1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

paroxedura 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 40 mg Paroxetin (als Paroxetinhydrochlorid).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Kapselförmige, cremefarbene Tablette mit Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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

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 manchen 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 des Patienten, 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 Maxi-

maldosis 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 Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde während der Ausschleichphase die Tagesdosis um 10 mg in wöchentlichen Intervallen reduziert. Falls nach Dosisverringerung 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.

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

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 obigen 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 Leberfunktionsstörung
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
paroxedura 40 mg Tabletten sollten einmal täglich, morgens zusammen mit dem Frühstück, eingenommen werden.

Um ein unangenehmes lokales Gefühl (wie bitteren Geschmack, Brennen im Hals, Hustenreiz oder Erstickungsgefühl) zu vermeiden, sollte die Tablette nicht gelutscht, gekaut oder im Mund behalten werden, sondern muss sofort unzerkaut mit ausreichend Wasser (mindestens 1 Glas mit 150 ml) geschluckt werden.

Zur oralen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

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

Paroxetin darf nicht in Kombination mit Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern 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 Serotoninsyndroms und zur Blutdruckkontrolle vorhanden 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, Methylthioninchlorid [Methylenblau, ein Mittel zur präoperativen Färbung, bei dem es sich um einen reversiblen nichtselektiven 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 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 zwei Wochen bzw. nach dem Ende der Behandlung mit einem reversiblen MAO-Hemmer erst nach 24 Stunden vorsichtig begonnen werden. Die Paroxetin-Dosis sollte 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 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 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 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-Trypthophan, 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.

Leber- und/oder NierenfunktionsstörungBei 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. Es kann notwendig sein, die Dosis des Insulins und/oder des oralen Antidiabetikums anzupassen. Zusätzlich gibt es Studien, die darauf hindeuten, dass es zu einem Anstieg der Blutzuckerspiegel kommen kann, wenn Paroxetin und Pravastatin zusammen eingenommen 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 behandelter 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 SSRIs 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 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 Herzerkrankung, 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 SSRIs 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/SRNI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die zusätzlich zu SSRIs mit oralen Antikoagulanzien, 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 Blutungsstörungen in der Anamnese oder mit sonstigen für Blutungen prädisponierenden Faktoren (siehe Abschnitt 4.8).

Wechselwirkung mit Tamoxifen
Paroxetin, ein potenter Inhibitor von CYP2D6, kann die Konzentration von Endoxifen, dem wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen, reduzieren. Daher sollte eine Behandlung mit Paroxetin während einer Anwendung von Tamoxifen wenn immer möglich 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 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, Verwirrtheit, 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 “Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Paroxetin”, 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.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Serotonerge Substanzen
Wie bei anderen SSRIs 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, Tramadol, Linezolid, Methylthioninchlorid (Methylenblau), SSRIs, Lithium, Pethidin, Buprenorphin 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 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 CYP450 2D6 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) vorgenommen werden.

Muskelrelaxantien
SSRIs 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, zweimal täglich) und Paroxetin (20 mg, täglich) an gesunden Freiwilligen über 10 Tage führte zu signifikant 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 Langzeit-Anwendung 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, Natriumvalproat: Die gleichzeitige Verabreichung scheint keinen Einfluss auf das pharmakokinetische / pharmakodynamische Profil bei Patienten mit Epilepsie zu haben.

Hemmung des Enzyms CYP2D6 durch Paroxetin
Wie andere Antidepressiva, einschließlich anderer SSRIs, 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-Ic-Antiarrhythmika (z.B. Propafenon und Flecainid) und Metoprolol. Es wird nicht empfohlen, bei Herzinsuffizienz Paroxetin in Verbindung mit Metoprolol einzunehmen, wegen der geringen therapeutischen Breite von Metoprolol bei dieser Indikation.

In der Literatur wurde über eine pharmakokinetische Interaktion mit Inhibitoren des Enzyms CYP2D6 berichtet, welche zu einer Reduzierung des Plasmaspiegels um 65 – 75% einer der aktiveren Formen von Tamoxifen führt (z.B. Endoxifen). Nach gleichzeitiger Anwendung von Antidepressiva der Gruppe der SSRI wurde in 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 Antikoagulanzien
Es können pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Paroxetin und oralen Antikoagulanzien auftreten. Die gleichzeitige Verabreichung von Paroxetin und oralen Antikoagulanzien kann zu einer erhöhten Antikoagulation und Blutungsneigung führen. Daher sollte Paroxetin bei Patienten, die mit oralen Antikoagulanzien 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 SSRIs gleichzeitig mit oralen Antikoagulanzien, Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen oder das Risiko für Blutungen erhöhen (z. B. atypische Antipsychotika wie Clozapin, Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika, COX2-Hemmer), einnehmen sowie bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Vorgeschichte oder mit prädisponierenden Faktoren für Blutungen.

Pravastatin
Eine Interaktion zwischen Paroxetin und Pravastatin wurde in Studien beobachtet, die darauf hindeuten, 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 des Insulins erforderlich (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 (in der Mehrheit der Fälle) 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).

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 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 fünf Fällen pro 1.000 Neugeborenen. In der Gesamtbevölkerung treten ein bis zwei 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/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) 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 Fallbe-

richte 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.

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 (≥1/10)
Häufig (≥1/100 bis <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
Selten (≥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), Leukopenie
Sehr selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: schwere und potentiell tödliche allergische Reaktionen (einschließlich **anaphylaktoide Reaktionen** und Angioödem)

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Erhöhung der Cholesterinwerte, verminderter Appetit
Gelegentlich: eine veränderte Blutzuckerkontrolle wurde bei Diabetes-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 (SIADH).

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, ungewöhnliche Träume (einschließlich Alpträume)
Gelegentlich: Verwirrtheitszustände, Halluzinationen
Selten: manische Reaktionen, Angst, Depersonalisation/Entfremdungserleben, Panikattacken, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt:: suizidale Gedanken, suizidales Verhalten*, Aggression**, Bruxismus.

* 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).
** 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 (mögliche Symptome: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphorese, 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
Nicht bekannt: 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 Gastrointestinaltraktes
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 Unterhautgewebes
Häufig: Schwitzen
Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz
Sehr selten: schwere Hautreaktionen (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 Knochenerkrankungen
Selten: Arthalgie, 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 (SSRIs) oder Tricyclischen Antidepressiva (TCAs) 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, 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.

Die meisten dieser Symptome sind leicht oder mittelgradig ausgeprägt und klingen von selbst ab, bei einigen Personen können sie jedoch auch schwer verlaufen 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 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 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
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, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: https://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen
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 2000 mg ohne schwerwiegende Folgen. Ereignisse wie Koma und EKG-Veränderungen wurden gelegentlich berichtet, sehr selten mit tödlichem 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

Wirkmechanismus
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 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 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 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 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 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 Suizidversuch), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und Abdominalschmerzen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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 Resorption aus dem Gastrointes-

tinaltrakt. 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 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 freisetzenden 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).

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 Nieren- oder Leberfunktionsstörung
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 sechs Mal höher als die empfohlenen therapeutischen Dosen 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 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

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blisterpackungen mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 180 oder 500 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

66370.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.12.2006/07.05.2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026