Paroxetin +pharma 20 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 20 mg Paroxetin als wasserfreies Paroxetinhydrochlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Weiße bis cremeweiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit rundumlaufender Bruchkerbe und der Prägung „P“ auf der einen und „20“ auf der anderen Seite. Die Zahlen sind durch die Kerbe getrennt.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Paroxetin +pharma wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von

- depressiven Erkrankungen (Episode einer Major Depression)
- Zwangsstörungen
- Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie
- sozialen Angststörungen/sozialer Phobie
- generalisierten Angststörungen
- posttraumatischen Belastungsstörungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Depressive Erkrankungen (Major Depressive Episode)

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 ist die Dosierung innerhalb von 3 bis 4 Wochen nach Einleiten der Therapie zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen, 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 sind über einen ausreichend langen Zeitraum (mindestens 6 Monate) zu behandeln, um sicher zu gehen, dass sie symptomfrei sind.

Zwangsstörung

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg Paroxetin pro Tag. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg Paroxetin pro Tag und kann allmählich in 10-mg-Schritten gesteigert werden. Wenn der Patient auf die verabreichte 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 sind ausreichend lange zu behandeln, 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 empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Paroxetin pro Tag und kann, in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie, in 10 mg-Schritten 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 verabreichte 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 sind ausreichend lange zu behandeln, 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 ist der Nutzen der Therapie regelmäßig zu überprüfen (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 Langzeitbehandlung ist der Nutzen der Therapie regelmäßig zu überprüfen (siehe Abschnitt 5.1).

Posttraumatische Belastungsstörung

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Paroxetin pro Tag. Wenn der Patient auf die verabreichte 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 Langzeitbehandlung ist der Nutzen der Therapie regelmäßig zu überprüfen (siehe Abschnitt 5.1).

Allgemeine Informationen
Absetzsymptome nach Ende der Behandlung mit Paroxetin
Ein plötzliches Absetzen ist zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In klinischen Studien wurde während der Ausschleichphase die Tagesdosis um 10 mg/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 ist entsprechend obigen Dosierungsempfehlungen zu wählen. Eine Erhöhung der Dosis kann in einigen Fällen sinnvoll sein, jedoch darf die Höchstdosis von 40 mg Paroxetin täglich nicht überschritten werden.
Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paroxetin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen.
Die Anwendung wird nicht empfohlen, 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
Es liegen keine Daten vor.
Die Anwendung von Paroxetin wird nicht empfohlen, 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. In diesen Fällen ist niedrig zu dosieren.
Art der Anwendung
Paroxetin +pharma ist einmal täglich, morgens zusammen mit dem Frühstück, einzunehmen. Die Filmtabletten sind möglichst unzerkaut zu schlucken.

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 bzw.
– frühestens 24 Stunden nach Beendigung einer Therapie mit einem reversiblen MAO-Hemmer (z.B. Moclobemid, Linezolid, Methylenblau, ein präoperativ zur Markierung eingesetztes Agens- ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer) begonnen werden.

Zwischen dem Absetzen der Therapie mit Paroxetin und dem Behandlungsbeginn mit einem MAO-Hemmer hat mindestens eine Woche zu 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 zum plötzlichen Tod führen.
Paroxetin darf nicht gemeinsam mit Pimozid eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
MAO-Hemmer
Nach dem Ende der Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer ist die Behandlung mit Paroxetin erst nach zwei Wochen bzw. nach dem Ende der Behandlung mit einem reversiblen MAO-Hemmer erst nach 24 Stunden vorsichtig einzuleiten und die Dosis stufenweise bis zur optimalen Wirkung zu steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).
Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Paroxetin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.
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. Wird aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen, 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Das Krankheitsbild depressiver Erkrankungen ist mit einem erhöhten Risiko von Selbstmordgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Selbstmord (suizidale Ereignisse) verbunden.

Das Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Besserung kommt, welche möglicherweise nicht während der ersten oder mehreren Wochen der Behandlung auftritt. Die Patienten sind daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig zu überwachen. 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 Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten.

Daher sind bei Behandlung anderer psychischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten, wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression).

Es ist bekannt, dass bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie stark suizidgefährdet waren, das Risiko von Selbstmordgedanken oder –versuchen erhöht ist. Sie sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten Studien bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten im Alter unter 25 Jahren im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Zusammenhang mit Antidepressiva (siehe auch Abschnitt 5.1).

Die Therapie hat insbesondere zu Beginn und nach Dosisveränderung mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten und speziell solcher mit erhöhtem Risiko einherzugehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung auf jegliche klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen hinzuweisen und müssen sofort medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Akathisie/psychomotorische Unruhe

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

Serotoninsyndrom/Malignes neuroleptisches Syndrom

In seltenen Fällen kann 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, ist 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) abzubrechen und eine unterstützende symptomatische Behandlung einzuleiten. Paroxetin darf 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 ist Paroxetin bei Patienten mit manischen Episoden in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht anzuwenden.

Paroxetin muss bei jedem Patienten abgesetzt werden, der in eine manische Phase übergeht.

Knochenbrüche

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko von Knochenbrüchen bei Patienten die manche Antidepressiva, einschließlich SSRIs wie Paroxetin, erhalten. Das Risiko tritt während der Behandlung auf und ist am höchsten während der ersten Therapiemonate.

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. Weiters deuten Studien darauf hin, dass es zu einem Anstieg des Blutglukosespiegels kommen kann, wenn Paroxetin und Pravastatin gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Epilepsie

Wie alle Antidepressiva ist Paroxetin bei Patienten mit Epilepsie nur mit Vorsicht anzuwenden.

Krampfanfälle

Die Häufigkeit des Auftretens von Krampfanfällen beträgt insgesamt weniger als 0,1% aller mit Paroxetin behandelter Patienten. Beim Auftreten von Krampfanfällen ist das Präparat abzusetzen.

Elektrokrampftherapie

Es gibt nur wenig klinische Erfahrung über die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin mit einer Elektro-

krampftherapie.

Glaukom

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

Kardiale Erkrankungen

Bei Patienten mit kardialen Erkrankungen in der Anamnese sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu bedenken.

Hyponatriämie

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

Hämorrhagien

Es wurde über kutane Blutungen wie Ekchymosen und Purpura während einer Behandlung mit SSRI berichtet. Weiters traten andere Hämorrhagien, wie z.B. gastrointestinale Blutungen, auf. Bei älteren Patienten ist das Risiko 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 Antirheumatika, COX2-Hemmer) behandelt werden, sowie bei Patienten mit hämorrhagischen Erkrankungen in der Anamnese oder mit sonstigen für Blutungen prädisponierenden Faktoren.

Wechselwirkungen mit Tamoxifen

Paroxetin, ein starker Inhibitor von CYP2D6, kann zu verminderten Konzentrationen von Endoxifen, einem der wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen, führen. Paroxetin ist daher, wann immer möglich, während einer Tamoxifenbehandlung zu vermeiden (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 abhängen sein, einschließlich der Behandlungsdauer und Dosierung und der Geschwindigkeit der Dosisreduzierung.

Es wurde über Schwindel, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesie, Stromschlaggefühl und Tinnitus), Schlafstörungen (einschließlich intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit, Zittern, Konfusion, Schwitzen, Kopfschmerzen, Durchfall, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen berichtet. Die meisten dieser Symptome sind im Allgemeinen leicht oder mittelgradig ausgeprägt, können jedoch bei einigen Patienten auch stark ausgeprägt sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Ende der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen sind diese Symptome begrenzt und klingen innerhalb von zwei Wochen von selbst ab, auch wenn sie bei einzelnen Personen länger andauern (zwei bis drei Monate oder länger nach Ende der Behandlung). Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit Paroxetin ausschleichend durch schrittweise Verringerung der Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten, je nach Bedarf des Patienten, zu beenden (siehe Absetzsymptome nach Ende der Behandlung mit Paroxetin Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Serotonerge Substanzen

Wie bei anderen SSRI kann die gleichzeitige Verabreichung von serotonergen Substanzen zum Auftreten von 5-HT-assoziierten Wirkungen führen (Serotoninsyndrom: siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten und eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich, wenn serotonerge Arzneimittel (z.B. L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Methylthioniumchlorid (Methylenblau), SSRIs, Lithium, Pethidin und Zubereitungen mit Johanniskraut [Hypericum perforatum]) mit Paroxetin kombiniert werden. Vorsicht ist angeraten bei Fentanyl, das in der Allgemeinanästhesie oder bei der Behandlung chronischer Schmerzen angewendet wird.

Auf Grund des Risikos für ein Serotonin-Syndroms ist die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin mit MAO-Hemmern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pimozid

Erhöhte Pimozidspiegel (ungefähr um das 2½-fache) zeigten sich in einer Studie, in der eine einzelne niedrige Dosis von Pimozid (2 mg) gemeinsam mit 60 mg Paroxetin verabreicht wurde. Das könnte durch die bekannten CYP2D6-inhibierenden Eigenschaften von Paroxetin erklärt werden. Auf Grund der geringen therapeutischen Breite von Pimozid sowie seiner 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 Aktivierung oder Hemmung arzneimittelabbauender Enzyme beeinflusst werden.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Paroxetin mit einem bekannten Inhibitor von arzneimittelabbauenden Enzymen ist im unteren Bereich zu dosieren.
Eine Anpassung der Anfangsdosierung ist nicht notwendig, wenn Paroxetin zusammen mit einem bekannten, enzyminduzierenden Arzneimittel (z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin) oder mit Fosamprenavir/Ritonavir angewendet wird. Jede Dosisanpassung von Paroxetin (entweder nach Beginn oder Beendigung der Einnahme eines enzyminduzierenden Arzneimittels) ist anhand der klinischen Wirkung (Wirksamkeit und Verträglichkeit) zu bestimmen.
Neuromuskuläre Blocker
SSRIs können die Plasma-Cholinesterase-Aktivität reduzieren, was zu einer Verlängerung der neuromuskulären Blockade durch Mivacurium und Suxamethonium führt.
Fosamprenavir/Ritonavir
Die gleichzeitige Verabreichung von Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 mg zweimal täglich) mit Paroxetin (20 mg täglich) an Probanden 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 Langzeitanwendung von Paroxetin und Fosamprenavir/Ritonavir verfügbar, die 10 Tage überschreiten.
Procyclidin
Die tägliche Einnahme von Paroxetin führt zu einem signifikanten Anstieg des Plasmaspiegels von Procyclidin. Falls anticholinerge Wirkungen auftreten, ist die Procyclidin-Dosis zu reduzieren.
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-Ic-Antiarrhythmika (z.B. Propafenon und Flecainid) und Metoprolol. Es wird nicht empfohlen, Paroxetin in Verbindung mit Metoprolol bei Herzinsuffizienz wegen dessen geringer therapeutischer Breite in dieser Indikation einzunehmen.
Von einer pharmakokinetischen Wechselwirkung zwischen CYP2D6 Inhibitoren und Tamoxifen mit einer 65 – 75%igen Abnahme der Plasmaspiegel einer der aktiven Formen von Tamoxifen, Endoxifen, wurde in der Literatur berichtet. Über verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen bei gleichzeitiger Anwendung von SSRIs wurde in einigen Studien berichtet. Da eine verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, ist die gleichzeitige Gabe mit stark wirksamen CYP2D6 Inhibitoren (wie Paroxetin) wann immer möglich zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
Alkohol
Wie bei anderen psychotropen Arzneimitteln sind die Patienten darauf hinzuweisen, 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 ist Paroxetin bei Patienten, die mit oralen Antikoagulanzien behandelt werden, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs), Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer
Es können pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Paroxetin und nicht-steroidalen Antirheumatika/Acetylsalicylsäure auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und nicht-steroidalen Antirheumatika/Acetylsalicylsäure kann zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe Abschnitt 4.4).
Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRIs gleichzeitig mit oralen Antikoagulanzien, Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen oder das Risiko für Blutungen erhöhen, (z.B. atypische Antipsychotika wie Clozapin, Phenothiazin, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika, COX2-Hemmer), einnehmen oder bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder mit prädisponierenden Faktoren für Blutungen.
Pravastatin
Eine Interaktion zwischen Paroxetin und Pravastatin wurde in Studien beobachtet, welche nahe legt, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Paroxetin und Pravastatin zu einem Anstieg des Blutglukosespiegels

führen kann. Patienten mit Diabetes mellitus, welche sowohl Paroxetin als auch Pravastatin erhalten, benötigen möglicherweise eine Anpassung der Dosierung der oralen hypoglykämischen Mittel und/oder Insulin (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Schwangerschaft

Einige epidemiologische Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale, insbesondere für kardiovaskuläre Fehlbildungen (z.B. Ventrikelseptumdefekte und Atriumseptumdefekte) in Verbindung mit der Anwendung von Paroxetin während des ersten Trimenons hin.

Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

Die Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen des Fetus nach Paroxetinexposition der Mutter unter 2/100 liegt, verglichen mit einer natürlichen Prävalenz solcher Fehlbildungen von ungefähr 1/100 in der Allgemeinbevölkerung.

Paroxetin ist während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation zu verwenden.. Der verschreibende Arzt hat bei schwangeren Frauen oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen, die Möglichkeit alternativer Therapien in Betracht ziehen. Plötzliches Absetzten von Paroxetin während der Schwangerschaft ist zu vermeiden (siehe Absetzsymptome nach Ende der Behandlung mit Paroxetin im Abschnitt 4.2).

Neugeborene sind zu überwachen, wenn die Anwendung von Paroxetin bei der Mutter bis in späte Stadien der Schwangerschaft (vor allem im letzten Drittel) fortgesetzt wird. Folgende Symptome können bei Neugeborenen nach der maternalen Anwendung von Paroxetin in den späten Stadien der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Trinken, Erbrechen, Hypoglykämie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Hyperreflexie, Tremor, nervöses Zittern, Reizbarkeit, Lethargie, 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.

Aus epidemiologischen Daten geht hervor, dass die Anwendung von SSRIs während der Schwangerschaft, besonders in der Spätschwangerschaft, zu einem erhöhten Risiko von persistierender pulmonaler Hypertonie (PPHN) beim Neugeborenen führen könnte. Das beobachtete Risiko belief sich auf ungefähr 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Allgemeinpopulation treten 1 bis 2 Fälle von PPHN 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 Säuglingen entweder unter der Nachweisgrenze (<2 ng/ml) oder waren sehr niedrig (<4 ng/ ml).

Es wurden keine Anzeichen von Arzneimittelwirkungen bei diesen Säuglingen beobachtet. Da keine Auswirkungen zu erwarten sind, kann das Stillen in Betracht gezogen werden, je nach erwartetem Nutzen für Mutter und möglichem Risiko für das Kind.

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

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass die Therapie mit Paroxetin nicht mit einer Beeinträchtigung der kognitiven oder psychomotorischen Leistungen verbunden ist. Jedoch sind die Patienten, wie bei allen psychoaktiven Arzneimitteln, auf eine mögliche Beeinflussung ihrer Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, aufmerksam zu machen (zum Auftreten von Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, verschwommenem Sehen siehe Abschnitt 4.8).

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: ≥1/1.000, <1/100
Selten: ≥1/10.000, <1/1.000
Sehr selten: <1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: abnorme Blutungen, überwiegend der Haut und der Schleimhäute (einschließlich Ekchymosen und gynäkologische Blutungen)
Sehr selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anstieg des Cholesterinspiegels, verminderter Appetit
Gelegentlich: bei Diabetikern wurde über veränderte glykämische Kontrolle 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, abnorme Träume (einschließlich Albträume)
Gelegentlich: Verwirrtheitszustände, Halluzinationen
Selten: manische Reaktionen, Angst, Depersonalisation/Entfremdungserleben, Panikattacken, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Aggression - Fälle von Aggression wurden nach der Markteinführung beobachtet. Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten - Über Fälle von Selbstmordgedanken und suizidalem Verhalten wurde während der Behandlung mit Paroxetin oder kurz nach Behandlungsende berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4). Diese Symptome können auch aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Tremor, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen
Gelegentlich: extrapyramidale Störungen (einschließlich orofazialer Dystonie) – Die Symptome traten gelegentlich bei Patienten mit zugrunde liegenden Bewegungsstörungen oder mit gleichzeitiger Neuroleptika-Behandlung auf.
Selten: Krampfanfälle, Restless-Legs-Syndrom (RLS)
Sehr selten: Serotoninsyndrom (Symptomen: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphorese, Halluzinationen, Hyperreflexie, Myoklonus, Schüttelfrost, Tachykardie und Tremor)

Augenerkrankungen

Häufig: verschwommenes Sehen
Gelegentlich: Mydriasis (siehe Abschnitt 4.4)
Sehr selten: akutes Glaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Sinus-Tachykardie
Selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Häufig: Gähnen

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen, Mundtrockenheit
Sehr selten: gastrointestinale Blutungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Erhöhung der Leberenzymwerte
Sehr selten: Lebererkrankungen (wie Hepatitis, teilweise in Verbindung mit Gelbsucht und/oder Leberversagen) – Es wurde über Erhöhungen der Leberenzymwerte berichtet. Sehr selten gab es Berichte über Lebererkrankungen (wie Hepatitis, teilweise in Verbindung mit Gelbsucht und/oder Leberversagen) in der Postmarketing-Phase. Das Absetzen von Paroxetin ist bei anhaltender Erhöhung von Leberfunktionswerten in Erwägung zu ziehen.

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, Amenorrhoe, verspätete Menstruation und unregelmäßige Menstruation)
Sehr selten: Priapismus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: Arthralgie, Myalgie
Klasseneffekt:
Epidemiologische Studien, mehrheitlich durchgeführt bei Patienten über 50 Jahren, zeigen ein erhöhtes Risiko von Knochenbrüchen für Patienten die SSRIs und TCAs erhalten. Der Mechanismus ist unbekannt.
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.
Die meisten dieser Symptome sind leicht oder mittelgradig ausgeprägt und klingen von selbst ab, bei einigen Personen können sie jedoch auch schwer verlaufen oder länger andauern. Um Absetzsymptome zu vermeiden, ist die Behandlung mit Paroxetin durch schrittweise Verringerung der Dosis beendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Kinder und Jugendliche
Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen
Die folgenden Nebenwirkungen traten auf: erhöhtes suizidales Verhalten (einschließlich Suizidversuche und suizidaler Gedanken), selbstschädigendes Verhalten und erhöhte Aggressivität/Feindseligkeit.
Suizidale Gedanken und Selbstmordversuche wurden vor allem in klinischen Studien bei Jugendlichen mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) beobachtet. Eine erhöhte Aggressivität/ Feindseligkeit trat vor allem bei Kindern mit Zwangsstörungen, besonders bei Kindern unter 12 Jahren, auf. Weitere Symptome, waren verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinese, Agitiertheit, emotionale Labilität (einschließlich Weinen und Stimmungsschwankungen), mit Blutungen einhergehende Nebenwirkungen, hauptsächlich der Haut und Schleimhaut.
Während der Ausschleichphase oder nach Absetzen von Paroxetin wurden folgende Symptome beobachtet: emotionale Labilität (einschließlich Weinen, Stimmungsschwankungen, selbstschädigendem Verhalten, suizidaler Gedanken und Suizidversuche), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und Abdominalschmerzen (siehe Abschnitt 4.4).
Für mehr Informationen über klinische Studien mit Kindern siehe Abschnitt 5.1.
Meldung des Verdachtes 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

a)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.

b)Therapie von Intoxikationen

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).
ATC-Code: N06AB05.

Wirkmechanismus

Paroxetin ist ein potenter und selektiver Wiederaufnahmehemmer von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin), dessen antidepressive Wirkung und Wirksamkeit bei der Behandlung der generalisierten Angststörung, der Sozialphobie, 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 alpha$_1$-, alpha$_2$- und beta-Adreno-, Dopamin-(D_2), 5-HT_1-, 5-HT_2- und Histamin(H_1)rezeptoren hat.
Diese fehlende Interaktion mit post-synaptischen Rezeptoren in vitro wird durch in vivo-Studien bestätigt, die ein 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 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 Zusam-

menhang mit Paroxetin (8 von 11) trat jedoch 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 von Paroxetin bei der Langzeitbehandlung 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 von Paroxetin bei der Langzeitbehandlung von Zwangsstörungen wurde in drei 24-Wochen-Erhaltungsstudien zur Rückfallprophylaxe (Relapse prevention) gezeigt. Eine der drei Studien zeigte einen signifikanten Unterschied im Anteil von Rückfallpatienten unter Paroxetin (38%) und Placebo (59%).

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

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen

In klinischen Kurzzeitstudien (bis zu 10 – 12 Wochen) mit Kindern und Jugendlichen wurden die folgenden Nebenwirkungen in der mit Paroxetin behandelten Gruppe mit einer Häufigkeit von 2% und mindestens doppelt so häufig wie unter Placebo 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 Major Depression beobachtet. Eine erhöhte Feindseligkeit trat vor allem bei Kindern mit Zwangsstörungen, besonders bei Kindern unter 12 Jahren, auf. Weitere Symptome, die häufiger in der Paroxetin als in der Placebogruppe auftraten, waren: verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinese, Agitiertheit, emotionale Labilität (einschließlich Weinen und Stimmungsschwankungen).

In Studien, bei denen die Behandlung ausschleichend beendet wurde, wurden folgende Symptome während der Ausschleichphase oder nach Absetzen von Paroxetin bei mindestens 2% der Patienten berichtet und traten mindestens doppelt so häufig wie unter Placebos auf: emotionale Labilität (einschließlich Weinen, Stimmungsschwankungen, selbstschädigendem Verhalten, suizidaler Gedanken und Suizidversuchen), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und Abdominalschmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

In fünf parallelen Gruppenstudien von 8 Wochen bis zu 8 Monaten Dauer wurden mit Blutungen der Haut und Schleimhaut einhergehende Nebenwirkungen bei mit Paroxetin behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von 1,74% im Vergleich zu 0,74% unter Placebo 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 – 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).

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Untersuchungen wurden mit Rhesusaffen und Albinoratten durchgeführt, bei denen die Verstoffwechslung von Paroxetin auf ähnliche Weise erfolgt wie beim Menschen. Wie bei einer lipophilen Aminverbindung, einschließlich trizyklischer Antidepressiva, zu erwarten, wurde in der Ratte eine Phospholipidose gefunden.

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.

Reproduktionstoxizität

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 wurden eine erhöhte Jungtiersterblichkeit und eine verzögerte Verknöcherung beobachtet. Die letzteren Effekte standen wahrscheinlich mit der mütterlichen Toxizität in Zusammenhang und werden nicht als direkte Effekte auf den Foetus/Neugeborenen aufgefasst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Magnesiumstearat
Carboxymethylstärke-Natrium Typ A
Mannitol
mikrokristalline Cellulose

Tablettenüberzug:

Basisches Butylmethacrylat-Copolymer
Opadry AMB weiß [partiell hydrolisierter Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi];

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Aluminium/Aluminium zu 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

+pharma arzneimittel gmbh
A-8054 Graz
E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. Zulassungsnummer

1–28382

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

1. Juli 2009 / 24. Februar 2015

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.