FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Euplix 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Paroxetin (als Paroxetinmesilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 3,81 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Runde gelbe Filmtablette mit Prägung "POT 20" auf einer Seite und beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften 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 pro Tag. Im Allgemeinen tritt bei Patienten nach einer Woche eine Besserung ein, aber diese kann möglicherweise erst ab der zweiten Woche zu erkennen sein. Wie bei allen antidepressiv wirkenden Arzneimitteln sollte die Dosierung 3 bis 4 Wochen nach Einleiten der Therapie überprüft und falls notwendig angepasst werden; danach erfolgt die Dosisanpassung gemäß dem klinischen Verlauf. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 20 mg unzureichend ansprechen, kann die Dosis je nach Ansprechen des Patienten allmählich in 10 mg Schritten bis zu einer Maximaldosis von 50 mg 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 pro Tag. Die Anfangsdosis sollte 20 mg 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 pro Tag. Die Anfangsdosis sollte 10 mg pro Tag betragen und sollte, in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie, in 10 mg Schritten bis zur empfohlenen Dosis gesteigert werden. Eine niedrige Anfangsdosis wird empfohlen, um das Risiko einer Verschlechterung der Paniksymptomatik, die im Allgemeinen in der Frühphase der Behandlung der Panikstörung auftreten kann, zu minimieren. Wenn der Patient auf die empfohlene Dosis nach einigen Wochen nicht ausreichend anspricht, kann es für manche Patienten von Vorteil sein, die Dosis schrittweise bis auf maximal 60 mg pro Tag zu steigern.

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

Soziale Angststörung/Soziale Phobie
Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg 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 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 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 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 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 pro Tag zu steigern. Bei einer Langzeitbehandlung sollte der Nutzen der Therapie regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Allgemeine Informationen

Absetzsymptome nach Beendigung 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 Dosisverringerung oder Beendigung der Behandlung unerträgliche Symptome auftreten, kann erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen. Anschließend kann der Arzt mit der Dosisverringerung fortfahren, aber in kleineren Schritten.

Besondere Patientengruppen

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.

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 pro Tag nicht übersteigen.

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

Art der Anwendung
Es wird empfohlen, Paroxetin einmal täglich, morgens mit einer Mahlzeit, einzunehmen. Die Filmtabletten sollten möglichst unzerkaut geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Paroxetin darf nicht in Kombination mit MAO-Hemmern eingenommen werden. In besonderen Fällen kann Linezolid (ein Antibiotikum, welches ein reversibler nicht-selektiver MAO-Hemmer ist) in Kombination mit Paroxetin verabreicht werden, vorausgesetzt die engmaschige Überwachung auf Symptome eines Serotonin-Syndroms und des Blutdrucks ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.5).
Die Behandlung mit Paroxetin kann

- zwei 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, Methylthioniumchlorid (Methylenblau, ein präoperativer Farbstoff, welcher 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 in Kombination mit Thioridazin oder mit Pimozid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizide (suizidale Ereignisse) verbunden.
Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während der ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Paroxetin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen sollen daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder –versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo (siehe auch Abschnitt 5.1).

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, solle im speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

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.

Serotonin-Syndrom/Malignes neuroleptisches Syndrom
In seltenen Fällen können sich ein Serotonin-Syndrom 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, vegetative Instabilität mit möglicherweise rasch schwankenden Vitalparametern, mentale 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 Serotonin-Syndroms 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 Anamnese nur mit Vorsicht angewendet werden.
Paroxetin sollte bei jedem Patienten abgesetzt werden, der in eine manische Phase übergeht.

Leber- und/oder Niereninsuffizienz

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

Diabetes
Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann sich bei der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) die Blutzuckerkontrolle ändern. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss eventuell angepasst werden. Darüber hinaus gibt es Studien die darauf hindeuten, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von Paroxetin und Pravastatin zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels kommen kann (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
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 in der Anamnese sollten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden.

QT-Verlängerung
Es wurde über Fälle von QT-Intervall-Verlängerungen nach der Markteinführung berichtet.

Paroxetin sollte bei Patienten mit einer QT-Intervall-Verlängerung in der (Familien-) Vorgeschichte, gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika oder anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall potenziell verlängern können, relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, ischämischer Herzerkrankung, Herzblock oder ventrikuläre Arrhythmien, Bradykardie und Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 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 einem SSRI 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 antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAIDs), 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, fuhren. Deshalb sollte eine Paroxetingabe, wenn immer möglich, während einer Tamoxifen-Therapie 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, 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). 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 Ende der Behandlung mit Paroxetin“, Abschnitt 4.2).

Sexuelle Funktionsstörung
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) 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 SSRIs bestehen blieben.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Serotonerge Arzneimittel
Wie bei anderen SSRIs kann die gemeinsame Verabreichung von serotonergen Arzneimitteln zum Auftreten von 5-HT-assoziierten Wirkungen führen (Serotonin-Syndrom: siehe Abschnitte 4.4). Vorsicht ist geboten und eine engmaschigere klinische Überwachung ist erforderlich, wenn serotonerge Arzneimittel (wie L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Methylthioniumchlorid (Methylenblau), SSRIs, Lithium, Pethidin, Buprenorphin und Zubereitungen mit Johanniskraut

[*Hypericum perforatum*]) gemeinsam mit Paroxetin verabreicht werden. Auch ist bei der Allgemeinanästhesie oder bei der Behandlung chronischer Schmerzen mit Fentanyl Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und MAO-Hemmern ist wegen des Risikos eines Serotonin- Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pimozid
Erhöhte Pimozid-Spiegel (ungefähr um das 2,5-fache) zeigten sich in einer Studie, in der eine einzelne niedrige Dosis von Pimozid (2 mg) mit 60 mg Paroxetin verabreicht wurde. Das kann durch die bekannte CYP2D6-hemmende Wirkung von Paroxetin erklärt werden. Wegen der geringen therapeutischen Breite von Pimozid und seiner bekannten Eigenschaft, das QT-Intervall zu verlängern, ist die gemeinsame Verabreichung von Pimozid und Paroxetin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern
Das Risiko einer QTc-Verlängerung und/oder ventrikulärer Arrhythmien (z. B. TdP) kann bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern (z. B. einige Antipsychotika), erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Thioridazin und Paroxetin ist kontraindiziert, da Paroxetin wie andere Arzneimittel, die das Leberenzym CYP450 2D6 hemmen, die Plasmaspiegel von Thioridazin erhöhen kann, was das QT-Intervall 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 gemeinsamer Verabreichung 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 bekannten enzyminduzierenden Arzneimitteln angewendet wird (z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin) oder mit Fosamprenavir/Ritonavir. Jede Paroxetin- Dosisanpassung (entweder nach Beginn oder nachfolgendem Absetzen eines enzyminduzierenden Arzneimittels) sollte anhand des klinischen Effektes (Wirksamkeit und Verträglichkeit) bestimmt werden.

Neuromuskuläre Hemmer
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) können die Aktivität der Plasmacholinesterase verringern, was in Folge zu einer Verlängerung der neuromuskulären
Blockade durch Mivacurium und Suxamethonium führt.

Fosamprenavir/Ritonavir
Eine gemeinsame Verabreichung von Fosamprenavir/Ritonavir 700/100 mg zweimal täglich mit 20 mg Paroxetin über 10 Tage an gesunde Freiwillige verminderte die Plasmaspiegel von Paroxetin beinahe um 55 %. Die Plasmaspiegel von Fosamprenavir/Ritonavir während der gemeinsamen Verabreichung mit Paroxetin waren ähnlich den Referenzwerten von anderen Studien aus denen hervorgeht, dass Paroxetin keine signifikante Wirkung auf den Metabolismus von Fosamprenavir/Ritonavir hat. Es gibt keine verfügbaren Daten über die Auswirkungen einer über 10 Tage hinausgehenden gemeinsamen Langzeitgabe von Fosamprenavir/Ritonavir.

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 von 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 gemeinsam 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 das QT-Intervall verlängern“ in Abschnitt 4.5 oben), Risperidon, Atomoxetin, bestimmte Typ-Ic-Antiarrhythmika (z.B. Propafenon und Flecainid) und Metoprolol. Es wird nicht empfohlen, Paroxetin in Kombination 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 (z. B. Endoxifen) führt. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antidepressiva aus der Gruppe der SSRI wurde in einigen Studien eine reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen gezeigt. Da eine Reduzierung der Wirksamkeit von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, sollte 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 kann eine pharmakodynamische Wechselwirkung 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).

NSAIDs und Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer
Es können pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Paroxetin und NSAIDs/Acetylsalicylsäure auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und NSAIDs/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, Phenothiazin, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, NSAIDs, COX2-Hemmer), einnehmen oder bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Anamnese oder mit prädisponierenden Faktoren für Blutungen.

Pravastatin
In Studien wurde eine Wechselwirkung zwischen Paroxetin und Pravastatin beobachtet, die darauf hindeutet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Paroxetin und Pravastatin zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führen kann. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die sowohl Paroxetin als auch Pravastatin bekommen, kann eine Dosisanpassung der oralen Antidiabetika und/oder des Insulins erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Einige epidemiologische Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale, insbesonders für kardiovaskuläre Fehlbildungen (z.B. Vorhofseptumdefekte und Ventrikelseptumdefekte), während der Verabreichung von Paroxetin im ersten Trimenon hin. Der Mechanismus ist nicht bekannt. Aufgrund der Daten wird das Risiko ein Kind mit einer kardiovaskulären Fehlbildung bei mütterlicher Paroxetin-Exposition zu bekommen mit weniger als 2 von 100 im Vergleich zu einer erwarteten Häufigkeit von 1 von 100 in der allgemeinen Population angegeben.

Paroxetin sollte während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Bei schwangeren Frauen und solchen, die planen, schwanger zu werden wird der verschreibende Arzt die Möglichkeit alternativer Behandlungen abwägen müssen. Ein abruptes Absetzen von Paroxetin

während der Schwangerschaft sollte vermieden werden (siehe „Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Paroxetin“, 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 Trimenon) 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, Hypertonie, Hypotonie, 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 epidemiologische 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 persitierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1000 Neugeborenen. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 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 Nanogramm/ml) oder waren sehr niedrig (< 4 Nanogramm/ml). Es wurden keine Anzeichen von Arzneimittelwirkungen bei diesen Kindern beobachtet. Da keine Auswirkungen erwartet werden, kann das Stillen in Erwägung 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 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 Funktion verbunden ist. Jedoch sollten die Patienten, wie bei allen psychoaktiven Arzneimitteln, auf eine mögliche Beeinflussung ihrer Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen 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 Organsystem und Häufigkeit eingeteilt. Die Häufigkeit ist definiert als: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100 bis <1/10), Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100), Selten (≥1/10.000 bis <1/1000), 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 anaphylaktische Reaktionen und Angioödem)

Endokrine Erkrankungen
Sehr selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Erhöhung des Cholesterinspiegels, verminderter Appetit
Gelegentlich wurde über eine veränderte Blutzuckerkontrolle bei Diabetikern 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 Albträume)
Gelegentlich: Verwirrtheitszustände, Halluzinationen
Selten: manische Reaktionen, Angst, Depersonalisation/Entfremdungs- erleben, Panikattacken, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt: Selbstmordgedanken, suizidales Verhalten, Aggression, Bruxismus. Fallberichte von Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten wurden während der Behandlung mit oder kurz nach Beendigung der Behandlung von Paroxetin berichtet (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, Konzentrationsstörungen
Gelegentlich: extrapyramidale Störungen
Selten: Krampfanfälle, Restless-Legs-Syndrom (RLS)
Sehr selten: Serotonin-Syndrom (Symptome können Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphorese, Halluzinationen, Hyperreflexie, Myoklonus, Schüttelfrost, Tachykardie und Tremor einschließen)
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, posturale 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) nach der Markteinführung. 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 toxischer epidermaler Nekrolyse), Urtikaria, Photosensitivitätsreaktionen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: Arthralgie, Myalgie

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Harnretention, Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sehr häufig: sexuelle Dysfunktion
Selten: Hyperprolaktinämie/Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen (einschließlichMenorrhagie, 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).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Schwächezustand, 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 kann, 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 führen.
Im Allgemeinen sind diese Symptome 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 Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen
Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:
Erhöhtes suizidales Verhalten (einschließlich Suizidversuche und suizidaler Gedanken), selbstschädigendes Verhalten und erhöhte Feindseligkeit. Suizidale Gedanken und Selbstmordversuche wurden vor allem in klinischen Studien bei Jugendlichen mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) beobachtet. Erhöhte Feindseligkeit trat vor allem bei Kindern mit Zwangsstörung, besonders bei Kindern unter 12 Jahren, auf.
Weitere Symptome, die beobachtet wurden sind: verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinese, Agitiertheit, emotionale Labilität (einschließlich Weinen und Stimmungsschwankungen), Blutungen, vor allem der Haut und Schleimhaut.

Nebenwirkungen, die nach dem Absetzen/Ausschleichen von Paroxetin beobachtet wurden: emotionale Labilität (einschließlich Weinen, Stimmungsschwankungen, Selbstverletzung, suizidaler Gedanken und Suizidversuche), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und Bauchschmerzen (siehe Abschnitt 4.4).
Siehe Abschnitt 5.1 für mehr Informationen über pädiatrische klinische Studien.

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 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 aufgeführt sind, über Fieber und unwillkürliche Muskelkontraktionen berichtet. Wurde Paroxetin allein eingenommen, blieben die Patienten in den meisten Fällen selbst bei Dosen bis zu 2000 mg ohne schwerwiegende Folgen.

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

Therapie
Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
Die Therapie sollte aus Allgemeinmaßnahmen bestehen, die generell bei Überdosierung mit einem Antidepressivum getroffen werden. Die Gabe von 20 bis 30 Gramm Aktivkohle kann, wenn möglich, innerhalb von wenigen Stunden nach der Einnahme der Überdosis in Erwägung gezogen werden, um die Absorption von Paroxetin zu verringern. Eine unterstützende Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalzeichen und sorgfältiger Überwachung ist angezeigt. Die Behandlung des Patienten soll sich nach dem klinischen Verlauf 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 generalisierten Angststörung, der sozialen Phobie, der posttraumatischen Belastungsstörung, der Panikstörung und der Zwangsstörung 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-Adrenorezeptoren, Dopamin-(D2), 5-HT1 ähnlichen, 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 Monoaminooxidase(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 vom kardiovaskulären 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.

Analyse der Erwachsenen-Suizidalität
Eine Paroxetin-spezifische Analyse von Placebo-kontrollierten Studien bei Erwachsenen mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte ein erhöhtes Auftreten von suizidalem Verhalten bei jüngeren Erwachsenen (18-24 Jahre) die mit Paroxetin behandelt wurden im Vergleich zu Placebo (2,19% zu 0,92%). Unter den älteren Patienten konnte dieser Anstieg nicht beobachtet werden.
Bei Erwachsenen (jeder Altersgruppe) mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) ergab sich auch ein erhöhtes Auftreten von suizidalem Verhalten bei Patienten, die mit Paroxetin behandelt wurden im Vergleich zu Placebo (0,32% zu 0,05%); alle Ereignisse waren Suizidversuche. Dennoch traten die Mehrheit dieser Versuche (8 von 11) bei jüngeren Erwachsenen auf (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

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

Die Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung von Paroxetin zur Behandlung von Zwangsstörungen wurde in drei 24-Wochen-Erhaltungsstudien zur Rückfallprophylaxe (Relapse prevention) gezeigt. Eine der drei Studien zeigte einen signifikanten Unterschied im Anteil von Rückfallpatienten unter Paroxetin (38 %) im Vergleich zu 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 bei pädiatrischen klinischen Studien
In Kurzzeitstudien (bis 10 – 12 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen wurden folgende Nebenwirkungen bei mindestens 2% der Paroxetin-behandelten Patienten berichtet und traten mindestens doppelt so häufig wie unter Placebobehandlung auf: erhöhtes suizidales Verhalten (einschließlich Suizidversuche und suizidaler Gedanken), selbstschädigendes Verhalten und erhöhte Feindseligkeit. Suizidale Gedanken und Selbstmordversuche wurden vor allem in klinischen Studien bei Jugendlichen mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) beobachtet. Erhöhte 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 Placebogruppe auftraten, waren verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinese, Agitiertheit, emotionale Labilität (einschließlich Weinen und Stimmungsschwankungen).

In Studien mit ausschleichendem Arzneiregime wurden folgende Symptome während der Ausschleichphase oder beim Unterbrechen der Paroxein-Gabe mit einer Häufigkeit von mindestens 2% beobachtet und traten mindestens doppelt so häufig wie unter Placebobehandlung auf: emotionale Labilität (einschließlich Weinen, Stimmungsschwankungen, Selbstschädigung, suizidaler Gedanken und Suizidversuche), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und Bauchschmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

In 5 parallelen Studiengruppen mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen bis 8 Monaten wurden Blutungen, vor allem der Haut und Schleimhaut, bei den mit Paroxetin behandelten Patienten mit einer Frequenz von 1,74%, verglichen mit 0,74% in der Placebogruppe 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 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 absoluten Bioverfügbarkeit von Paroxetin und da die pharmakokinetischen Parameter nicht konstant sind in einer nicht-linearen Kinetik. Die nicht-lineare Kinetik ist aber im Allgemeinen gering ausgeprägt und auf die Patienten beschränkt, die niedrige Plasmaspiegel bei niedriger Dosierung erreichen. 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 Unbedenklichkeit und Wirksamkeit).

Biotransformation
Die Hauptmetaboliten von Paroxetin sind polar und 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 Dosis 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- und/oder Leberinsuffizienz

Bei älteren Menschen sowie bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz 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 lipophilen Aminen, 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 sechsmal 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.

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

Tabletten-Kern:	Calciumhydrogenphosphat, Poly(O-carboxymethyl)-stärke, Natriumsalz (Typ A), Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Tabletten-Film:	Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol 4000, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

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

- Umkartons mit 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 oder 100 Filmtabletten in: PVC/PE/PVDC/Al-Blisterpackungen oder Al/Al-Blisterpackungen
- HDPE-Behälter mit 500 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

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

51352.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung Zulassung: 08.08.2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.07.2011

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig