

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ennos 33,1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 33,1 mg Paroxetin (als Paroxetinmesilat).  
1 Tropfen enthält 1 mg Paroxetin (als Paroxetinmesilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält 111 mg/ml Ethanol und 811 mg/ml Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare und leicht rötliche bis bräunliche Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### **Episoden einer Major Depression**

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg pro Tag. Im Allgemeinen tritt bei Patienten nach einer Woche eine Besserung ein, aber diese kann möglicherweise erst ab der zweiten Woche erkennbar sein.

Wie bei allen antidepressiv wirkenden Arzneimitteln sollte die Dosierung 3 bis 4 Wochen nach Einleiten der Therapie überprüft und falls notwendig angepasst werden; danach erfolgt die Dosisanpassung gemäß dem klinischen Verlauf. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 20 mg unzureichend ansprechen, kann die Dosis je nach Ansprechen des Patienten allmählich in 10 mg-Schritten bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Tag erhöht werden.

Patienten mit Depressionen sollten für einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden, um sicher zu gehen, dass sie symptomfrei sind.

##### **Zwangsstörung**

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg pro Tag. Die Anfangsdosis sollte 20 mg pro Tag betragen und kann allmählich in 10 mg Schritten bis zur empfohlenen Dosis gesteigert werden. Wenn

der Patient auf die empfohlene Dosis nach einigen Wochen nicht ausreichend anspricht, kann es für manche Patienten von Vorteil sein, die Dosis schrittweise bis auf maximal 60 mg pro Tag zu steigern.

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

### **Panikstörung**

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg pro Tag. Die Anfangsdosis sollte 10 mg pro Tag betragen und sollte, in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie, in 10 mg-Schritten bis zur empfohlenen Dosis gesteigert werden. Eine niedrige Anfangsdosis wird empfohlen, um das Risiko einer Verschlechterung der Paniksymptomatik, die im Allgemeinen in der Frühphase der Behandlung der Panikstörung auftreten kann, zu minimieren. Wenn der Patient auf die empfohlene Dosis nach einigen Wochen nicht ausreichend anspricht, kann es für manche Patienten von Vorteil sein, die Dosis schrittweise bis auf maximal 60 mg pro Tag zu steigern.

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

### **Soziale Angststörung/Soziale Phobie**

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

### **Generalisierte Angststörung**

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

### **Posttraumatische Belastungsstörung**

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

## **Allgemeine Informationen**

### **Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Paroxetin**

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde während der Ausschleichphase die Tagesdosis um 10 mg in wöchentlichen Intervallen reduziert. Falls nach Dosisverringern oder Beendigung der Behandlung unerträgliche Symptome auftreten, kann erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen. Anschließend kann der Arzt mit der Dosisverringern fortfahren, aber in kleineren Schritten.

### **Besondere Patientengruppen**

- *Ältere Patienten*

Bei älteren Menschen treten erhöhte Paroxetin-Plasmaspiegel auf, aber der Schwankungsbereich dieser Plasmakonzentrationen überlappt mit dem bei jüngeren

Erwachsenen gemessenen Bereich. Die Anfangsdosis sollte entsprechend den Dosierungsempfehlungen für Erwachsene gewählt werden. Eine Erhöhung der Dosis kann in einigen Fällen sinnvoll sein, jedoch sollte die Höchstdosis 40 mg pro Tag nicht übersteigen.

- *Kinder und Jugendliche (7 bis 17 Jahre)*

Paroxetin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da in kontrollierten klinischen Studien Paroxetin mit einem erhöhten Risiko für suizidales und feindseliges Verhalten in Verbindung gebracht wurde. Außerdem wurde in diesen Studien kein ausreichender Wirksamkeitsnachweis erbracht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

- *Kinder unter 7 Jahren*

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

- *Nieren- und/oder Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) oder einer Leberinsuffizienz kommt es zu erhöhten Paroxetin-Plasmakonzentrationen. In diesen Fällen sollte die Dosis am unteren Ende des Dosisbereiches liegen.

### **Art der Anwendung**

Paroxetin sollte einmal täglich, morgens zusammen mit dem Frühstück, eingenommen werden.

Eine Flasche mit Tropfer oder einer oralen Dosierspritze können für die Einnahme verwendet werden. Die Dosierungen müssen in Tropfen (bei Verwendung des Tropfers) oder in ml (bei Verwendung der oralen Dosierspritze) gemessen werden, wobei 20 Tropfen 20 mg entspricht und 1 ml 33,1 mg entspricht.

Der Arzt/Spezialist sollte bei Bedarf die Dosierung in ml mit einer Dosierspritze anstatt Tropfen oder die Verordnung einer anderen verfügbaren pharmazeutischen Formulierung für Patienten, die potentielle Schwierigkeiten mit dem Zählen der erforderlichen Tropfen haben, in Betracht ziehen.

#### *Verwendung des Tropfers*

Der Tropfer ist zu verwenden, wenn eine Dosis von 10 bis 30 mg erforderlich ist. Die Dosierungen müssen in Tröpfchen gemessen werden. Siehe Tabelle unten:

<b>Tropfer</b>	
Dosierung	Anzahl der Tropfen
10 mg	10
20 mg	20
30 mg	30

#### *Verwendung der oralen Dosierspritze*

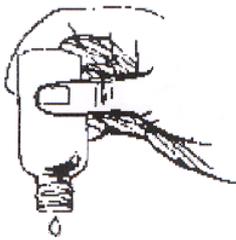
Die Dosierspritze ist zu verwenden, wenn Dosen von 40 bis 60 mg zu verabreichen sind. Die Dosierspritze besitzt eine Graduierung in ml, die sich auf die Paroxetin-Dosierung bezieht. Siehe Tabelle:

<b>Dosierspritze</b>	
Dosierung	Angabe in ml
40 mg	1,2

50 mg	1,5
60 mg	1,8

Um die orale Dosierspritze zu benutzen, muss die Spitze der Dosierspritze in den Kunststofftropfer der Flasche eingeführt werden, die Flasche verkehrt herum gedreht werden und die vorgeschriebene Zahl von ml in die Dosierspritze gezogen werden.

Die nötige Anzahl der Tropfen oder ml muss in ein volles Wasserglas getropft werden und danach vermischt werden. Das Glas soll gänzlich leer getrunken werden. Nach jedem Gebrauch muss die orale Dosierspritze mit Wasser gespült und an der Luft getrocknet werden.



### 4.3 Gegenanzeigen

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

Paroxetin darf nicht in Kombination mit MAO-Hemmern eingenommen werden. In Ausnahmefällen kann Linezolid (ein Antibiotikum, das ein reversibler nicht-selektiver MAO-Hemmer ist) in Kombination mit Paroxetin gegeben werden, vorausgesetzt es gibt die Möglichkeit für enge Überwachung der Symptome eines Serotonin-Syndroms sowie Überwachung des Blutdruckes (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, Methylthioniniumchlorid (Methylenblau; ein reversibler nicht-selektiver MAO-Hemmer, der präoperativ in der bildgebenden Diagnostik eingesetzt wird)) begonnen werden.

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

Paroxetin sollte 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 Torsade de pointes und plötzlichem Tod führen.

Paroxetin sollte nicht in Kombination mit Pimozid eingenommen 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 bzw. 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 Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.5).

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

#### Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizide (suizidale Ereignisse) verbunden.

Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während der ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

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

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

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

#### Akathisie/psychomotorische Unruhe

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

#### Serotonin-Syndrom/Malignes neuroleptisches Syndrom

In seltenen Fällen können sich ein Serotonin-Syndrom oder ein dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelndes Bild in Verbindung mit der Behandlung mit Paroxetin entwickeln, vor allem bei gleichzeitiger Verabreichung anderer serotonerger und/oder neuroleptischer Substanzen.

Da diese Syndrome möglicherweise zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können, sollte die Behandlung mit Paroxetin bei Auftreten solcher Fälle (gekennzeichnet durch eine Reihe gemeinsam auftretender Symptome wie Hyperthermie, Rigidität, Myoklonus, vegetative Instabilität mit möglicherweise rasch schwankenden Vitalparametern, mentale Veränderungen einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit, extremer Agitiertheit bis hin zu Delirium und Koma) abgebrochen und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Paroxetin sollte aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms nicht in Kombination mit Serotonin-Präkursoren (wie L-Tryptophan, Oxitriptan) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 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-/Niereninsuffizienz

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

#### Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes kann sich bei der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) die Blutzuckerkontrolle ändern. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen Antidiabetika muss eventuell angepasst werden. Des Weiteren legen Studien nahe, dass es bei gleichzeitiger Verabreichung von Paroxetin und Pravastatin zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### Epilepsie

Wie alle Antidepressiva sollte Paroxetin bei Patienten mit Epilepsie nur mit Vorsicht angewendet werden.

#### Krampfanfälle

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

#### Elektrokrampftherapie

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

#### Glaukom

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

#### Kardiale Erkrankungen

Bei Patienten mit kardialen Erkrankungen 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. Weiters traten andere Hämorrhagien, wie z.B. gastrointestinale und

gynäkologische Blutungen, auf. Bei älteren Patienten ist das Risiko für nicht mit der Menstruation verbundene Blutungsereignisse möglicherweise erhöht.

SSRIs/SNRIs können das Risiko einer postpartalen Blutung erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die zusätzlich zu einem SSRI mit oralen Antikoagulanzen, 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 (TCA), Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAIDs), COX2-Hemmer), behandelt werden, sowie bei Patienten mit hämorrhagischen Erkrankungen in der Anamnese oder mit sonstigen für Blutungen prädisponierenden Faktoren (siehe Abschnitt 4.8).

#### Sexuelle Funktionsstörung

SSRIs/SNRIs können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden langanhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz des Absetzens von SSRI/SNRI bestehen blieben.

#### Wechselwirkung mit Tamoxifen

Paroxetin, ein starker Inhibitor von CYP2D6, kann zu verminderten Konzentrationen von Endoxifen, einem der wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen, führen. Paroxetin sollte daher, wenn immer möglich, während einer Tamoxifen-Therapie vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Arzneimittel, die den pH-Wert des Magens beeinflussen

Bei Patienten, die die orale Suspension einnehmen, kann die Paroxetin-Plasma-Konzentration durch den pH-Wert des Magens beeinflusst werden. *In vitro*-Daten haben gezeigt, dass eine saure Umgebung für die Freisetzung des aktiven Wirkstoffes aus der Suspension notwendig ist. Daher ist die Resorption bei Patienten mit hohem Magen-pH-Wert oder Achlorhydrie, wie es nach der Einnahme von bestimmten Arzneimitteln (Antazida, Histamin H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer), bei bestimmten Krankheitszuständen (z.B. atrophische Gastritis, perniziöse Anämie, chronische *Helicobacter pylori*-Infektion) und nach Operationen (Vagotomie, Gastrektomie) vorkommt, vermindert. Die pH-Abhängigkeit soll bei Wechsel der Paroxetin-Formulierung berücksichtigt werden (z.B. kann die Plasma-Paroxetin-Konzentration nach Wechsel von der Tablette zur oralen Suspension bei Patienten mit einem hohen Magen-pH-Wert abnehmen). Daher wird bei Patienten Vorsicht empfohlen, bei denen eine Behandlung mit Arzneimitteln, die den Magen-pH-Wert erhöhen, begonnen oder beendet wird. In diesen Fällen können Dosisanpassungen notwendig sein.

#### Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Paroxetin

Nach Beendigung der Therapie treten Absetzsymptome häufig auf, besonders wenn das Absetzen von Paroxetin abrupt erfolgt (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten Nebenwirkungen nach Ende der Behandlung bei 30% der Patienten auf, die mit Paroxetin behandelt wurden, verglichen mit 20% der Patienten, die Placebo erhielten. Diese Absetzsymptome sind nicht damit gleich zu setzen, dass das Arzneimittel suchterzeugend wirkt oder zur Abhängigkeit führt.

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

Es wurde über Schwindel, sensorische Störungen (einschließlich Parästhesie, Stromschlaggefühl und Tinnitus), Schlafstörungen (einschließlich intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit, Zittern, Konfusion, Schwitzen, Kopfschmerzen, Durchfall, Palpitationen, emotionale Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen berichtet. Die meisten dieser Symptome sind im Allgemeinen leicht oder mittelgradig ausgeprägt, können jedoch bei

einigen Patienten auch stark ausgeprägt sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Ende der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet.

Im Allgemeinen sind diese Symptome begrenzt und klingen innerhalb von zwei Wochen von selbst ab, auch wenn sie bei einzelnen Personen länger andauern (zwei bis drei Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit Paroxetin ausschleichend durch schrittweise Verringerung der Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten, je nach Bedarf des Patienten, zu beenden (siehe „Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Paroxetin“, Abschnitt 4.2).

Patienten mit einer visuellen Beeinträchtigung sollten sich dieses Arzneimittel nicht selbst verabreichen. Wenn nötig, sollten die Betreuer oder andere Personen die für den Patienten erforderliche Dosierung zählen.

#### Hilfsstoffe

Dieses Arzneimittel enthält 67 mg Ethanol pro 20 Tropfen, entsprechend 111 mg/ml (11% w/v). Die Menge in 20 Tropfen dieses Arzneimittels entspricht weniger als 2 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Dieses Arzneimittel enthält 490 mg Propylenglycol pro 20 Tropfen, entsprechend 811 mg/ml.

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Serotonerge Arzneimittel

Wie bei anderen SSRIs kann die gemeinsame Verabreichung von serotonergen Arzneimitteln zum Auftreten von 5-HT-assoziierten Wirkungen führen (Serotonin-Syndrom: siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Vorsicht ist geboten und eine engmaschigere klinische Überwachung ist erforderlich, wenn serotonerge Substanzen (wie L-Tryptophan, Triptane, Tramadol, Linezolid, Methylthioniumchlorid (Methylenblau), SSRIs, Lithium, Pethidin, Buprenorphin und Zubereitungen mit Johanniskraut – *Hypericum perforatum*) gemeinsam mit Paroxetin verabreicht werden. Vorsicht wird auch mit Fentanyl empfohlen, wenn es zur Allgemeinanästhesie oder zur Behandlung von chronischen Schmerzen verwendet wird. Gleichzeitige Verwendung von Paroxetin und MAO-Hemmern ist wegen des Risikos eines Serotonin-Syndroms kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Pimozid

In einer Studie, in der eine niedrige Einzeldosis von Pimozid (2 mg) zusammen mit 60 mg Paroxetin verabreicht wurde, wurden 2,5-fach erhöhte Blutspiegel von Pimozid gezeigt. Dies kann durch die bekannten CYP2D6-hemmenden Eigenschaften von Paroxetin erklärt werden. Die gleichzeitige Gabe von Pimozid und Paroxetin aufgrund des engen therapeutischen Bereiches und der bekannten Möglichkeit von Pimozid das QT-Intervall zu verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Arzneimittel-metabolisierende Enzyme

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

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

Eine Anpassung der Anfangsdosierung ist nicht notwendig, wenn Paroxetin zusammen mit bekannten enzyminduzierenden Arzneimitteln angewendet wird (z.B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin) oder mit Fosamprenavir/Ritonavir. Jede Paroxetin-

Dosisanpassung (entweder nach Beginn oder nach Absetzen eines enzyminduzierenden Arzneimittels) sollte anhand des klinischen Effektes (Wirksamkeit und Verträglichkeit) bestimmt werden.

#### Neuromuskuläre Blocker

SSRIs können die Plasma-Cholinesterase-Aktivität verringern, was zu einer Verlängerung der neuromuskulären Blockierungswirkung von Mivacurium und Suxamethonium führt.

#### Fosamprenavir/Ritonavir

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

#### Procyclidin

Die tägliche Einnahme von Paroxetin führt zu einem signifikanten Anstieg des Plasmaspiegels von Procyclidin. Falls anticholinerge Effekte auftreten, sollte die Procyclidin-Dosis reduziert werden.

#### Antikonvulsiva

Carbamazepin, Phenytoin, Natriumvalproat. Die gleichzeitige Verabreichung scheint keinen Einfluss auf das pharmakokinetische/pharmakodynamische Profil bei Patienten mit Epilepsie zu haben.

#### Hemmung von CYP2D6 durch Paroxetin

Wie andere Antidepressiva, einschließlich anderer SSRIs, hemmt Paroxetin das hepatische Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6. Die Hemmung von CYP2D6 kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen gemeinsam verabreichter Arzneimittel, die ebenfalls über dieses Enzym verstoffwechselt werden, führen.

Dazu gehören bestimmte trizyklische Antidepressiva (z.B. Clomipramin, Nortriptylin und Desipramin), Neuroleptika vom Phenothiazintyp (z.B. Perphenazin und Thioridazin, siehe Abschnitt 4.3), Risperidon, Atomoxetin, bestimmte Typ-Ic-Antiarrhythmika (z.B. Propafenon und Flecainid) und Metoprolol. Es wird nicht empfohlen, Paroxetin in Kombination mit Metoprolol bei Herzinsuffizienz wegen dessen geringer therapeutischer Breite in dieser Indikation einzunehmen.

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 zu vermeiden.

#### Orale Antikoagulanzen

Es kann eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Paroxetin und oralen Antikoagulanzen auftreten. Die gleichzeitige Verabreichung von Paroxetin und oralen Antikoagulanzen kann zu einer erhöhten Antikoagulation und Blutungsneigung führen. Daher

sollte Paroxetin bei Patienten, die mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### NSAIDs und Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer

Es können pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Paroxetin und NSAIDs/Acetylsalicylsäure auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin und NSAIDs/Acetylsalicylsäure kann zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRIs gleichzeitig mit oralen Antikoagulanzen, Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen oder das Risiko für Blutungen erhöhen (z.B. atypische Antipsychotika wie Clozapin, Phenothiazin, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, NSAIDs, COX2-Hemmer), einnehmen, oder bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Anamnese oder mit prädisponierenden Faktoren für Blutungen.

#### Pravastatin

In Studien wurden Interaktionen zwischen Paroxetin und Pravastatin beobachtet, die darauf hinweisen, dass die gleichzeitige Verabreichung beider Wirkstoffe zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen könnte. Die Dosierung von oralen Antidiabetika und/oder Insulin muss bei Patienten mit Diabetes mellitus, die sowohl Paroxetin als auch Pravastatin erhalten, möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Arzneimittel, die den pH-Wert des Magens beeinflussen

*In vitro*-Daten haben gezeigt, dass die Dissoziation von Paroxetin in der oralen Suspension pH-Wert abhängig ist. Daher können Arzneimittel, welche den pH-Wert des Magens ändern (wie Antazida, Protonenpumpenhemmer oder Histamin H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten), die Plasmakonzentrationen von Paroxetin bei Patienten, die die orale Suspension einnehmen, beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

Paroxetin sollte während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Bei schwangeren Frauen und solchen, die planen, schwanger zu werden, wird der verschreibende Arzt die Möglichkeit alternativer Behandlungen abwägen müssen. Ein abruptes Absetzen von Paroxetin während der Schwangerschaft sollte vermieden werden (siehe „Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Paroxetin“, Abschnitt 4.2).

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-Fache) einer postpartalen Blutung nach SSRI/SNRI-Exposition innerhalb eines Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

Folgende Symptome können bei Neugeborenen nach der maternalen Anwendung von Paroxetin in den späten Stadien der Schwangerschaft auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe,

Krampfanfälle, instabile Körpertemperatur, Schwierigkeiten beim Trinken, Erbrechen, Hypoglykämie, erniedrigter bzw. erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Tremor, nervöses Zittern, Reizbarkeit, Lethargie, ständiges Schreien, Schläfrigkeit und Schlafstörungen. Die Symptome können entweder durch serotonerge Wirkungen oder durch Absetzsymptome verursacht sein. In der Mehrzahl der Fälle beginnen die Komplikationen sofort oder sehr bald (weniger als 24 Stunden) nach der Geburt.

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 Normalbevölkerung 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 Nanogramm/ml) oder waren sehr niedrig (< 4 Nanogramm/ml). Es wurden keine Anzeichen von Arzneimittelwirkungen bei diesen Kindern beobachtet. Da keine Auswirkungen erwartet werden, kann das Stillen in Erwägung gezogen werden.

#### Fertilität

Tierstudien haben gezeigt, dass Paroxetin die Spermienqualität beeinflussen kann (siehe Abschnitt 5.3). *In vitro*-Daten lassen auf eine Beeinträchtigung des männlichen Spermias schließen. Fallberichte mit SSRIs (einschließlich Paroxetin) haben jedoch gezeigt, dass dieser Effekt reversibel zu sein scheint.

Ein Einfluss auf die humane Fertilität wurde bisher noch nicht beobachtet.

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

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass eine Therapie mit Paroxetin nicht im Zusammenhang mit verminderter kognitiver oder psychomotorischer Fähigkeit steht. 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 Organsystem und Häufigkeit eingeteilt. Die Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ , < 1/10), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100), selten ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: abnorme Blutungen, überwiegend der Haut und der Schleimhäute (einschließlich Ekchymosen und gynäkologische Blutungen), Leukopenie

Sehr selten: Thrombozytopenie

#### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: schwerwiegende und potentiell tödliche allergische Reaktionen (einschließlich **anaphylaktische Reaktionen** und Angioödem)

#### Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: erhöhte Cholesterinspiegel, verminderter Appetit

Gelegentlich: bei diabetischen Patienten wurden veränderte Blutzuckerkontrollen beobachtet (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 Alpträume)

Gelegentlich: Verwirrheitszustände, Halluzinationen

Selten: manische Reaktionen, Angst, Depersonalisation/Entfremdungserleben, Panikattacken, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Selbstmordgedanken, suizidales Verhalten, Aggression, Bruxismus  
Fallberichte von Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten wurden während der Behandlung mit oder kurz nach Beendigung der Behandlung von Paroxetin berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Aggression wurden nach der Markteinführung beobachtet.

Diese Symptome können auch aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung auftreten.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Tremor, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen

Gelegentlich: extrapyramidale Störungen

Selten: Krampfanfälle, Restless-Legs-Syndrom

Sehr selten: Serotonin-Syndrom (Symptome können Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphoresis, Halluzinationen, Hyperreflexie, Myoklonus, Schüttelfrost, Tachykardie und Tremor einschließen)

Es wurde über extrapyramidale Störungen einschließlich orofazialer Dystonie berichtet. Die Symptome traten gelegentlich bei Patienten mit zugrundeliegenden Bewegungsstörungen oder mit gleichzeitiger Neuroleptikabehandlung auf.

#### Augenerkrankungen

Häufig: verschwommenes Sehen

Gelegentlich: Mydriasis (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten: akutes Glaukom

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Tinnitus

#### Herzerkrankungen

Gelegentlich: Sinus-Tachykardie

Selten: Bradykardie

#### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: vorübergehender Blutdruckanstieg oder –abfall, orthostatische Hypotonie,

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

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Häufig: Gähnen

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen, Mundtrockenheit

Sehr selten: gastrointestinale Blutungen

Nicht bekannt: Mikroskopische Kolitis

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Erhöhung der Leberenzymwerte

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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz

Sehr selten: schwerwiegende Hautreaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse), Urtikaria, Photosensitivitätsreaktionen

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Arthralgie, Myalgie

#### Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Gelegentlich: Harnverhalten, Harninkontinenz

Epidemiologische Studien, die hauptsächlich an Patienten im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) oder trizyklische Antidepressiva (TCAs) einnehmen. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: sexuelle Dysfunktion

Selten: Hyperprolaktinämie/Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen (einschließlich Menorrhagie, Metrorrhagie, Amenorrhö, verzögerte Menstruation und unregelmäßige Menstruation)

Sehr selten: Priapismus

Nicht bekannt: postpartale Blutung. Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRIs/SNRIs gemeldet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustand, Gewichtszunahme

Sehr selten: periphere Ödeme

### **Absetzsymptome nach Beendigung der Behandlung mit Paroxetin**

Häufig: Schwindel, sensorische Störungen, Schlafstörungen, Angst, Kopfschmerzen  
Gelegentlich: Agitiertheit, Übelkeit, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, emotionale Instabilität, Sehstörungen, Palpitationen, Diarrhoe, Reizbarkeit

Das Absetzen von Paroxetin kann, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufig zu Absetzsymptomen wie Schwindel, sensorischen Störungen (einschließlich Parästhesie, Stromschlaggefühl und Tinnitus), Schlafstörungen (einschließlich intensiver Träume), Agitiertheit oder Angst, Übelkeit, Tremor, Verwirrtheit, Schwitzen, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Palpitationen, emotionaler Instabilität, Reizbarkeit und Sehstörungen führen.

Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht oder mittelgradig ausgeprägt und klingen von selbst ab, bei einigen Patienten können sie jedoch auch schwer verlaufen oder länger andauern. Daher sollte die Behandlung mit Paroxetin, wenn sie nicht mehr länger nötig ist, durch schrittweise Verringerung der Dosis beendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

### **Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen**

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Vermehrtes suizidales Verhalten (inklusive Suizidversuchen und suizidale Gedanken), selbstverletzendes Verhalten und erhöhte Feindseligkeit.

Suizidale Gedanken und Selbstmordversuche wurden vor allem in klinischen Studien bei Jugendlichen mit depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) beobachtet. Eine erhöhte Feindseligkeit trat vor allem bei Kindern mit Zwangsstörung, besonders bei Kindern unter 12 Jahren, auf.

Weitere Symptome waren verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinese, Agitiertheit, emotionale Labilität (Weinen und Stimmungsschwankungen eingeschlossen), blutungsbedingte Nebenwirkungen, vor allem der Haut und der Schleimhäute.

Folgende Symptome wurden nach Absetzen/während der Ausschleichphase von Paroxetin beobachtet: emotionale Labilität (Weinen, Stimmungsschwankungen, selbstschädigendes Verhalten, suizidale Gedanken und Suizidversuche eingeschlossen), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und Abdominalschmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über pädiatrische klinische Studien.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 und Anzeichen

Aufgrund vorliegender Informationen über Überdosierung mit Paroxetin ergibt sich ein hoher Sicherheitsbereich.

Bei Überdosierungen mit Paroxetin wurde zusätzlich zu den Symptomen, die im Abschnitt 4.8 angeführt sind, über Fieber und unwillkürliche Muskelkontraktionen berichtet. Wurde Paroxetin

allein eingenommen, erholten sich die Patienten in den meisten Fällen selbst von Dosen bis zu 2000 mg ohne schwerwiegende Folgen.

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

### Therapie

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Die Therapie sollte aus Allgemeinmaßnahmen bestehen, die generell bei Überdosierung mit einem Antidepressivum getroffen werden. 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 Behandlung des Patienten soll sich nach dem klinischen Verlauf richten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva – Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), ATC-Code: N06AB05

### Wirkmechanismus

Paroxetin ist ein potenter und selektiver Wiederaufnahmehemmer von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin), dessen antidepressive Wirkung und Wirksamkeit bei der Behandlung der Zwangsstörung, der sozialen Angststörung/sozialen Phobie, generalisierten Angststörung, der posttraumatischen Belastungsstörung und der Panikstörung durch die spezifische Hemmung der Aufnahme von 5-HT in die Gehirnneuronen erklärt wird.

Paroxetin ist chemisch nicht mit trizyklischen, tetrazyklischen oder anderen verfügbaren Antidepressiva verwandt.

Paroxetin hat nur eine geringe Affinität zu den muskarinartigen cholinergen Rezeptoren. Ebenso weisen die Ergebnisse von Tierversuchen auf nur geringe anticholinerge Eigenschaften hin.

In Übereinstimmung mit dieser selektiven Wirkungsweise hat Paroxetin in *in vitro*-Studien gezeigt, dass es im Gegensatz zu trizyklischen Antidepressiva nur eine geringe Affinität zu  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - und beta-Adrenorezeptoren, Dopamin-(D<sub>2</sub>)-, 5-HT<sub>1</sub>-ähnlichen, 5-HT<sub>2</sub>- und Histamin-(H<sub>1</sub>)-Rezeptoren hat.

Diese fehlende Interaktion mit post-synaptischen Rezeptoren *in vitro* wird durch *in vivo*-Studien bestätigt, die das Fehlen von hemmenden Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und von hypotensiven Eigenschaften zeigen.

### Pharmakodynamische Wirkungen

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

Wie andere selektive 5-HT-Wiederaufnahmehemmer auch, verursacht Paroxetin Symptome einer exzessiven 5-HT-Rezeptorstimulation, wenn es Tieren verabreicht wird, die zuvor Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer oder Tryptophan erhielten.

Verhaltensstudien und EEG-Studien zeigen, dass Paroxetin in Dosen, die im Allgemeinen höher als die zur Hemmung der 5-HT-Aufnahme benötigten Dosen sind, schwach aktivierend wirkt. Diese aktivierenden Eigenschaften sind in ihrer Art nicht amphetaminähnlich.

Tierstudien zeigen, dass Paroxetin vom kardiovaskulären System gut vertragen wird. Paroxetin verursacht keine klinisch signifikanten Änderungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz und des EKGs nach Verabreichung an gesunde Probanden.

Studien zeigen, dass Paroxetin im Vergleich zu Antidepressiva, welche die Aufnahme von Noradrenalin hemmen, eine sehr viel geringere Neigung hat, die antihypertensive Wirkung von Guanethidin zu hemmen.

Bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen ist die Wirksamkeit von Paroxetin vergleichbar mit derjenigen von Standardantidepressiva.

Es gibt Hinweise, dass Paroxetin für Patienten, die auf eine Standardtherapie nicht angesprochen haben, von therapeutischem Wert ist.

Die Einnahme am Morgen hat keine negativen Auswirkungen auf die Schlafqualität oder -dauer. Darüber hinaus stellen die Patienten wahrscheinlich einen verbesserten Schlaf fest, wenn sie auf die Paroxetin-Therapie ansprechen.

#### Suizidalitätsanalyse bei Erwachsenen

Eine Paroxetin-spezifische Analyse von Placebo-kontrollierten Studien an Erwachsenen mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte eine höhere Frequenz von suizidalem Verhalten bei jungen Erwachsenen (18 bis 24 Jahre), die mit Paroxetin behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo (2,19% vs. 0,92%). In den älteren Altersgruppen wurde diese Zunahme nicht beobachtet.

Bei Erwachsenen mit Episoden einer Major Depression (alle Altersgruppen) kam es zu einer Zunahme der Frequenz von suizidalem Verhalten bei Patienten, die mit Paroxetin im Vergleich zu Placebo behandelt wurden (0,32% vs 0,05%). All diese Ereignisse waren Selbstmordversuche. Allerdings machten die Mehrheit dieser Versuche (8 von 11) unter Paroxetin junge Erwachsene (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Dosisresponse

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

#### Wirksamkeit bei Langzeitbehandlung

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

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

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

#### Nebenwirkungen bei pädiatrischen klinischen Studien

In klinischen Kurzzeitstudien (bis zu 10 bis 12 Wochen) bei Kindern und Jugendlichen wurden folgende Nebenwirkungen bei mit Paroxetin-behandelten Patienten mit einer Frequenz von mindestens 2% der Patienten beobachtet und traten mindestens doppelt so oft wie bei Placebo auf: vermehrtes suizidales Verhalten (inklusive Suizidversuche und suizidale Gedanken), selbstschädigendes Verhalten und vermehrte Feindseligkeit. Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurden hauptsächlich in klinischen Studien an Jugendlichen mit Episoden einer Major Depression beobachtet. Vermehrte Feindseligkeit trat besonders bei Kindern mit Zwangsstörungen auf, und insbesondere bei Kindern unter 12 Jahren. Zusätzliche Ereignisse welche in der Paroxetin-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe beobachtet wurden waren:

verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Hyperkinesie, Agitation, emotionale Labilität (inklusive Weinen und Stimmungsschwankungen).

In Studien mit ausschleichenden Regimen wurden Symptome während der Ausschleichphase oder nach Absetzen von Paroxetin mit einer Frequenz von mindestens 2% beobachtet. Die Symptome traten mit einer Rate die mindestens doppelt so hoch wie bei Placebo war auf: emotionale Labilität (inklusive Weinen, Stimmungsschwankungen, Selbstverletzung, suizidalen Gedanken und Suizidversuch), Nervosität, Schwindel, Übelkeit und abdominalen Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

In 5 parallelen Gruppenstudien mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen bis zu 8 Monaten wurden blutungsbedingte Nebenwirkungen, vor allem der Haut und Schleimhäute, bei Patienten, die mit Paroxetin behandelt wurden, mit einer Frequenz von 1,74% im Vergleich zu 0,74% bei 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, da die pharmakokinetischen Parameter nicht konstant sind, in einer nicht-linearen Kinetik. Die nicht-lineare Kinetik ist aber im Allgemeinen gering ausgeprägt und auf die Patienten beschränkt, die niedrige Plasmaspiegel bei niedriger Dosierung erreichen. Steady-State-Konzentrationen werden 7 bis 14 Tage nach Beginn der Behandlung mit schnell freisetzenden Darreichungsformen oder Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung erreicht. Die Pharmakokinetik scheint sich während der Langzeitbehandlung nicht zu verändern.

### Verteilung

Paroxetin wird extensiv in das Gewebe verteilt und pharmakokinetische Berechnungen zeigen, dass nur 1% des Paroxetins im Körper sich im Plasma findet.

Ungefähr 95% des im Plasma vorhandenen Paroxetins liegen im therapeutischen Konzentrationsbereich proteingebunden vor.

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

### Biotransformation

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

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

### Elimination

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

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

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten und Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz*

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Toxikologische Untersuchungen wurden mit Rhesusaffen und Albinoratten durchgeführt, bei denen die Verstoffwechslung von Paroxetin auf ähnliche Weise erfolgt wie beim Menschen. Wie es bei lipophilen Aminen, einschließlich trizyklischer Antidepressiva, zu erwarten ist, wurde bei Ratten eine Phospholipidose festgestellt.

Bei Primaten wurde eine Phospholipidose bei einer bis zu einjährigen Behandlungsdauer mit Dosen, die 6-mal höher als die empfohlenen therapeutischen Dosen waren, nicht gefunden.

Karzinogenität-Studien an Ratten und Mäusen über zwei Jahre ergaben keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potenzial von Paroxetin.

In einer Reihe von *in vitro*- und *in vivo*-Mutagenitätstests wurden keine genotoxischen Wirkungen beobachtet.

Bei männlichen und weiblichen Ratten sind in Reproduktionsstudien Fertilitätsstörungen aufgetreten (Reduktion des Fertilitätsindex und der Schwangerschaftsrate). Bei Ratten wurden eine erhöhte Sterblichkeit und eine verzögerte Ossifikation des Nachwuchses festgestellt. Die letzteren Wirkungen waren wahrscheinlich auf eine erhöhte maternale Toxizität zurückzuführen und werden nicht als direkte Wirkung auf den Fetus/das Neugeborene angesehen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Saccharin-Natrium (hydratisiert) (E 954)

Acesulfam-Kalium (E 950)

Mintaroma (Mintöl, Menthol, Eucalytol, Ethanol, Wasser)

Polysorbat 80 (E 433)

Ethanol 96 %

Propylenglycol (E 1520)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach dem Öffnen sollte die Lösung nicht mehr als 56 Tage verwendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine 20 ml Braunglasflasche (Typ III) gefüllt mit mindestens 18,5 ml Lösung. Die Flasche ist in einem Umkarton verpackt und enthält einen LDPE-Tropfer und einen HDPE-kindersicheren Verschluss.

Eine 20 ml Braunglasflasche (Typ III) gefüllt mit mindestens 18,5 ml Lösung. Die Flasche ist in einem Umkarton verpackt und enthält einen LDPE-Tropfer und einen HDPE-kindersicheren Verschluss und eine Dosierspritze (Polypropylen/Polyethylen).

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.

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

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-27276

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Februar 2011

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2023

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.