

Datum: 09.05.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-120508-25834-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Paroxetin- hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: NL/H/PSUR/023/03) , kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Paroxetin – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Paroxetin oder gegen einen der sonstigen in Abschnitt 6.1 genannten 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 soll mindestens eine Woche vergehen.

Paroxetin darf nicht in Kombination mit Thioridazin eingenommen werden. Wie andere Arzneimittel, die das hepatische Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6 hemmen, kann Paroxetin die Plasmakonzentration von Thioridazin erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Die alleinige Verabreichung von Thioridazin kann zu einer QT-Intervall-Verlängerung in Verbindung mit schweren ventrikulären Arrhythmien wie Torsades de pointes und plötzlichem Tod führen.

Paroxetin darf nicht gemeinsam 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 ist die Behandlung mit Paroxetin erst nach zwei Wochen bzw. nach dem Ende der Behandlung mit einem reversiblen MAO-Hemmer nach 24 Stunden vorsichtig einzuleiten und die Dosis stufenweise bis zur optimalen Wirkung zu steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Paroxetin soll 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 (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 soll insbesondere zu Beginn und nach Dosisveränderung mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten und speziell solcher mit erhöhtem Risiko einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung auf jegliche klinische Verschlechterung, suizidales





Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensveränderungen 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 können sich ein Serotoninsyndrom oder ein dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelndes Bild in Verbindung mit der Behandlung mit Paroxetin entwickeln, vor allem bei gleichzeitiger Verabreichung anderer serotonerger und/oder neuroleptischer Substanzen. Da diese Syndrome möglicherweise zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können, 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-Tryptophan, Oxitriptan) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Manie

Wie alle Antidepressiva sollte Paroxetin bei Patienten mit manischen Episoden in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

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 angepasst werden.

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 behandelte Patienten. Beim Auftreten von Krampfanfällen ist das Präparat abzusetzen.

Elektrokrampftherapie

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

Glaukom

Wie andere SSRI kann Paroxetin Mydriasis verursachen Es ist deshalb nur mit Vorsicht an 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. Weiter 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 Antikoagulanzen, mit Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen oder mit anderen Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen behandelt werden (z. B. atypische Antipsychotika wie Clozapin, Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika, COX2-Hemmer), sowie bei Patienten mit hämorrhagischen Erkrankungen in der Anamnese oder mit sonstigen für Blutungen prädisponierenden Faktoren.

Wechselwirkung 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.).

<Arzneimittel, die den Magen pH-Wert beeinflussen

Bei Patienten, die die orale Suspension erhalten, kann die Paroxetin-Plasmakonzentration durch den Magen-pH-Wert beeinflusst werden. *In-vitro*-Daten zeigten, dass zur Freisetzung des aktiven Wirkstoffs aus der Suspension eine saure Umgebung nötig ist. Deshalb kann die Resorption bei Patienten mit einem hohen pH-Wert im Magen oder Achlorhydrie, wie nach der Einnahme von bestimmten Arzneimitteln (Antazida, Histamin-(H₂)-Rezeptorantagonisten, Protonenpumpenhemmer) bei bestimmten Krankheitszuständen (z. B. atrophische Gastritis, perniziöse Anämie, chronische Helicobacter Pylori Infektion) und nach einer Operation (Vagotomie, Gastrektomie) verringert sein. Die pH-Wert-Abhängigkeit ist beim Wechsel der Paroxetin-Formulierung in Betracht zu ziehen (z. B. kann die Paroxetin-Plasmakonzentration nach dem Wechsel von der Tablette auf die Suspension bei Patienten mit einem hohen Magen-pH-Wert abnehmen).

Deshalb ist bei Patienten, die eine Behandlung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens erhöhen, beginnen oder beenden, Vorsicht geboten. Eine Dosisanpassung kann in diesen Situationen erforderlich 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 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 eines 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 (2mg) gemeinsam mit 60mg 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 die Aktivierung oder Hemmung arzneimittelabbauender Enzyme beeinflusst werden.

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

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

Fosamprenovir/Ritonavir: Die gleichzeitige Verabreichung von Fosamprenovir/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 Fosamprenovir/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 Fosamprenovir/Ritonavir hatte. Es sind keine Daten zu den Auswirkungen einer kombinierten Langzeit-Anwendung von Paroxetin und Fosamprenovir/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 SSRI, 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.

Tamoxifen hat einen wichtigen aktiven Metaboliten, Endoxifen, der durch CYP2D6 produziert wird, und wesentlich zur Wirksamkeit des Tamoxifen beiträgt. Eine irreversible Hemmung von CYP2D6 durch Paroxetin führt zu einer reduzierten Plasmakonzentration von Endoxifen. Paroxetin ist daher, wann immer möglich, während einer Tamoxifenbehandlung 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 Antikoagulanzen

Es können pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Paroxetin und oralen Antikoagulanzen auftreten. Die gleichzeitige Verabreichung von Paroxetin und oralen Antikoagulanzen kann zu einer erhöhten Antikoagulation und Blutungsneigung führen. Daher ist Paroxetin bei Patienten, die mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale Antirheumatika und Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die SSRI 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, nicht-steroidale Antirheumatika, COX2-Hemmer), einnehmen oder bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Vorgeschichte oder mit prädisponierenden Faktoren für Blutungen.

<Arzneimittel, die den Magen pH-Wert beeinflussen

In-vitro-Daten zeigten, dass zur Freisetzung des aktiven Wirkstoffs aus der Suspension eine saure Umgebung nötig ist. Deshalb kann die Resorption durch bestimmte Arzneimittel (Antazida, Protonenpumpenhemmer, Histamin-(H₂-)Rezeptorantagonisten) bei Patienten, die Paroxetin als Suspension einnehmen verringert sein. >*

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität:

Einige klinische Studien zeigten, dass SSRI (einschließlich Paroxetin) möglicherweise die Spermienqualität verändern. Diese Wirkung scheint nach Abbruch der Behandlung reversibel zu sein. In diesen Studien wurde die Auswirkung auf die Fruchtbarkeit nicht untersucht aber Veränderungen der Spermienqualität könnte die Fertilität mancher Männer beeinflussen.



Schwangerschaft

Einige epidemiologische Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für kogenitale, 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 zu ziehen. Plötzliches Absetzen 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 erwarteten Nutzen für die 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, verschwommenes 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:

<i>Sehr häufig:</i>	≥ 1/10
<i>Häufig:</i>	≥ 1/100, < 1/10
<i>Gelegentlich:</i>	≥ 1/1.000, < 1/100
<i>Selten:</i>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<i>Sehr selten:</i>	< 1/10.000,
<i>Nicht bekannt</i>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

<i>Gelegentlich:</i>	abnorme Blutungen, überwiegend der Haut und der Schleimhäute (vor allem Ekchymosen)
<i>Sehr selten:</i>	Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

<i>Sehr selten:</i>	allergische Reaktionen (einschließlich Urtikaria und Quincke-Ödem)
---------------------	--

Endokrine Erkrankungen

<i>Sehr selten:</i>	<i>Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion</i>
---------------------	--

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

<i>Häufig:</i>	Anstieg des Cholesterinspiegels, verminderter Appetit
<i>Selten:</i>	Hyponatriämie (siehe weiter unten)

Psychiatrische Erkrankungen

<i>Häufig:</i>	Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, abnorme Träume (einschließlich Alpträume)
<i>Gelegentlich:</i>	Verwirrheitszustände, Halluzinationen
<i>Selten:</i>	manische Reaktionen, Angst, Depersonalisation/Entfremdungserleben, Panikattacken, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Nicht bekannt:</i>	Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten (siehe weiter unten und Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

<i>Sehr häufig:</i>	Konzentrationsstörungen
<i>Häufig:</i>	Schwindelgefühl, Tremor, Kopfschmerzen,
<i>Gelegentlich:</i>	extrapyramidale Störungen (siehe weiter unten)
<i>Selten:</i>	Krampfanfälle, Restless-Legs-Syndrom (RLS).
<i>Sehr selten:</i>	Serotoninsyndrom (Symptome: Agitiertheit, Verwirrtheit, Diaphoresis, Halluzinationen, Hyperreflexie, Myoklonus, Schüttelfrost, Tachykardie und Tremor)

Augenerkrankungen

<i>Häufig:</i>	verschwommenes Sehen
<i>Gelegentlich:</i>	Mydriasis (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Sehr selten:</i>	akutes Glaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

<i>Nicht bekannt:</i>	Tinnitus
-----------------------	----------





Herzerkrankungen

Gelegentlich: Sinus-Tachykardie
Selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: vorübergehender Blutdruckanstieg oder –abfall, orthostatische Hypotonie (siehe weiter unten)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Gähnen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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) (siehe weiter unten)

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), Photosensitivitätsreaktionen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Arthralgie, Myalgie
Nicht bekannt: Knochenbrüche (siehe weiter unten)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnretention, Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: sexuelle Dysfunktionen
Selten: Hyperprolaktinämie/Galaktorrhoe
Sehr selten: Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände, Gewichtszunahme
Sehr selten: periphere Ödeme

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyponatriämie

Hyponatriämie wurde überwiegend bei älteren Patienten beobachtet und ist in einigen Fällen auf ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion zurückzuführen.

Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten

Fallberichte von Selbstmordgedanken und suizidalem Verhalten wurden 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.





extrapyramidale Störungen

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

Lebererkrankungen

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 zu erwägen.

Blutdruckanstieg oder -abfall

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

Knochenbrüche

Klasseneffekt

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.

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 zu beenden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Die folgenden Nebenwirkungen traten bei klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen 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 Information über klinische Studien an Kindern siehe Abschnitt 5.1

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.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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 Placebo 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.

*Textabschnitt nur bei Suspensionen anführen

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

