

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Paroxetin AL 20 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 22,22 mg Paroxetinhydrochlorid entsprechend 20 mg Paroxetin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,24 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß bis fast weiß, bikonvexe, runde Filmtablette mit beidseitiger und seitlicher Bruchkerbe und der Aufprägung „P“ am einen und der Aufprägung „20“ am anderen Rand.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von

- Episoden 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

Episoden 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 drei bis vier 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 sicherzugehen, 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 sogar 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 sogar 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 bei manchen 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).

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 beeinträchti-

gende Absetzerscheinungen auftreten, kann erwogen werden, die zuletzt verschriebene 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 den Dosierungsempfehlungen für Erwachsene gewählt werden. Eine Erhöhung der Dosis kann in einigen Fällen sinnvoll sein, jedoch sollte die Höchstdosis 40 mg Paroxetin pro Tag nicht übersteigen.

Nieren- oder Leberschäden

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche (7 bis 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 bisher nicht untersucht. Paroxetin sollte nicht angewendet werden, solange die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in dieser Altersgruppe nicht belegt ist.

Art der Anwendung

Paroxetin AL Filmtabletten sollten 1-mal täglich, morgens zusammen mit dem Frühstück, eingenommen werden. Die Filmtabletten sollten möglichst unzerkaut geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Paroxetin darf nicht in Kombination mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAOIs) eingenommen werden. In Ausnahmefällen kann Linezolid (ein Antibiotikum, das ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer ist) in Kombination mit Paroxetin gegeben werden, vorausgesetzt, dass Einrichtungen zur engmaschigen Überwachung von Symptomen eines Serotonin-Syndroms und zur Blutdruckkontrolle vorhanden sind (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlung mit Paroxetin kann

- 2 Wochen nach Beendigung einer Therapie mit einem irreversiblen MAO-Hemmer bzw.
- frühestens 24 Stunden nach Beendigung einer Therapie mit einem reversiblen MAO-Hemmer (z.B. Moclobemid, Linezolid, Methylothioniumchlorid [Methylen-

blau; ein präoperativ verwendeter Farbstoff, der ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer ist]) begonnen werden.

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

Paroxetin ist kontraindiziert in Kombination mit Thioridazin oder mit Pimozid (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 2 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 sowie kognitive Entwicklung und 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 besteht, 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 Paroxetin AL 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 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 der 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 Anwendung 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 Abschnitte 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.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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 angepasst werden. Zusätzlich gibt es Studien, die darauf hinweisen, dass es zu einem Anstieg der Blutglukosewerte 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 behandelten 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.

QT-Verlängerung

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von QT-Zeitverlängerung berichtet. Paroxetin sollte bei Patienten mit einer (familiären) Vorgeschichte von QT-Zeitverlängerung, gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika oder anderen Arzneimitteln, die möglicherweise die QT-Zeit verlängern, bedeutsamer bestehender Herzkrankung, wie Herzinsuffizienz, ischämischer Herzkrankheit, Herzblock oder ventrikulären Arrhythmien, Bradykardie, und Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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.

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die zusätzlich zu einem SSRI mit oralen Antikoagulantien, 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).

Wechselwirkung mit Tamoxifen

Paroxetin, ein starker Inhibitor von CYP2D6, kann zu verringerten Konzentrationen von Endoxifen, einem der wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen, führen. Deshalb sollte eine Paroxetin-Gabe während einer Tamoxifen-Behandlung möglichst 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 gleich zu setzen, dass das Arzneimittel suchterzeugend wirkt oder zur Abhängigkeit führt.

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

Es wurde über Schwindel, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien, 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) 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 bestehen blieben.

Sonstige Bestandteile

Paroxetin AL 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 Anwendung von serotonergen Substanzen zum Auftreten von 5-HT-assoziierten Wirkungen führen (Serotoninsyndrom: siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten und eine engmaschigere klinische Überwachung ist erforderlich, wenn serotonerge Arzneimittel (wie L-Tryptophan/Oxitriptan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Methylthioniumchlorid [Methylenblau], SSRI, Lithium, Pethidin, Buprenorphin sowie Präparate, die Johanniskraut [*Hypericum perforatum*] enthalten) in Verbindung mit Paroxetin angewendet 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 Anwendung von 60 mg Paroxetin im Durchschnitt um das 2,5-Fache erhöhte Pimozid-Plasmaspiegel nachgewiesen. Dies kann möglicherweise durch die bekannten CYP2D6-hemmenden Eigenschaften von Paroxetin erklärt werden. 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, die die QT-Zeit verlängern

Das Risiko für eine Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc) und/oder ventrikuläre Arrhythmien (z.B. Torsade de Pointes) kann bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die QTc verlängern (z.B. einige Neuroleptika), erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Thioridazin und Paroxetin ist kontraindiziert, weil Paroxetin, so wie andere Arzneimittel, die das Leberenzym CYP2D6 inhibieren, die Plasmaspiegel von Thioridazin erhöhen kann, was wiederum die QT-Zeit verlängern kann (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 (z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin) oder mit Fosamprenavir/Ritonavir angewendet wird. Jede Dosisanpassung von Paroxetin (entweder nach Beginn oder nach Beendigung der Einnahme eines enzyminduzierenden Arzneimittels) sollte anhand des klinischen Effektes (Wirksamkeit und Verträglichkeit) bestimmt werden.

Muskelrelaxantien

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

Fosamprenavir/Ritonavir

Die gleichzeitige Verabreichung von Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 mg, 2-mal täglich) und Paroxetin (20 mg, täglich) an gesunden Freiwilligen über 10 Tage führte zu erheblich reduzierten Paroxetin-Plasmaspiegeln, um ungefähr 55%. Die Plasmaspiegel von Fosamprenavir/Ritonavir waren während der gleichzeitigen Anwendung mit Paroxetin ähnlich zu Referenzwerten aus anderen Studien, was darauf hinweist, dass Paroxetin keine signifikanten Auswirkungen auf den Metabolismus von Fosamprenavir/Ritonavir hatte. Es sind keine Daten zu den Auswirkungen einer kombinierten Langzeitanwendung von Paroxetin und Fosamprenavir/Ritonavir verfügbar, die 10 Tage überschreiten.

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 Anwendung scheint keinen Einfluss auf das pharmakokinetische/pharmakodynamische Profil bei Patienten mit Epilepsie zu haben.

Hemmung von 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 und Absatz „Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern“ in Abschnitt 4.5), Risperidon, Atomoxetin, bestimmte Typ-1c-

Antiarrhythmika (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 Anwendung 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 die 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 Antikoagulantien

Es können pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Paroxetin und oralen Antikoagulantien auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und oralen Antikoagulantien kann zu einer erhöhten Antikoagulation und Blutungsneigung führen. Daher sollte Paroxetin bei Patienten, die mit oralen Antikoagulantien 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 Antikoagulantien, 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

In Studien wurde eine Interaktion von Paroxetin und Pravastatin beobachtet, die darauf hinweist, dass eine gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und Pravastatin zu einer Erhöhung der Blutglukosewerte führen kann. Patienten mit Diabetes mellitus, die sowohl Paroxetin als auch Pravastatin erhalten, können eine Anpassung der Dosierung von oralen Antidiabetika und/oder Insulin benötigen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 1. Schwangerschaftsdrittel hin. Der zugrunde liegende Mechanismus ist unbekannt. Die Daten legen nahe, dass das Risiko für einen kardiovaskulären Defekt beim Neugeborenen nach Paroxetin-Exposition der Mutter geringer als $\frac{1}{100}$ ist im Vergleich zu einer zu erwartenden Häufigkeit von solchen Defekten von ungefähr $\frac{1}{100}$ in der Gesamtpopulation.

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

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).

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

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 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 1.000 Neugeborenen. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1.000 Neugeborenen auf.

Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität, ergaben aber keinen Hinweis auf eine direkte schädigende Wirkung auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale 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) und es wurden keine Anzeichen von Arzneimittelwirkungen bei diesen Kindern beobachtet. Da keine Auswirkungen zu erwarten sind, kann das Stillen in Betracht gezogen werden.

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 SSRI (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.

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.

Die Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 gynäkologischen Blutungen), Leukopenie.
Sehr selten: Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: schwere und möglicherweise tödliche allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödem).

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Erhöhung der Cholesterinwerte, verminderter Appetit.

Gelegentlich: Bei Diabetikern wurde eine veränderte Kontrolle des Blutzuckerspiegels 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: Suizidale Gedanken, suizidales Verhalten¹, Aggression², Bruxismus.

¹ 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).

² Fälle von Aggression wurden nach der Markteinführung beobachtet.

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 bisweilen 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

Nicht bekannt: Tinnitus.

Herzkrankungen

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 Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Obstipation, Diarrhö, 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 Ikterus 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 Unterhautgewebes

Häufig: Schwitzen.

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz.

Sehr selten: Schwere Nebenwirkungen, die die Haut betreffen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und Toxische epidermale Nekrolyse), Urtikaria, Photosensitivitätsreaktionen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnretention, Harninkontinenz.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: sexuelle Dysfunktionen.

Selten: Hyperprolaktinämie/Galaktorrhö, Menstruationsstörungen (einschließlich Menorrhagie, Metrorrhagie, 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).

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 SSRI oder trizyklischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände, Gewichtszunahme.

Sehr selten: periphere Ödeme.

Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Paroxetin

Häufig: Schwindel, sensorische Störungen, Schlafstörungen, Angst, Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Agitiertheit, Übelkeit, Zittern, Verwirrtheit, Schwitzen, emotionale Instabilität, Sehstörungen, Palpitationen, Diarrhö, Reizbarkeit.

Das Absetzen von Paroxetin kann, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufig zu Absetzsymptomen wie Schwindel, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien, Stromschlaggefühl und Tinnitus), Schlafstörungen (einschließlich intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhö, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen führen. Die meisten dieser Symptome sind leicht oder mittelgradig ausgeprägt und klingen von selbst ab, bei einigen Personen können sie jedoch auch schwer verlaufen und/oder länger andauern. Um Absetzsymptome zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Paroxetin durch schrittweise Verringerung der Dosis beendet werden (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 Schleimhäute).

Nebenwirkungen, die nach Beendigung/Ausschleichen der Behandlung mit Paroxetin beobachtet wurden, sind emotionale Labilität (einschließlich Weinen, Stimmungsschwankungen, Selbstschädigung, suizidale Gedanken und Suizidversuche), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und Abdominalschmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Abschnitt 5.1 für mehr Informationen zu klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen.

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können allergische Reaktionen hervorrufen.

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
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

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 Nebenwirkungen aufgeführt sind, über Fieber und unwillkürliche Muskelkontraktionen berichtet. Wurde Paroxetin allein eingenommen, blieben die Patienten in den meisten Fällen selbst bei Dosen bis zu 2.000 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 von Intoxikationen

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 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 alpha1-, alpha2- 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 Wirkungen

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

Wie andere selektive 5-HT-Wiederaufnahmehemmer 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 Paroxetin-Therapie 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 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 (20–40 mg täglich) erfuhren einen Rückfall gegenüber 28% in der Placebo-Gruppe.

Die Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung von Paroxetin zur Behandlung von Zwangsstörungen wurde in drei 24-Wochen-Erhaltungsstudien zur Rückfallprophylaxe (Relapse prevention) gezeigt. Eine der 3 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 (10–40 mg täglich) erfuhren einen Rückfall gegenüber 30% in der Placebo-Gruppe. Diese Ergebnisse wurden durch eine 36-Wochen-Erhaltungsstudie unterstützt.

Die Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung von sozialer Angststörung/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 mindestens 2% der mit Paroxetin behandelten Patienten berichtet und traten mindestens doppelt so häufig wie unter Placebo-Behandlung auf: 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 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 häufiger in der Paroxetin- als in der Placebo-Gruppe auftraten, waren verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinesie, 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 Parallelgruppenstudien mit einer Behandlungsdauer von acht Wochen bis zu 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-Metabolismus und eine verringerte Plasma-Clearance resultieren nach Gabe höherer Einzeldosen oder nach Mehrfachgabe in einem überproportionalen Anstieg der Plasmakonzentration von Paroxetin 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 freisetzungsfördernden 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 proteingebunden vor.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Paroxetin-Plasma-Konzentrationen und der klinischen Wirksamkeit festgestellt (in Bezug auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit).

Paroxetin geht in geringen Mengen in die Muttermilch beim Menschen und in Tierversuchen auf die Föten über.

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 Faeces ausgeschieden; unverändertes Paroxetin ist zu weniger als 1% der applizierten Menge in den Faeces 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 1-jährigen Behandlungsdauer mit Dosen, die 6-mal höher als die empfohlenen therapeutischen Dosen waren, nicht gefunden.

Karzinogenität

Studien an Ratten und Mäusen über 2 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: Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421).

Tablettenüberzug: Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.), Entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Poly(vinylalkohol) (E 1203), Talkum (E 553b), Xanthangummi (E 415), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen Originalpackung mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

56030.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Januar 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. März 2007

10. Stand der Information

Mai 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin