nach einigen Wochen nicht ausreichend anspricht, kann es für manche Patienten von Vorteil sein, die Dosis allmählich in 10 mg-Schritten bis zu einer Maximaldosis von 50 mg Paroxetin pro Tag zu steigern. Bei Langzeitbehandlung sollte der Nutzen der Therapie regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Generalisierte Angststörung:

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Paroxetin pro Tag. Wenn der Patient auf die empfohlene Dosis nach einigen Wochen nicht ausreichend anspricht, kann es für manche Patienten von Vorteil sein, die Dosis allmählich in 10 mg-Schritten bis zu einer Maximaldosis von 50 mg Paroxetin pro Tag zu steigern. Bei einer Langzeitbehandlung sollte der Nutzen der Therapie regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Posttraumatische Belastungsstörung:

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Paroxetin pro Tag. Wenn der Patient auf die empfohlene Dosis nach einigen Wochen nicht ausreichend anspricht, kann es für manche Patienten von Vorteil sein, die Dosis allmählich in 10 mg-Schritten bis zu einer Maximaldosis von 50 mg Paroxetin

pro Tag zu steigern. Bei einer Langzeitbehandlung sollte der Nutzen der Therapie regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Allgemeine Informationen:

Absetzsymptome nach Ende der Behandlung mit Paroxetin:

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In klinischen Studien wurde während der Ausschleichphase die Tagesdosis um 10 mg pro Tag in wöchentlichen Intervallen reduziert. Falls nach Dosisverringern oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzerscheinungen auftreten, kann erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in kleineren Schritten zu reduzieren.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten:

Bei älteren Menschen treten erhöhte Paroxetin-Plasmaspiegel auf, aber der Schwankungsbereich dieser Plasmakonzentrationen überlappt mit dem bei jüngeren Erwachsenen gemessenen Bereich. Die Anfangsdosis sollte entsprechend der Erwachsenendosis gewählt werden. Eine Erhöhung der Dosis kann in einigen Fällen sinnvoll sein, jedoch sollte die Höchstdosis 40 mg Paroxetin pro Tag nicht übersteigen.

Kinder und Jugendliche (7–17 Jahre):

Paroxetin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da in kontrollierten klinischen Studien ein erhöhtes Risiko von suizidalem und feindseligem Verhalten festgestellt wurde. Außerdem wurde in diesen Studien kein ausreichender Wirksamkeitsnachweis erbracht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder unter 7 Jahren:

Die Anwendung von Paroxetin wurde bei Kindern unter 7 Jahren nicht untersucht. Paroxetin sollte nicht angewendet werden, solange die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in dieser Altersgruppe nicht belegt sind.

Nieren- oder Leberschäden:

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) oder einer Leberinsuffizienz kommt es zu erhöhten Paroxetin-Plasmakonzentrationen. In diesen Fällen sollte niedrig dosiert werden.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen Paroxetin einmal täglich, morgens zusammen mit dem Frühstück, einzunehmen.

Die Filmtabletten sollten möglichst geschluckt und nicht gekaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Paroxetin darf nicht in Kombination mit MAO-Hemmern eingenommen werden. In Ausnahmefällen kann Linezolid (ein Antibiotikum, das als reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer wirkt) in Kombination mit Paroxetin gegeben werden, sofern Möglichkeiten zur engmaschigen Überwachung

des Patienten auf Symptome des Serotoninsyndroms sowie zur Blutdruckkontrolle gegeben sind (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung mit Paroxetin kann:

- zwei Wochen nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer, oder
- frühestens 24 Stunden nach Beendigung einer Therapie mit einem reversiblen MAO-Hemmer (z. B. Moclobemid, Linezolid, Methylothioninchlorid [Methylenblau: ein Mittel zur präoperativen Färbung bei dem es sich um einen reversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmer handelt]) begonnen werden.

Zwischen dem Absetzen der Therapie mit Paroxetin und dem Behandlungsbeginn mit einem MAO-Hemmer soll mindestens eine Woche vergehen.

Paroxetin darf nicht in Kombination mit Thioridazin eingenommen werden. Wie andere Arzneimittel, die das hepatische Enzym CYP450 2D6 hemmen, kann Paroxetin die Plasmakonzentration von Thioridazin erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die alleinige Verabreichung von Thioridazin kann zu einer QT-Intervall-Verlängerung in Verbindung mit schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsades de pointes und plötzlichem Tod führen.

Paroxetin darf nicht in Kombination mit Pimozid eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach dem Ende der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer soll die Behandlung mit Paroxetin erst nach zwei Wochen bzw. nach dem Ende der Behandlung mit einem reversiblen MAO-Hemmer erst nach 24 Stunden vorsichtig begonnen werden und die Dosis stufenweise bis zur optimalen Wirkung gesteigert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Kinder und Jugendliche:

Paroxetin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung und kognitive Entwicklung sowie Verhaltensentwicklung.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko be-

steht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die paroxedura verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo (siehe auch Abschnitt 5.1).

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

– **Akathisie/psychomotorische Unruhe:**

Die Anwendung von Paroxetin kann mit der Entwicklung einer Akathisie verbunden sein, die durch innere Unruhe und durch psychomotorische Agitiertheit, wie die Unfähigkeit still zu sitzen oder zu stehen, gekennzeichnet ist und üblicherweise als quälend erlebt wird. Diese tritt vor allem in den ersten Wochen einer Behandlung auf. Dosiserhöhungen können sich bei solchen Patienten nachteilig auswirken.

– **Serotoninsyndrom/Malignes neuroleptisches Syndrom:**

In seltenen Fällen können sich ein Serotoninsyndrom oder ein dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelndes Bild in Verbindung mit der Behandlung mit Paroxetin entwickeln, vor allem bei gleichzeitiger Verabreichung anderer serotonerger und/oder neuroleptischer Substanzen. Da diese Syndrome möglicherweise zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können, sollte die Behandlung mit Paroxetin bei Auftreten solcher Fälle (gekennzeichnet durch eine

Reihe gemeinsam auftretender Symptome wie Hyperthermie, Rigidität, Myoklonus, vegetativer Instabilität mit möglicherweise rasch schwankenden Vitalparametern, mentalen Veränderungen einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit, extremer Agitiertheit bis hin zu Delirium und Koma) abgebrochen und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Paroxetin sollte aufgrund des Risikos eines Serotoninsyndroms nicht in Kombination mit Serotonin-Präkursoren (wie L-Tryptophan, Oxitriptan) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

– **Manie:**

Wie alle Antidepressiva sollte Paroxetin bei Patienten mit manischen Episoden in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht angewendet werden. Paroxetin sollte bei jedem Patienten abgesetzt werden, der in eine manische Phase übergeht.

– **Leber- und/oder Niereninsuffizienz:**

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit Leberinsuffizienz ist bei der Behandlung mit Paroxetin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

– **Diabetes mellitus:**

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann sich bei der Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckerkontrolle ändern. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss gegebenenfalls angepasst werden. Zusätzlich gab es Studien, die darauf hinweisen, dass es zu einem Anstieg der Blutzuckerspiegel kommen kann, wenn Paroxetin und Pravastatin zusammen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

– **Epilepsie:**

Wie alle Antidepressiva sollte Paroxetin bei Patienten mit Epilepsie nur mit Vorsicht angewendet werden.

– **Krampfanfälle:**

Die Häufigkeit des Auftretens von Krampfanfällen beträgt insgesamt weniger als 0,1% aller mit Paroxetin behandelte Patienten. Beim Auftreten von Krampfanfällen sollte das Präparat abgesetzt werden.

– **Elektrokrampftherapie (EKT):**

Es gibt nur wenig klinische Erfahrung über die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin mit einer Elektrokrampftherapie.

– **Glaukom:**

Wie andere SSRI kann Paroxetin Mydriasis verursachen. Es sollte deshalb nur mit Vorsicht bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder mit Glaukom in der Anamnese verabreicht werden.

– **Kardiale Erkrankungen:**

Bei Patienten mit kardialen Erkrankungen in der Anamnese sollten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden.

– **Hyponatriämie:**

Selten wurde über Hyponatriämie, vorwiegend bei älteren Patienten, berichtet. Vorsicht ist auch bei Patienten mit einem Risiko für eine Hyponatriämie, z. B. durch die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel oder durch Zirrhose, geboten. Die Hyponatriämie ist im Allgemeinen nach Absetzen von Paroxetin reversibel.

– **Hämorrhagien:**

Es wurde über kutane Blutungen wie Ekchymosen und Purpura während einer Behandlung mit SSRI berichtet. Weiter traten andere Hämorrhagien, wie z.B. gastrointestinale und gynäkologische Blutungen, auf. Bei älteren Patienten ist das Risiko für Blutungen, die nicht im Zusammenhang mit den Menses stehen, möglicherweise erhöht.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die zusätzlich zu einem SSRI mit oralen Antikoagulanzen, mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen oder mit anderen Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen (z.B. atypische Antipsychotika wie Clozapin, Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika, COX2-Hemmer) behandelt werden, sowie bei Patienten mit hämorrhagischen Erkrankungen in der Anamnese oder mit sonstigen für Blutungen prädisponierenden Faktoren (siehe Abschnitt 4.8).

SSRI/SRNI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

– **Wechselwirkung mit Tamoxifen:**

Paroxetin, ein starker CYP2D6-Inhibitor, kann zu verminderten Konzentrationen von Endoxifen, einem der wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen, führen. Paroxetin sollte deshalb, wenn immer möglich, während der Behandlung mit Tamoxifen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

– **Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Paroxetin:**

Nach Beendigung der Therapie treten Absetzsymptome häufig auf, besonders wenn das Absetzen von Paroxetin abrupt erfolgt (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten Nebenwirkungen nach Ende der Behandlung bei 30 % der Patienten auf, die mit Paroxetin behandelt wurden, verglichen mit 20 % der Patienten, die Placebo erhielten. Diese Absetzsymptome sind nicht damit gleichzusetzen, dass das Arzneimittel suchterzeugend wirkt oder zur Abhängigkeit führt.

Die Gefahr von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren abhängig sein, einschließlich der Behandlungsdauer und Dosierung und der Geschwindigkeit der Dosisreduzierung.

Es wurde über Schwindel, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesie, Stromschlaggefühl und Tinnitus), Schlafstörungen (einschließlich intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit, Zittern, Konfusion, Schwitzen, Kopfschmerzen, Durchfall, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen berichtet. Die meisten dieser Symptome sind im Allgemeinen leicht oder mittelgradig ausgeprägt, können jedoch bei einigen Patienten auch stark ausgeprägt sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Ende der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen sind diese Symptome begrenzt und klingen innerhalb von zwei Wochen von selbst ab, auch wenn sie bei einzelnen Personen länger andauern (zwei bis

drei Monate oder länger nach Ende der Behandlung). Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit Paroxetin ausschleichend durch schrittweise Verringerung der Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten, je nach Bedarf des Patienten, zu beenden (siehe Abschnitt 4.2).

– **Sexuelle Funktionsstörung:**

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRI/SNRI bestehen blieben.

Hilfsstoffe:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

– **Serotonerge Substanzen:**

Wie bei anderen SSRI kann die gleichzeitige Verabreichung von serotonergen Substanzen zum Auftreten von 5-HT-assoziierten Wirkungen führen (Serotoninsyndrom: siehe Abschnitt 4.4). Vorsicht ist geboten und eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich, wenn serotonerge Arzneimittel (wie L-Tryptophan, Triptane, Opiode (z. B. Buprenorphin, Tramadol), Linezolid, Methylthioninchlorid (Methylenblau), SSRI, Lithium, Pethidin und Zubereitungen, die Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) enthalten) in Verbindung mit Paroxetin verabreicht werden. Vorsicht ist ebenfalls bei Fentanyl geboten, das als Narkosemittel oder zur Behandlung chronischer Schmerzen verwendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und MAO-Hemmern ist wegen der Gefahr eines Serotoninsyndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

– **Pimozid:**

In einer Studie, bei der eine niedrige Einzeldosis Pimozid (2 mg) eingesetzt wurde, wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von 60 mg Paroxetin durchschnittlich 2,5-fach erhöhte Pimozid-Plasmaspiegel nachgewiesen. Dies ist möglicherweise auf die bekannte inhibitorische Wirkung von Paroxetin auf CYP2D6 zurückzuführen. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Pimozid und dessen bekannter Wirkung einer Verlängerung des QT-Intervalls, ist eine gleichzeitige Anwendung von Pimozid und Paroxetin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

– **Arzneimittel-metabolisierende Enzyme:**

Metabolisierung und Pharmakokinetik von Paroxetin können durch die Aktivierung oder Hemmung arzneimittelabbauender Enzyme beeinflusst werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paroxetin mit einem bekannten Inhibitor von arzneimittelabbauenden Enzymen sollte im unteren Bereich dosiert werden.

Eine Anpassung der Anfangsdosierung ist nicht notwendig, wenn Paroxetin zusammen

mit einem bekannten, enzyminduzierenden Arzneimittel angewendet wird (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin) oder mit Fosamprenavir/Ritonavir. Jede Dosisanpassung (entweder nach Initiierung oder nach Absetzen eines Enzyminduktors) sollte anhand des klinischen Effektes (Wirksamkeit und Verträglichkeit) bestimmt werden.

– **Muskelrelaxantien**

SSRI können die Aktivität der Plasmacholinesterase verringern, was in der Folge zu einer Verlängerung der neuromuskulären Blockade durch Mivacurium und Suxamethonium führt.

– **Fosamprenavir/Ritonavir:**

Die gleichzeitige Gabe von Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg 2-mal täglich mit 20 mg Paroxetin täglich über 10 Tage erniedrigt bei gesunden Probanden den Plasmaspiegel von Paroxetin signifikant um etwa 55 %. Die Plasmaspiegel von Fosamprenavir/Ritonavir waren während der gleichzeitigen Einnahme von Paroxetin vergleichbar mit den Referenzwerten aus anderen Studien, was darauf hinweist, dass Paroxetin keinen signifikanten Einfluss auf den Metabolismus von Fosamprenavir/Ritonavir hat. Es liegen keine Daten über den Effekt einer länger – über 10 Tage hinausgehenden – gleichzeitigen Einnahme von Fosamprenavir/Ritonavir vor.

– **Procyclidin:**

Die tägliche Einnahme von Paroxetin führt zu einem signifikanten Anstieg des Plasmaspiegels von Procyclidin. Falls anticholinerge Effekte auftreten, sollte die Procyclidin-Dosis reduziert werden.

– **Antikonvulsiva:**

Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure. Die gleichzeitige Verabreichung scheint keinen Einfluss auf das pharmakokinetische/pharmakodynamische Profil bei Patienten mit Epilepsie zu haben.

– **Hemmung des hepatischen Enzyms CYP2D6 durch Paroxetin:**

Wie andere Antidepressiva, einschließlich anderer SSRI, hemmt Paroxetin das hepatische Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6. Die Hemmung von CYP2D6 kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel, die ebenfalls über dieses Enzym verstoffwechselt werden, führen. Dazu gehören bestimmte trizyklische Antidepressiva (z. B. Clomipramin, Nortriptylin und Desipramin), Neuroleptika vom Phenothiazintyp (z. B. Perphenazin und Thioridazin, siehe Abschnitt 4.3), Risperidon, Atomoxetin, bestimmte Typ-1c-Antiarhythmika (z. B. Propafenon und Flecainid) und Metoprolol. Es wird nicht empfohlen, Paroxetin in Verbindung mit Metoprolol bei Herzinsuffizienz wegen dessen geringer therapeutischer Breite in dieser Indikation einzunehmen.

In der Literatur wurde über eine pharmakokinetische Interaktion zwischen Inhibitoren des Enzyms CYP2D6 und Tamoxifen berichtet, welche zu einer Reduzierung des Plasmaspiegels um 65–75 % einer der aktiveren Formen von Tamoxifen (Endoxifen) führt. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antidepressiva aus der Gruppe der SSRI

wurde in einigen Studien eine reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen gezeigt. Da eine Reduzierung der Wirksamkeit von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, sollte eine gleichzeitige Gabe von starken Inhibitoren des CYP2D6 (einschließlich Paroxetin) möglichst vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

– **Alkohol:**

Wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Paroxetin Alkoholkonsum generell zu vermeiden.

– **Orale Antikoagulanzen:**

Es können pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Paroxetin und oralen Antikoagulanzen auftreten. Die gleichzeitige Verabreichung von Paroxetin und oralen Antikoagulanzen kann zu einer erhöhten Antikoagulation und Blutungsneigung führen. Daher sollte Paroxetin bei Patienten, die mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

– **Nicht-steroidale Antirheumatika und Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer:**

Es können pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Paroxetin und nicht-steroidalen Antirheumatika/Acetylsalicylsäure auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und nicht-steroidalen Antirheumatika/Acetylsalicylsäure kann zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRI gleichzeitig mit oralen Antikoagulanzen, Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen oder das Risiko für Blutungen erhöhen, (z. B. atypische Antipsychotika wie Clozapin, Phenothiazin, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika, COX2-Hemmer), einnehmen oder bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Vorgeschichte oder mit prädisponierenden Faktoren für Blutungen.

– **Pravastatin**

Eine Wechselwirkung zwischen Paroxetin und Pravastatin wurde in Studien beobachtet, die darauf hinweist, dass die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und Pravastatin zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen kann. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die sowohl Paroxetin als auch Pravastatin erhalten, ist möglicherweise eine Dosisanpassung des oralen Antidiabetikums und/oder von Insulin erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität:

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Paroxetin die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

In vitro-Studien mit Humanmaterial lassen einen gewissen Einfluss auf die Spermienqualität vermuten, allerdings zeigten Fallberichte im Zusammenhang mit einigen SSRIs (einschließlich Paroxetin), dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel zu sein scheint. Ein

Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

Schwangerschaft:

Einige epidemiologische Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen, insbesondere kardiovaskulärer Art [z. B. Ventrikelseptumdefekte und Vorhofseptumdefekte] im Zusammenhang mit der Anwendung von Paroxetin im ersten Trimester hin. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. Die Daten legen nahe, dass das Risiko für einen kardiovaskulären Defekt beim Neugeborenen nach Paroxetin-Exposition der Mutter geringer als 2/100 ist im Vergleich zu einer zu erwartenden Häufigkeit von solchen Defekten von ungefähr 1/100 in der Gesamtpopulation.

Paroxetin sollte während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Bei Frauen, die bereits schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, muss der verordnende Arzt die zur Verfügung stehenden Behandlungsalternativen sorgfältig abwägen. Ein abruptes Absetzen von Paroxetin während der Schwangerschaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neugeborene sollten überwacht werden, wenn die Anwendung von Paroxetin bei der Mutter bis in späte Stadien der Schwangerschaft (vor allem im letzten Drittel) fortgesetzt wird.

Folgende Symptome können bei Neugeborenen nach der maternalen Anwendung von Paroxetin in den späten Stadien der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Trinken, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Hyperreflexie, Tremor, nervöses Zittern, Reizbarkeit, Lethargie, ständiges Schreien, Schläfrigkeit und Schlafstörungen. Die Symptome können entweder durch serotonerge Wirkungen oder durch Absetzsymptome verursacht sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder sehr bald (weniger als 24 Stunden) nach der Geburt.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Schwangerschaften auf.

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRI/SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität, ergaben aber keinen

Hinweis auf eine direkte schädigende Wirkung auf die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit:

Geringe Mengen Paroxetin gehen in die Muttermilch über. Die in publizierten Studien angegebenen Serumkonzentrationen lagen bei gestillten Kindern entweder unter der Nachweisgrenze (< 2 ng/ml) oder waren sehr niedrig (< 4 ng/ml). Anzeichen von Arzneimittelwirkungen wurden bei diesen Kindern nicht beobachtet. Da keine Wirkungen beim Neugeborenen erwartet werden, kann das Stillen in Betracht gezogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass die Therapie mit Paroxetin nicht mit einer Beeinträchtigung der kognitiven oder psychomotorischen Leistungen verbunden ist. Jedoch sollten die Patienten, wie bei allen psychoaktiven Arzneimitteln, auf eine mögliche Beeinflussung ihrer Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, aufmerksam gemacht werden.

Auch wenn Paroxetin die mentale Beeinträchtigung und die Beeinträchtigung der motorischen Funktionen durch Alkohol nicht erhöht, ist von gleichzeitigem Alkoholkonsum während der Behandlung mit Paroxetin generell abzuraten.

4.8 Nebenwirkungen

Einige der unten beschriebenen Nebenwirkungen können hinsichtlich ihres Schweregrades und ihrer Häufigkeit während des Behandlungsverlaufs abnehmen und führen nicht generell zu einem Abbruch der Behandlung.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen und Häufigkeit eingeteilt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), **Häufig** ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$), **Gelegentlich** ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), **Selten** ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), **Sehr selten** ($< 1/10.000$), **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: abnorme Blutungen, überwiegend der Haut und der Schleimhäute (einschließlich Ekchymosen und gynäkologische Blutungen).

Sehr selten: Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: schwere und potentiell tödliche allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen und Quincke-Ödem).

Endokrine Erkrankungen:

Sehr selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: verminderter Appetit, erhöhte Cholesterin-Werte.

Gelegentlich: eine veränderte Blutzuckerkontrolle wurde bei diabetischen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4)

Selten: Hyponatriämie.

Hyponatriämie wurde überwiegend bei älteren Patienten beobachtet und ist in einigen Fällen auf ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion zurückzuführen.

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, ungewöhnliche Träume (einschließlich Alpträume).

Gelegentlich: Verwirrheitszustände, Halluzinationen.

Selten: manische Reaktionen, Angst, Depersonalisation/Entfremdungserleben, Panikattacken, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt: Bruxismus, Aggressivität, Suizidgedanken/suizidales Verhalten.

Fälle von Aggressivität wurden nach der Markteinführung beobachtet. Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Paroxetin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Symptome können auch aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindelgefühl, Tremor, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten.

Gelegentlich: extrapyramidale Störungen.

Selten: Krampfanfälle, Restless-Legs-Syndrom (RLS).

Sehr selten: Serotoninsyndrom (Symptome: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphoresis, Halluzinationen, Hyperreflexie, Myoklonus, Schüttelfrost, Tachykardie und Tremor).

Es wurde über extrapyramidale Störungen einschließlich orofazialer Dystonie berichtet. Die Symptome traten gelegentlich bei Patienten mit zugrunde liegenden Bewegungsstörungen oder mit gleichzeitiger Neuroleptikabehandlung auf.

Augenerkrankungen:

Häufig: verschwommenes Sehen.

Gelegentlich: Mydriasis (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten: akutes Glaukom.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Häufigkeit unbekannt: Tinnitus.

Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Sinus-Tachykardie.

Selten: Bradykardie.

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: vorübergehender Blutdruckanstieg oder -abfall, orthostatische Hypotonie.

Nach der Behandlung mit Paroxetin wurde vorübergehender Blutdruckanstieg oder -abfall beobachtet, üblicherweise bei Patienten mit vorher bestehender Hypertonie oder Angst.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums:

Häufig: Gähnen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen, Mundtrockenheit.

Sehr selten: gastrointestinale Blutungen.

Nicht bekannt: Mikroskopische Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Erhöhung der Leberenzymwerte.

Sehr selten: Lebererkrankungen (wie Hepatitis, teilweise in Verbindung mit Gelbsucht und/oder Leberversagen).

Es wurde über Erhöhungen der Leberenzymwerte berichtet. Sehr selten gab es Berichte über Lebererkrankungen (wie Hepatitis, teilweise in Verbindung mit Gelbsucht und/oder Leberversagen) in der Postmarketing-Phase. Das Absetzen von Paroxetin sollte bei anhaltender Erhöhung von Leberfunktionswerten erwogen werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Schwitzen.

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz.

Sehr selten: schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Urtikaria, Photosensitivitätsreaktionen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Selten: Arthralgie, Myalgie.

In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) oder Tricyclischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Harnretention, Inkontinenz.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Sehr häufig: sexuelle Dysfunktionen.

Selten: Hyperprolaktinämie/Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen (einschließlich Menorrhagie, Amenorrhoe, verspäteter Menstruation und unregelmäßiger Menstruation).

Sehr selten: Priapismus.

Nicht bekannt: postpartale Hämorrhagie – Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Schwächezustände, Gewichtsverlust.

Sehr selten: periphere Ödeme.

Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Paroxetin:

Häufig: Schwindel, sensorische Störungen, Schlafstörungen, Angst, Kopfschmerzen.
Gelegentlich: Agitiertheit, Übelkeit, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, emotionale Instabilität, Sehstörungen, Palpitationen, Diarrhoe, Reizbarkeit.

Das Absetzen von Paroxetin führt, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufig zu Absetzsymptomen, wie Schwindel, sensorischen Störungen (einschließlich

Parästhesie, Stromschlaggefühl und Tinnitus), Schlafstörungen (einschließlich intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Palpitationen, emotionaler Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen.

Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Personen können sie jedoch schwerwiegend sein oder länger andauern. Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Paroxetin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen:

Die folgenden Nebenwirkungen sind beobachtet worden:

Erhöhtes suizidales Verhalten (einschließlich Suizidversuche und suizidaler Gedanken), selbstschädigendes Verhalten und erhöhte Aggressivität/Feindseligkeit. Suizidale Gedanken und Suizidversuche wurden vor allem in klinischen Studien bei Jugendlichen mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) beobachtet. Eine erhöhte Aggressivität/Feindseligkeit trat vor allem bei Kindern mit Zwangsstörung, besonders bei Kindern unter 12 Jahren auf. Weitere Symptome, die beobachtet wurden, waren verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinese, Agitiertheit, emotionale Labilität (einschließlich Weinen und Stimmungsschwankungen), blutungsassoziierte unerwünschte Ereignisse, vor allem der Haut und der Schleimhäute. Nebenwirkungen, die nach Beendigung/Ausschleichen der Behandlung mit Paroxetin beobachtet wurden, sind emotionale Labilität (einschließlich Weinen, Stimmungsschwankungen, Selbstschädigung, suizidale Gedanken und Suizidversuch), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und Abdominalschmerz (siehe Abschnitt 4.4). Siehe Abschnitt 5.1 für mehr Informationen zu klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de**, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Aufgrund vorliegender Informationen über Überdosierung mit Paroxetin ergibt sich ein hoher Sicherheitsbereich. Bei Überdosierungen mit Paroxetin wurde zusätzlich zu den Symptomen, die im Abschnitt 4.8 aufgeführt sind, über Fieber und unwillkürliche Muskelkontraktionen berichtet. Wurde Paroxetin allein eingenommen, blieben die Patienten in den meisten Fällen selbst bei Dosen bis zu 2000 mg ohne schwerwiegende Folgen. Ereignisse wie Koma und

EKG-Veränderungen wurden gelegentlich berichtet, nahmen jedoch sehr selten einen tödlichen Verlauf, überwiegend dann, wenn Paroxetin zusammen mit anderen psychotropen Arzneimitteln (mit oder ohne Alkohol) eingenommen wurde.

Therapie:

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Therapie sollte aus Allgemeinmaßnahmen bestehen, die generell bei Überdosierung mit einem Antidepressivum getroffen werden. Die Gabe von 20 bis 30 Gramm Aktivkohle kann, wenn möglich, innerhalb von wenigen Stunden nach der Einnahme der Überdosis in Erwägung gezogen werden, um die Absorption von Paroxetin zu verringern. Eine unterstützende Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalzeichen und sorgfältiger Überwachung ist angezeigt. Die Behandlung des Patienten sollte sich nach den klinischen Erfordernissen richten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), ATC-Code: N06AB05.

Wirkungsmechanismus:

Paroxetin ist ein potenter und selektiver Wiederaufnahmehemmer von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin), dessen antidepressive Wirkung und Wirksamkeit bei der Behandlung der Zwangsstörung, der sozialen Angststörung/sozialen Phobie, der generalisierten Angststörung, der posttraumatischen Belastungsstörung und der Panikstörung durch die spezifische Hemmung der Aufnahme von 5-HT in die Gehirnneuronen erklärt wird.

Paroxetin ist chemisch nicht mit trizyklischen, tetrazyklischen oder anderen verfügbaren Antidepressiva verwandt.

Paroxetin hat nur eine geringe Affinität zu den muskarinartigen cholinergen Rezeptoren. Ebenso weisen die Ergebnisse von Tierversuchen auf nur geringe anticholinerge Eigenschaften hin.

In Übereinstimmung mit dieser selektiven Wirkungsweise hat Paroxetin in *In-vitro*-Studien gezeigt, dass es im Gegensatz zu trizyklischen Antidepressiva nur eine geringe Affinität zu α_1 -, α_2 - und beta-Adreno-, Dopamin-(D₂)-, 5-HT₁-, 5-HT₂- und Histamin-(H₁)-Rezeptoren hat. Diese fehlende Interaktion mit post-synaptischen Rezeptoren *In-vitro* wird durch *In-vivo*-Studien bestätigt, die das Fehlen von hemmenden Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und von hypotensiven Eigenschaften zeigen.

Pharmakodynamische Effekte:

Paroxetin beeinträchtigt nicht die psychomotorischen Funktionen des Menschen und potenziert nicht die dämpfenden Wirkungen von Ethanol.

Wie andere selektive 5-HT-Wiederaufnahme-Hemmer auch, verursacht Paroxetin Symptome einer exzessiven 5-HT-Rezeptorstimulation, wenn es Tieren verabreicht wird, die zuvor Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer oder Tryptophan erhielten.

Verhaltensstudien und EEG-Studien zeigen, dass Paroxetin in Dosen, die im Allgemeinen höher als die zur Hemmung der 5-HT-Aufnahme benötigten Dosen sind, schwach aktivierend wirkt. Diese aktivierenden Eigenschaften sind in ihrer Art nicht amphetaminähnlich.

Tierstudien zeigen, dass Paroxetin in Bezug auf das kardiovaskuläre System gut vertragen wird. Paroxetin verursacht keine klinisch signifikanten Änderungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz und des EKGs nach Verabreichung an gesunde Probanden.

Studien zeigen, dass Paroxetin im Vergleich zu Antidepressiva, welche die Wiederaufnahme von Noradrenalin hemmen, eine sehr viel geringere Neigung hat, die antihypertensive Wirkung von Guanethidin zu hemmen.

Bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen ist die Wirksamkeit von Paroxetin vergleichbar mit derjenigen von Standardantidepressiva.

Es gibt Hinweise, dass Paroxetin für Patienten, die auf eine Standardtherapie nicht angesprochen haben, von therapeutischem Wert ist.

Die Einnahme am Morgen hat keine negativen Auswirkungen auf die Schlafqualität oder -dauer. Darüber hinaus stellen die Patienten wahrscheinlich einen verbesserten Schlaf fest, wenn sie auf die Paroxetintherapie ansprechen.

Untersuchungen zur Suizidalität bei Erwachsenen

Eine Paroxetin-spezifische Untersuchung von Placebo-kontrollierten Studien an Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte eine höhere Häufigkeit von suizidalem Verhalten bei jungen Erwachsenen (im Alter von 18 bis 24 Jahren), die mit Paroxetin behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (2,19 % zu 0,92 %). In den älteren Altersgruppen wurde kein derartiger Anstieg beobachtet. Bei Erwachsenen jeden Alters mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) wurde ein Anstieg der Häufigkeit von suizidalem Verhalten bei Paroxetin-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo festgestellt (0,32 % zu 0,05 %); alle berichteten Ereignisse waren Suizidversuche. Die Mehrheit dieser Versuche unter Paroxetin (8 von 11) wurden jedoch bei jungen Erwachsenen festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4)

Dosisresponse:

Bei den Studien mit fester Dosis ergab sich eine flache Dosisresponsekurve, die keinen Wirkvorteil für eine höhere als die empfohlene Dosierung lieferte. Jedoch gibt es einige klinische Daten dafür, dass eine Dosissteigerung für einige Patienten von Nutzen sein könnte.

Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung:

Die Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung von Paroxetin zur Behandlung von Depressionen wurde in einer 52-Wochen-Erhaltungsstudie zur Rückfallprophylaxe (Relapse prevention) gezeigt: 12 % der Patienten in der Paroxetin-Gruppe (20 bis 40 mg täglich) erfuhren einen Rückfall gegenüber 28 % in der Placebogruppe.

Die Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung von Paroxetin zur Behandlung von Zwangsstörungen wurde in drei 24-Wochen-Erhaltungsstudien zur Rückfallprophylaxe (Relapse prevention) gezeigt. Eine der drei Studien zeigte einen signifikanten Unterschied im Anteil von Rückfallpatienten unter Paroxetin (38 %) und Placebo (59 %).

Die Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung von Paroxetin zur Behandlung von Panikstörungen wurde in einer 24-Wochen-Erhaltungsstudie zur Rückfallprophylaxe (Relapse prevention) gezeigt: 5 % der Patienten in der Paroxetin-Gruppe (10 bis 40 mg täglich) erfuhren einen Rückfall gegenüber 30 % in der Placebogruppe. Diese Ergebnisse wurden durch eine 36-Wochen-Erhaltungsstudie unterstützt.

Die Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung von sozialer Phobie, generalisierter Angststörung und posttraumatischer Belastungsstörung wurde bislang nicht hinreichend belegt.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen

In klinischen Kurzzeitstudien (bis zu 10 bis 12 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen wurden die folgenden Nebenwirkungen bei mit Paroxetin behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % der Patienten beobachtet und traten mindestens doppelt so häufig wie unter Placebo-Behandlung auf: erhöhtes suizidales Verhalten (einschließlich Suizidversuche und suizidale Gedanken), selbstschädigendes Verhalten und erhöhte Aggressivität/Feindseligkeit. Suizidale Gedanken und Suizidversuche wurden vor allem in klinischen Studien bei Jugendlichen mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) beobachtet. Eine erhöhte Aggressivität/Feindseligkeit trat vor allem bei Kindern mit Zwangsstörungen, besonders bei Kindern unter 12 Jahren auf. Weitere Symptome, die häufiger in der Paroxetin- als in der Placebo-Gruppe beobachtet wurden, waren verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinese, Agitiertheit, emotionale Labilität (einschließlich Weinen und Stimmungsschwankungen).

In Studien, die eine Ausschleichphase beinhalteten, waren die Symptome, die während der Ausschleichphase oder nach Absetzen von Paroxetin mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % der Patienten berichtet wurden und mindestens doppelt so häufig wie unter Placebo-Behandlung auftraten: emotionale Labilität (einschließlich Weinen, Stimmungsschwankungen, Selbstschädigung, suizidale Gedanken und Suizidversuche), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und Abdominalschmerzen (siehe Abschnitt 4.4). In fünf Parallelgruppen-Studien mit einer Behandlungsdauer von acht Wochen bis acht Monaten wurden blutungsassoziierte unerwünschte Ereignisse, vor allem der Haut und Schleimhäute, bei mit Paroxetin behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von 1,74 % im Vergleich zu 0,74 % bei mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Paroxetin wird nach oraler Einnahme gut resorbiert und unterliegt einer First-Pass-Metabolisierung. Aufgrund der First-Pass-Metabolisierung ist die Menge an verfügbarem Paroxetin im systemischen Kreislauf geringer als nach Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt. Eine teilweise Sättigung dieses First-Pass-Effekts und eine verringerte Plasma-Clearance resultieren nach Gabe höherer Einzeldosen oder nach Mehrfachgabe in einem überproportionalen Anstieg der absoluten Bioverfügbarkeit von Paroxetin und folglich in einer nicht-linearen Kinetik. Die nicht-lineare Kinetik ist aber im Allgemeinen gering ausgeprägt und auf die Patienten beschränkt, bei denen die Plasmaspiegel unter der Anfangsdosis gering waren.

Steady-State-Konzentrationen werden 7 bis 14 Tage nach Beginn der Behandlung mit schnell freisetzungsfähigen Darreichungsformen oder Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung erreicht. Die Pharmakokinetik scheint sich während der Langzeitbehandlung nicht zu verändern.

Verteilung:

Paroxetin wird extensiv in das Gewebe verteilt und pharmakokinetische Berechnungen zeigen, dass nur 1 % des Paroxetins im Körper sich im Plasma findet. Ungefähr 95 % des im Plasma vorhandenen Paroxetins liegen im therapeutischen Konzentrationsbereich proteinengebunden vor. Es wurde keine Korrelation zwischen den Paroxetin-Plasma-Konzentrationen und der klinischen Wirksamkeit festgestellt (in Bezug auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit).

Biotransformation:

Die Hauptmetaboliten von Paroxetin sind polare, konjugierte Produkte aus Oxidations- und Methylierungsvorgängen, die rasch ausgeschieden werden. Wegen ihrer relativ geringen pharmakologischen Aktivität ist es äußerst unwahrscheinlich, dass die Metaboliten zu den therapeutischen Wirkungen von Paroxetin beitragen.

Der Metabolismus beeinträchtigt nicht die selektive Wirkung von Paroxetin auf die neuronale Aufnahme von 5 HT.

Elimination:

Die Harnausscheidungsrate von unverändertem Paroxetin liegt im Allgemeinen unter 2 % der applizierten Dosis, während die der Metaboliten bei ungefähr 64 % liegt. Etwa 36 % der Dosis werden wahrscheinlich über die Galle mit den Fäzes ausgeschieden; unverändertes Paroxetin ist zu weniger als 1 % der applizierten Menge in den Fäzes enthalten. Paroxetin wird also nahezu vollständig durch Metabolisierung eliminiert.

Die Ausscheidung der Metaboliten verläuft in zwei Phasen. Initial unterliegt Paroxetin einem First-Pass-Metabolismus und nachfolgend erfolgt eine kontrollierte systemische Elimination von Paroxetin.

Die Eliminationshalbwertszeit ist variabel, beträgt aber generell etwa einen Tag.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion: Bei älteren Menschen sowie bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder mit Leberfunktionsstörungen treten erhöhte Paroxetin-Plasmaspiegel auf, aber der Schwankungsbereich dieser Plasmakonzentrationen überlappt sich mit demjenigen bei gesunden Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Untersuchungen wurden mit Rhesusaffen und Albinoratten durchgeführt, bei denen die Verstoffwechslung von Paroxetin auf ähnliche Weise erfolgt wie beim Menschen. Wie es bei einer lipophilen Aminverbindung, einschließlich trizyklischer Antidepressiva, zu erwarten ist, wurde bei Ratten eine Phospholipidose festgestellt. Bei Primaten wurde eine Phospholipidose bei einer bis zu einjährigen Behandlungsdauer mit Dosen, die 6 mal höher als die empfohlenen therapeutischen Dosierungen waren, nicht gefunden.

Karzinogenität:

Studien an Ratten und Mäusen über zwei Jahre ergaben keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potenzial von Paroxetin.

Genotoxizität:

In einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitätstests wurden keine genotoxischen Wirkungen beobachtet. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten zeigten, dass Paroxetin die männliche und weibliche Fruchtbarkeit durch eine Senkung des Fertilitätsindex und der Schwangerschaftsrate beeinflusst. Bei Ratten wurden eine erhöhte Sterblichkeit von Jungtieren und eine verzögerte Ossifikation beobachtet. Letztere waren eher auf die maternale Toxizität zurückzuführen als dass ein direkter Effekt auf den Fetus bzw. das Neugeborene anzunehmen ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Calciumhydrogenphosphat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenüberzug:

Talkum
Titandioxid (E 171)
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.) (MW: ca. 150000).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

paroxedura 20/- 30 mg Filmtabletten: Weißes Tablettenbehältnis aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit weißem, kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP) Siegelfolie und Trocknungsmittel.

paroxedura 20 mg Filmtabletten: Al/Al-Blisterpackungen

Packungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

paroxedura 20 mg Filmtabletten:
51801.00.00
paroxedura 30 mg Filmtabletten:
56456.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

paroxedura 20 mg Filmtabletten:
15.11.2001/31.05.2007
paroxedura 30 mg Filmtabletten:
12.06.2003/31.05.2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt