Paroxat Hexal 30 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält: 30 mg Paroxetin, (als 33,3 mg wasserfreies Paroxetinhydrochlorid).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Paroxat Hexal 10 mg-Filmtabletten:
Weiße, runde Tablette mit der Kennzeichnung PX 10.

Paroxat Hexal 20 mg-Filmtabletten:
Weiße, runde, halbierbare Tablette mit druckempfindlicher Bruchrille und der Kennzeichnung PX 20. Die Tablette kann, wenn erforderlich, in gleiche Dosen geteilt werden.

Paroxat Hexal 30 mg-Filmtabletten:
Blaue, ovale, konvexe Tablette mit druckempfindlicher Bruchrille und der Kennzeichnung PX 30. Die Tablette kann, wenn erforderlich, in gleiche Dosen geteilt werden.

Paroxat Hexal 40 mg-Filmtabletten:
Weiße, runde, viergeteilte Tablette mit druckempfindlicher Bruchrille und der Kennzeichnung PX 40. Die Tablette kann, wenn erforderlich, in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von
- Episoden einer Major Depression.
- Zwangsstörung.
- Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie.
- Sozialer Angststörung/Sozialer Phobie.
- Generalisierter Angststörung.
- Posttraumatischer Belastungsstörung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Episoden einer Major Depression
Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Paroxetin pro Tag. Im Allgemeinen tritt bei Patienten nach einer Woche eine Besserung ein, aber diese kann möglicherweise erst ab der zweiten Woche zu erkennen sein. Wie bei allen antidepressiv wirkenden Arzneimitteln sollte die Dosierung 3 bis 4 Wochen nach Einleiten der Therapie überprüft und falls notwendig angepasst werden; danach erfolgt die Dosisanpassung gemäß dem klinischen Verlauf. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 20 mg Paroxetin unzureichend ansprechen, kann die Dosis je nach Ansprechen des Patienten allmählich in 10 mg-Schritten bis zu einer Maximaldosis von 50 mg Paroxetin pro Tag erhöht werden.
Patienten mit Depressionen sollten für einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden, um sicher zu gehen, dass sie symptomfrei sind.

Zwangsstörung
Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg Paroxetin pro Tag. Die Anfangsdosis sollte 20 mg Paroxetin pro Tag betragen und kann allmählich in 10 mg-Schritten bis zur empfohlenen Dosis gesteigert werden. Wenn der Patient auf die empfohlene Dosis nach einigen Wochen nicht ausreichend anspricht, kann es für manche Patienten von Vorteil sein, die Dosis schrittweise bis auf maximal 60 mg pro Tag zu steigern.
Patienten mit einer Zwangsstörung sollten ausreichend lange behandelt werden, um sicher zu gehen, dass sie symptomfrei sind. Dieser Zeitraum kann mehrere Monate oder länger betragen (siehe Abschnitt 5.1).

Panikstörung
Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg Paroxetin pro Tag. Die Anfangsdosis sollte 10 mg Paroxetin pro Tag betragen und sollte, in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie, in 10-mg-Schritten bis zur empfohlenen Dosis gesteigert werden. Eine niedrige Anfangsdosis wird empfohlen, um das Risiko einer Verschlechterung der Paniksymptomatik, die im Allgemeinen in der Frühphase der Behandlung der Panikstörung auftreten kann, zu minimieren. Wenn der Patient auf die empfohlene Dosis nach einigen Wochen nicht ausreichend anspricht, kann es für manche Patienten von Vorteil sein, die Dosis schrittweise bis auf maximal 60 mg pro Tag zu steigern.
Patienten mit Panikstörung sollten ausreichend lange behandelt werden, um sicher zu gehen, dass sie symptomfrei sind. Dieser Zeitraum kann mehrere Monate oder länger betragen (siehe Abschnitt 5.1).

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

Generalisierte Angststörung
Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Paroxetin pro Tag. Wenn der Patient auf die empfohlene Dosis nach

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

Posttraumatische Belastungsstörung

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Paroxetin pro Tag. Wenn der Patient auf die empfohlene Dosis nach einigen Wochen nicht ausreichend anspricht, kann es 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).

Allgemeine Informationen

Absetzsymptome nach Ende der Behandlung mit Paroxetin

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In klinischen Studien wurde während der Ausschleichphase die Tagesdosis um 10 mg pro Tag in wöchentlichen Intervallen reduziert. Falls nach 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche (7 bis 17 Jahre)

Paroxetin darf 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 darf nicht angewendet werden, solange die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in dieser Altersgruppe nicht belegt ist.

Nieren- oder Leberschäden

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) oder einer Leberinsuffizienz kommt es zu erhöhten Paroxetin-Plasmakonzentrationen. Die Dosierung sollte auf den unteren Dosierungsbereich beschränkt bleiben.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass Paroxat Filmtabletten einmal täglich morgens zusammen mit dem Frühstück eingenommen werden.
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. Wenn die Voraussetzungen für eine engmaschige Überwachung auf Symptome des Serotonin-Syndroms und eine Blutdruckkontrolle gegeben sind, kann in Ausnahmefällen Linezolid (ein Antibiotikum, das ein reversibler nicht-selektiver MAO-Hemmer ist) gemeinsam mit Paroxetin verabreicht werden (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, Methylthioniniumchlorid (Methylenblau: ein präoperativ zur Markierung eingesetzter Wirkstoff – ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer) begonnen werden.

Zwischen dem Absetzen der Therapie mit Paroxetin und dem Behandlungsbeginn mit einem MAO-Hemmer soll mindestens eine Woche vergehen.
Paroxetin darf nicht in Kombination mit Thioridazin eingenommen werden. Wie andere Arzneimittel, die das hepatische Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 hemmen, kann Paroxetin die Plasmakonzentration von Thioridazin erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).
Die alleinige Verabreichung von Thioridazin kann zu einer QT-Intervall-Verlängerung in Verbindung mit schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsades de pointes und plötzlichem Tod führen.
Paroxetin darf nicht in Kombination mit Pimozid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Pädiatrische Population
Paroxetin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung und kognitive Verhaltensentwicklung.
Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suiziden (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 einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die klinische Erfahrung zeigt generell, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigen kann.
Andere psychische Erkrankungen, für die Paroxetin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit Episoden einer Major Depression auftreten.
Bei Behandlung anderer psychischer Erkrankungen sollen daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, wie bei der Behandlung von Episoden einer Major Depression.
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 Dosisänderung durchgeführt werden.
Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten und Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.
Akathisie/psychomotorische Unruhe
Die Anwendung von Paroxetin war mit der Entwicklung einer Akathisie verbunden, die durch innere Unruhe und 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 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 mellitus
Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann sich bei der Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckerkontrolle ändern. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss möglicherweise angepasst werden. Des Weiteren deuten Studien darauf hin, dass es zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels kommen kann, wenn Paroxetin gleichzeitig mit Pravastatin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).
Epilepsie
Wie alle Antidepressiva sollte Paroxetin bei Patienten mit Epilepsie nur mit Vorsicht angewendet werden.
Krampfanfälle

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

Elektrokrampftherapie (EKT)

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

Glaukom

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

Kardiale Erkrankungen

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

Hyponatriämie

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

Hämorrhagien

Es wurde über kutane Blutungen wie Ekchymosen und Purpura während einer Behandlung mit SSRIs berichtet. Weiter traten andere Hämorrhagien, wie z. B. gastrointestinale und gynäkologische Blutungen, auf. Bei älteren Patienten ist das Risiko für eine nicht- menstruationsähnliche Blutung möglicherweise erhöht.

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 antiinflammatorische 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 verminderten Konzentrationen von Endoxifen, einem der wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen, führen. Paroxetin soll daher, wann immer möglich, während einer Tamoxifenbehandlung 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 Abschnitt 4.2).

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 erforderlich, wenn serotonerge Arzneimittel (z.B. L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Methylthioniniumchlorid (Methylenblau), SSRIs, Lithium, Pethidin und Zubereitungen mit Johanniskraut [Hypericum perforatum]) mit Paroxetin verabreicht werden. Vorsicht ist auch geboten bei Verwendung von Fentanyl in der allgemeinen Anästhesie oder zur Behandlung von chronischen Schmerzen. Auf Grund des Risikos eines Serotonin-Syndroms ist die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin mit MAO- Hemmern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pimozid

Erhöhte Spiegel von Pimozid (ungefähr um das 2,5-fache) konnten in einer Studie gezeigt werden, bei der eine einzelne, niedrige Pimozid-Dosis (2 mg) gemeinsam mit 60 mg Paroxetin verabreicht wurde. Das könn-

te durch die bekannten CYP2D6-inhibierenden Eigenschaften von Paroxetin erklärt werden. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Pimozid und dessen bekannter Fähigkeit das QT-Intervall zu verlängern ist die gleichzeitige Anwendung von Pimozid und Paroxetin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel-metabolisierende Enzyme

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

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

Eine Anpassung der Anfangsdosierung ist nicht notwendig, wenn Paroxetin zusammen mit einem bekannten, enzyminduzierenden Arzneimittel (z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin) oder mit Fosamprenovir/Ritonavir angewendet wird. Jede Dosisanpassung von Paroxetin (entweder nach Beginn oder Beendigung der Einnahme eines enzyminduzierten Arzneimittels) sollte anhand des klinischen Effektes (Wirksamkeit und Verträglichkeit) bestimmt werden.

Neuromuskuläre Blocker

SSRI kann die Plasma Cholinesterase Aktivität reduzieren, was zu einer Verlängerung der neuromuskulären Blockade von Mivacurium und Suxamethonium führt.

Fosamprenavir/Ritonavir

Die gleichzeitige Verabreichung von Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 mg zweimal täglich) mit Paroxetin (20 mg täglich) an gesunden Freiwilligen über 10 Tage senkte beträchtlich die Plasmaspiegel von Paroxetin 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, Valproinsäure. Die gleichzeitige Verabreichung scheint keinen Einfluss auf das pharmakokinetische/pharmakodynamische Profil bei Patienten mit Epilepsie zu haben.

Hemmung des hepatischen Cytochrom-P450-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), Risperidon, Atomoxetin, bestimmte Typ-1c-Antiarrhythmika (z.B. Propafenon und Flecainid) und Metoprolol. Es wird nicht empfohlen, Paroxetin gemeinsam mit Metoprolol bei Herzinsuffizienz wegen dessen geringer therapeutischer Breite in dieser Indikation einzunehmen.

Von einer pharmakokinetischen Wechselwirkung zwischen CYP2D6 Inhibitoren und Tamoxifen mit einer 65 – 75%-igen Abnahme der Plasmaspiegel einer der aktiven Formen von Tamoxifen, z.B. Endoxifen, wurde in der Literatur berichtet. Über verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen bei gleichzeitiger Anwendung von SSRI-Antidepressiva wurde in einigen Studien berichtet. Da eine verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, soll die gleichzeitige Gabe mit stark wirksamen CYP2D6 Inhibitoren (wie Paroxetin) wann immer möglich 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 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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
Eine Interaktion zwischen Paroxetin und Pravastatin wurde in Studien beobachtet, wonach es zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels kommen kann, wenn Paroxetin gleichzeitig mit Pravastatin verabreicht wird. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die Paroxetin und Pravastatin erhalten, kann eine Dosisanpassung oraler hypoglykämischer Mittel und/oder Insulin erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Einige epidemiologische Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für kogenitale, insbesondere für kardiovaskuläre Fehlbildungen hin (z.B. ventrikuläre und Atrium-Septum-Defekte) in Zusammenhang mit der Einnahme von Paroxetin während des ersten Trimenons hin. Der Mechanismus ist unbekannt. Die Daten geben das Risiko für ein Kind mit kardiovaskulären Defekten nach mütterlicher Paroxetin-Exposition mit weniger als 2/100 an, verglichen mit einer erwarteten Rate für solche Defekte von etwa 1/100 in der Allgemeinbevölkerung.
Paroxetin darf während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Frauen, die planen schwanger zu werden, und solche, die während der Behandlung schwanger werden, sollten aufgefordert werden, ihren Arzt aufzusuchen. Ein abruptes Absetzen von Paroxetin während der Schwangerschaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).
Neugeborene sollten überwacht werden, wenn die Anwendung von Paroxetin bei der Mutter bis in späte Stadien der Schwangerschaft (vor allem im letzten 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, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Hyperreflexie, Tremor, nervöses Zittern, Reizbarkeit, Lethargie, Schläfrigkeit, Schlafstörungen und ständiges Schreien. 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.
Epidemiologische Daten lassen darauf schließen, dass die Gabe von SSRIs in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen erhöhen könnte. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Allgemeinbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von persistierender pulmonaler Hypertonie beim Neugeborenen pro 1000 Schwangerschaften 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
Daten aus Tierstudien haben gezeigt, dass Paroxetin die Qualität der Spermien beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus in vitro Studien mit menschlichem Material lassen vermuten, dass Paroxetin einen Einfluss auf die Qualität der Spermien hat. Allerdings zeigen Fallberichte von Menschen mit einzelnen SSRIs (einschließlich Paroxetin), dass dieser Effekt reversibel zu sein scheint.
Ein Einfluss auf die Fertilität von Menschen wurde bisher nicht beobachtet.

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

Paroxetin hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fähigkeit, Auto zu fahren und Maschinen zu bedienen.
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, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10.000, <1/1000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: abnorme Blutungen, überwiegend der Haut und der Schleimhäute (einschließlich Ekchymosen und gynäkologische Blutungen)
Sehr selten: Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: schwere und potentiell tödliche allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktoide Reaktionen und Angioödem)
Endokrine Erkrankungen
Sehr selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Anstieg des Cholesterinspiegels, verminderter Appetit
Gelegentlich: bei Patienten mit Diabetes mellitus wurden veränderte Werte bei der Blutzuckerkontrolle 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: Agitiertheit, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Träume (einschließlich Albträume)
Gelegentlich: Verwirrtheitszustände, Halluzinationen
Selten: manische Reaktionen, Angst, Depersonalisation/Entfremdungserleben, Panikattacken, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4).
Häufigkeit nicht bekannt: Selbstmordgedanken, suizidales Verhalten, Aggression
[1*] Fallberichte von Selbstmordgedanken und suizidalem Verhalten wurden während der Behandlung mit oder kurz nach Beendigung der Behandlung von Paroxetin berichtet. (siehe Abschnitt 4.4).
[2] Fälle von Aggression wurden nach Markteinführung beobachtet
Diese Symptome können auch aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung auftreten.
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindelgefühl, Tremor, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen
Gelegentlich: extrapyramidale Störungen
Selten: Akathisie (siehe Abschnitt 4.4), Krampfanfälle, Restless Legs Syndrom (RLS)
Sehr selten: Serotoninsyndrom (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
Häufigkeit 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
Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Erhöhung der Leberenzymwerte
Sehr selten: Lebererkrankungen (wie Hepatitis, teilweise in Verbindung mit Gelbsucht und/oder Leberversagen)
Es wurde über Erhöhung der Leberenzymwerte berichtet. Nach der Markteinführung gab es sehr selten Berichte über Lebererkrankungen (wie Hepatitis, teilweise in Verbindung mit Gelbsucht und/oder Leberversagen). Das Absetzen von Paroxetin sollte bei anhaltender Erhöhung von Leberfunktionswerten erwogen werden.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Schwitzen

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz
Sehr selten: schwere Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse), Urtikaria, Photosensitivitätsreaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnretention, Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: sexuelle Dysfunktionen
Selten: Hyperprolaktinämie/Galaktorrhoe, menstruelle Störung (einschließlich Menorrhagie, Metrorrhagie, Amenorrhö, verspätete Menstruation und unregelmäßige Menstruation)
Sehr selten: Priapismus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Arthralgie, Myalgie
Epidemiologische Studien, hauptsächlich durchgeführt an Patienten mit 50 Jahren oder älter, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten die SSRIs und trizyklische Antidepressiva erhalten. 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 kann, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufig zu Absetzsymptomen führen.
Schwindel, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesie, Stromschlaggefühl und Tinnitus), Schlafstörungen (einschließlich intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen wurden berichtet.
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. Wenn die Behandlung mit Paroxetin nicht mehr erforderlich ist, sollte sie durch schrittweise Verringerung der Dosis beendet werden, um Absetzsymptome zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen:

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet:
Erhöhte suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuche und Suizidgedanken), selbstschädigendes Verhalten und erhöhte Feindseligkeit. Suizidgedanken und Suizidversuche wurden hauptsächlich in klinischen Studien bei Jugendlichen mit Major Depression beobachtet. Erhöhte Feindseligkeit tritt vor allem bei Kindern mit Zwangsneurosen auf, speziell bei jungen Kindern unter 12 Jahren.
Zusätzliche Beobachtungen sind:
Verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinesie, Agitation, emotionale Labilität (einschließlich Weinen und Stimmungsschwankungen), Blutungen, hauptsächlich Blutungen der Haut und Schleimhaut.
Nebenwirkungen die nach Absetzen/Reduktion von Paroxetin beobachtet wurden: Emotionale Labilität (einschließlich Weinen, Stimmungsschwankungen, Selbstschädigung, Suizidgedanken und Suizidversuche), Nervosität, Schwindel, Übelkeit, und Abdominalschmerzen (siehe Abschnitt 4.4).
Siehe Abschnitt 5.1 für mehr Information zu pädiatrischen klinischen 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Aufgrund vorliegender Informationen über Überdosierung mit Paroxetin ergibt sich ein hoher Sicherheitsbereich.
Bei Überdosierungen mit Paroxetin wurde zusätzlich zu den Symptomen, die im Abschnitt 4.8 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 von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Die Therapie sollte aus Allgemeinmaßnahmen bestehen, die generell bei Überdosierung mit einem Antidepressivum getroffen werden. Um die Resorption von Paroxetin zu vermindern sollte, wenn möglich, wenige Stunden nach der Einnahme die Gabe von 20 – 30 g Aktivkohle in Betracht gezogen werden. Eine unterstützende Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalzeichen und sorgfältiger Überwachung ist angezeigt. Die weitere Behandlung des Patienten sollte der klinischen Indikation folgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva – Selektive Serotonin- Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs)
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 i*n-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 postsynaptischen Rezeptoren *in-vitro* wird durch *in-vivo*-Studien bestätigt, die das Fehlen von hemmenden Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und von hypotensiven Eigenschaften zeigen.

Pharmakodynamische Effekte

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

Wie andere selektive 5-HT-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 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.

Analyse zur Suizidalität bei Erwachsenen

Eine Paroxetin-spezifische Analyse von Placebo-kontrollierten Studien bei Erwachsenen mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte, dass bei jungen, mit Paroxetin behandelten Erwachsenen (im Alter von 18-24 Jahren) suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo häufiger auftrat (2,19% vs. 0,92%). In der höheren Altersgruppe wurde solch ein Anstieg nicht beobachtet. Bei Erwachsenen mit Major Depression (alle Altersgruppen) stieg die Häufigkeit für suizidales Verhalten bei mit Paroxetin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo an (0,32% vs. 0,05%); alle Ereignisse waren Suizidversuche. Die Mehrheit dieser Suizidversuche in Zusammenhang mit Paroxetin (8 von 11) trat jedoch bei jüngeren Erwachsenen auf (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosisresponse

Bei den Studien mit fixer Dosis ergab sich eine flache Dosisresponsekurve, die keinen Wirkvorteil für eine höhere als die empfohlene Dosierung lieferte. Jedoch sprechen 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 aus pädiatrischen klinischen Studien
In Kurzeitstudien (bis zu 10 – 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 zweimal so oft wie bei Placebo auf: Erhöhte suizidale Verhaltensweisen (einschließlich Suizidversuche und Suizidgedanken), selbstschädigendes Verhalten und erhöhte Feindseligkeit. Suizidgedanken und Suizidversuche wurden hauptsächlich in klinischen Studien bei Jugendlichen mit Major Depression beobachtet. Erhöhte Feindseligkeit tritt vor allem bei Kindern mit Zwangsneurosen auf, speziell bei jungen Kindern unter 12 Jahren.
Zusätzliche Beobachtungen die häufiger in der Paroxetin- als in der Placebogruppe auftraten sind: Verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinesie, Agitation, emotionale Labilität (einschließlich Weinen und Stimmungsschwankungen).
In Studien die eine Dosisreduktion beinhalten wurden die folgenden Symptome während der Reduktionsphase oder nach Absetzen von Paroxetin mit einer Häufigkeit von mindestens 2% der Patienten beobachtet und traten mindestens zweimal so oft wie bei Placebo auf: Emotionale Labilität (einschließlich Weinen, Stimmungsschwankungen, Selbstschädigung, Suizidgedanken und Suizidversuche), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und Abdominalschmerzen (siehe Abschnitt 4.4).
In fünf parallelen Gruppenstudien mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen bis zu 8 Monaten wurden Blutungen, hauptsächlich Blutungen der Haut und Schleimhaut 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 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 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 applizier-

ten Menge in den Fäzes enthalten. Paroxetin wird also nahezu vollständig durch Metabolisierung eliminiert.
Die Ausscheidung der Metaboliten verläuft in zwei Phasen, initial unterliegt Paroxetin einem First-Pass-Metabolismus und nachfolgend erfolgt eine kontrollierte systemische Elimination von Paroxetin.
Die Eliminationshalbwertszeit ist variabel, beträgt aber generell etwa einen Tag.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Untersuchungen wurden mit Rhesusaffen und Albinoratten durchgeführt, bei denen die Verstoffwechslung von Paroxetin auf ähnliche Weise erfolgt wie beim Menschen. Wie es bei einer lipophilen Aminverbindung, einschließlich trizyklischer Antidepressiva, zu erwarten ist, wurde bei Ratten eine Phospholipidose festgestellt.
Bei Primaten wurde eine Phospholipidose bei einer bis zu einjährigen Behandlungsdauer mit Dosen, die 6mal 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 haben gezeigt, dass Paroxetin die Fruchtbarkeit männlicher und weiblicher Ratten durch die Reduktion des Fertilitätsindexes und der Schwangerschaftsrate beeinträchtigt. Bei Ratten wurde eine erhöhte Jungtiersterblichkeit und eine verzögerte Verknöcherung beobachtet. Die letzteren Effekte standen wahrscheinlich mit der mütterlichen Toxizität in Zusammenhang und werden nicht als direkter Effekt auf den Foetus/Neugeborenen aufgefasst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Copovidon K28
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Kolloidales Siliciumdioxid (wasserfrei)
Magnesiumstearat

Tablettenhülle

Hypromellose 5cps
Talkum (mikronisiert)
Titandioxid (E171)
Paroxat Hexal 30 mg zusätzlich:
Eisenoxid (E172)
Indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister (Alu/PVC)
Paroxat Hexal 10 mg und 30 mg: 3 Jahre
Paroxat Hexal 20 mg und 40 mg: 5 Jahre
Tablettenbehältnis aus Polyethylen 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister (Al/PVC):
Paroxat Hexal 10 mg und 30 mg: Nicht über 30ºC lagern.
Paroxat Hexal 20 mg und 40 mg: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
PE-Tablettenbehältnis:
Paroxat Hexal 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg: Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchdrückpackung (Aluminium/PVC) oder Tablettenbehältnis aus HDPE mit LDPE Schraubdeckel.

Packungsgrößen:

Paroxat Hexal 10 mg und 30 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100 und 250 Filmtabletten
Paroxat Hexal 20 mg: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 60, 100, 200 und 250 Filmtabletten
Paroxat Hexal 40 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 50 x 1, 60, 100, 200 und 250 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hexal Pharma GmbH,
1020 Wien,
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–26609

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. August 2006 / 27. Juni 2010

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.