



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-118013773-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-118013773-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PAXIL CR / PAROXETINA (como clorhidrato hemihidrato); Forma Farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA / PAROXETINA (como clorhidrato hemihidrato) 12,5 mg y 25 mg; aprobada por Certificado N° 50.588.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PAXIL CR / PAROXETINA (como clorhidrato hemihidrato); Forma Farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA / PAROXETINA (como clorhidrato hemihidrato) 12,5 mg y 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-24704557-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-24705364-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.588, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-118013773-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### **PAXIL CR PAROXETINA 12,5 mg – 25 mg Comprimidos de liberación controlada**

Venta Bajo Receta Archivada  
PSICOTRÓPICO LISTA IV

Contacte a su médico o farmacéutico si tiene alguna pregunta sobre el medicamento.

Por favor, lea esta información antes de comenzar a tomar su medicación, incluso si ya tomó este medicamento antes. Conserve esta información con su medicamento por si necesita leerla otra vez.

#### **Para qué se utiliza PAXIL CR:**

- **Trastorno de Depresión Mayor:**  
PAXIL CR (clorhidrato de paroxetina) está indicado para el tratamiento del Trastorno de Depresión Mayor (según DSM IV).
- **Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico):**  
PAXIL CR ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) con o sin agorafobia (según DSM IV).
- **Trastorno de Ansiedad Social:**  
PAXIL CR está indicado en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social (según DSM IV).
- **Trastorno Disfórico Premenstrual:**  
PAXIL CR está indicado para el tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual (según DSM IV).

#### **Cómo funciona PAXIL CR:**

PAXIL CR pertenece al grupo de medicamentos denominados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). Se cree que PAXIL CR funciona aumentando los niveles de una sustancia química del cerebro llamada serotonina (5-hidroxitriptamina).

Esto ayuda a aliviar sus síntomas de depresión, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social, trastorno disfórico premenstrual. PAXIL CR puede tardar varias semanas en funcionar.

#### **Cuál es la composición de PAXIL CR**

Cada comprimido de PAXIL CR 12,5 mg contiene:

Paroxetina (como clorhidrato hemihidrato 14,25 mg) 12,5 mg,  
Excipientes: Talco, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Povidona K 29-32, Dióxido de silicio, Compitrol 888, Óxido de hierro amarillo, Eudragit L30 D-55, Trietil citrato, Opadry Amarillo YS-1-2007 (Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Laca de Aluminio amarillo D&C N° 10, Polisorbato 80, Laca de aluminio FD&C amarillo N° 6).

Cada comprimido de PAXIL CR 25 mg contiene:

Paroxetina (como clorhidrato hemihidrato 28,51 mg) 25 mg  
Excipientes: Lactosa monohidrato malla #200, Hidroxipropilmetilcelulosa, Povidona K 29-32, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio, Compitrol 888, Óxido de hierro rojo, Eudragit L30 D-55, Talco, Trietil citrato, Opadry rosa Y-1-1262.

#### **No use PAXIL CR si:**

- es alérgico a paroxetina o a cualquiera de los componentes no medicinales de PAXIL CR. Consulte “Cuál es la composición”.
- está tomando o ha tomado recientemente algún antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) (por ejemplo, sulfato de fenelzina, moclobemida), o un antibiótico inhibidor de la MAO (por ejemplo, linezolid)
- le van a inyectar, o recientemente le han inyectado metileno, colorante azul en una vena durante una cirugía, radiografías u otros procedimientos de diagnóstico por imágenes.

- está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos utilizados para tratar problemas de salud mental como: tioridazina o pimozida. Si no está seguro, consulte a su profesional de la salud.

**Para ayudar a evitar efectos adversos y garantizar un uso adecuado, consulte a su médico antes de tomar PAXIL CR. Hable sobre cualquier condición o problema de salud que pueda tener, incluso si:**

- tiene epilepsia o antecedentes de convulsiones
- tiene antecedentes de enfermedad hepática o renal
- tiene problemas cardíacos
- tiene antecedentes o antecedentes familiares de manía/hipomanía o trastorno bipolar
- tiene colesterol alto
- tiene niveles bajos de sodio en sangre
- ha tenido una fractura ósea reciente o le han dicho que tiene osteoporosis o factores de riesgo de osteoporosis
- tiene un trastorno hemorrágico o le han dicho que tiene plaquetas bajas
- está embarazada o planea quedar embarazada, o está amamantando
- tiene antecedentes de abuso de alcohol o drogas
- ha tenido alguna vez reacciones alérgicas a medicamentos, alimentos, etc.
- está tomando anticonceptivos orales y se le ha recetado PAXIL CR para el Trastorno Disfórico Premenstrual.

**Otras advertencias que debe conocer:**

**Durante el tratamiento con PAXIL CR, es importante que usted y su médico hablen regularmente sobre cómo se siente.**

Problemas emocionales o de comportamiento nuevos o empeorados:

Es útil hablar sobre sus sentimientos y el tratamiento con un amigo o familiar que pueda decirle si cree que está empeorando.

Algunos pacientes pueden sentirse peor al comenzar o cambiar la dosis de medicamentos como PAXIL CR por primera vez. Puede sentirse más ansioso o puede tener pensamientos de lastimarse a sí mismo o a otros, especialmente si ha tenido pensamientos de lastimarse a sí mismo antes. Estos cambios en los sentimientos pueden ocurrir en pacientes tratados con medicamentos como PAXIL CR para cualquier afección y a cualquier edad, aunque puede ser más probable si tiene entre 18 y 24 años de edad. **Si esto sucede, consulte a su médico de inmediato.** No deje de tomar PAXIL CR, ya que lleva tiempo hacer efecto.

Autolesiones:

Si tiene pensamientos de hacerse daño o suicidarse en cualquier momento, comuníquese con su médico o vaya a un hospital **de inmediato**. Puede resultarle útil decirle a un familiar o amigo cercano que está deprimido o tiene otras enfermedades mentales. Pídeles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si:

- cree que su depresión o enfermedad mental está empeorando, o
- están preocupados por cambios en su comportamiento

**Efectos sobre el embarazo y la lactancia**

Si Ud. está embarazada o dando de mamar consulte a su médico antes de comenzar el tratamiento.

**Si usted ya está tomando/utilizando PAXIL CR y acaba de descubrir que está embarazada debe consultar a su médico de inmediato. También deberá conversar con su médico si está planeando un embarazo.**

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas o estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con PAXIL CR comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Efectos en la fertilidad y función sexual

Tomar medicamentos como PAXIL CR puede aumentar su riesgo de tener problemas sexuales. Estos pueden continuar después de que PAXIL CR ha sido discontinuado, incluso en algunos casos durante meses o años. Informe a su médico si experimenta síntomas como una disminución en el deseo sexual, el rendimiento o la satisfacción. Los medicamentos como PAXIL CR pueden afectar la calidad del espermatozoides. La fertilidad en algunos hombres puede reducirse mientras toman PAXIL CR.

Caídas y fracturas

PAXIL CR puede hacer que se sienta mareado o aturdido y puede afectar su equilibrio. Esto aumenta su riesgo de sufrir caídas. Además, el tratamiento con PAXIL CR podría aumentar el riesgo de fracturarse un hueso si usted es:

- una persona anciana
- tiene osteoporosis o
- tiene algún otro factor de riesgo mayor para sufrir fracturas.

Usted deberá adoptar precauciones adicionales para evitar caídas, en especial si experimenta mareos o tiene presión sanguínea baja.

#### Conducir y uso de maquinaria

PAXIL CR puede hacerlo sentir somnoliento. Evite manejar vehículos o usar maquinaria hasta que sepa cómo le afecta.

#### Glaucoma de ángulo cerrado:

PAXIL CR puede causar un ataque agudo de glaucoma. Realizarse un examen de la vista antes de tomar PAXIL CR puede ayudar a identificar si usted corre el riesgo de tener un glaucoma de ángulo cerrado. Busque atención médica inmediata si experimenta:

- dolor en los ojos
- cambios en la visión
- hinchazón o enrojecimiento dentro o alrededor del ojo

#### Análisis de sangre y colesterol:

PAXIL CR puede causar resultados anormales en los análisis de sangre, incluidos niveles elevados de colesterol. Su médico decidirá cuándo realizar los análisis de sangre e interpretará los resultados.

**NO deje de tomar PAXIL CR sin consultar primero con su médico. Si se suspende abruptamente, PAXIL CR puede causar efectos adversos no deseados como:**

- mareo
- náuseas y vómitos
- agitación/inquietud
- ansiedad
- sudoración
- dolor de cabeza
- alteración del sueño
- sensaciones de descarga eléctrica
- tinnitus (zumbidos, silbidos, pitidos u otros ruidos persistentes en los oídos).

**Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos, vitaminas, minerales, suplementos naturales o medicamentos alternativos.**

#### **Interacciones medicamentosas graves**

**No use PAXIL CR si está tomando o ha tomado recientemente en las últimas 2 semanas:**

- Inhibidor de la monoaminoxidasa [por ejemplo, linezolida, cloruro de metiltioninio (azul de metileno)]
- otros medicamentos utilizados para tratar problemas de salud mental como tioridazina y pimozida.

#### **Los siguientes pueden interactuar con PAXIL CR**

- otros antidepresivos, como ISRSs, IRSNs y ciertos tricíclicos.
- otros medicamentos que afectan a la serotonina, como litio (usado para tratar la depresión bipolar), linezolida (antibiótico), tramadol (usado para tratar el dolor), triptófano (usado para tratar la ansiedad o para ayudar a dormir), y triptanos (utilizados para el tratamiento de las migrañas).
- medicamentos utilizados para prevenir ataques o tratar la epilepsia (anticonvulsivos) como carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio.
- medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor, como fentanilo (utilizado en anestesia o para el tratamiento del dolor crónico), tramadol, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina.
- medicamentos para el tratamiento del cáncer de mama o los problemas de fertilidad como tamoxifeno.
- medicamentos utilizados para el tratamiento de pacientes con latidos cardíacos irregulares (arritmias).
- medicamentos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia.
- medicamentos para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), como una combinación de fosamprenavir y ritonavir.
- medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson u otros trastornos del movimiento, como la prociclidina.
- medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la presión arterial elevada y la angina de pecho, como el metoprolol.
- medicamentos que pueden afectar la coagulación sanguínea e incrementar el sangrado, como anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, dabigatran), ácido acetilsalicílico (por ejemplo, aspirina) y

- otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno)
- medicamentos que afectan el sistema nervioso central, como el haloperidol, amilbarbitona u oxazepam.
- medicamentos utilizados para el tratamiento de la tos, como dextrometorfano.
- medicamentos para tratar la acidez de estómago como la cimetidina.
- medicamentos para tratar enfermedades respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma) como la teofilina.
- cualquier producto a base de hierbas naturales (por ejemplo, hierba de San Juan).
- alcohol.

### **Cómo tomar PAXIL CR**

- Es muy importante que tome PAXIL CR exactamente como le ha indicado su médico.
- Tome sus comprimidos a la mañana, con o sin alimentos.
- Debe tragar los comprimidos enteros con agua. No los mastique ni triture.
- Debe continuar tomando el medicamento aunque no se sienta mejor, porque puede tardar algunas semanas que el medicamento haga efecto.
- Continúe tomando sus comprimidos, como le indicaron, hasta que el médico le diga que los suspenda.
- Debe conversar con su médico antes de suspender la medicación por su cuenta.

**Recuerde: este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas dado que podrían experimentar efectos adversos, que podrían ser serios.**

### **Dosis habitual:**

La dosis inicial de PAXIL CR depende de su enfermedad. Suele ser de 12,5 mg o 25 mg una vez al día por la mañana, con o sin alimentos. Su médico puede aumentar gradualmente su dosis para ayudar a controlar sus síntomas.

Si tiene más de 65 años de edad o tiene problemas de hígado o riñón, la dosis máxima puede reducirse.

### **Dosis omitida:**

Si olvida tomar un comprimido a la mañana, tómelo tan pronto como sea posible, a menos que esté demasiado cerca de la hora de la siguiente dosis. Tome la dosis siguiente en el horario normal la mañana siguiente y luego continúe como lo hacía antes. No intente compensar una dosis salteada tomando una dosis doble en la siguiente ocasión.

### **Sobredosis:**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Opcionalmente a otros centros de Intoxicaciones.

### **Cuáles son los posibles efectos adversos de tomar PAXIL CR**

Estos no son todos los posibles efectos adversos que usted puede tener cuando toma PAXIL CR. Comuníquese a su médico, si presenta cualquier efecto adverso no listado aquí.

Los efectos adversos pueden incluir:

- náuseas/vómitos
- sequedad de boca
- somnolencia
- debilidad
- mareos
- sudoración
- temblor (temblor)
- nerviosismo
- sensación de agitación
- visión borrosa
- alteraciones del sueño (sueños anormales incluyendo pesadillas)
- estreñimiento
- diarrea
- pérdida de apetito
- dolor de cabeza
- aumento de peso

- problemas sexuales (disminución del deseo, el desempeño y la satisfacción sexuales, también podría producir mayores disminuciones, las cuáles pueden continuar después de suspender el medicamento).
- erupción cutánea o urticaria

<b>Efectos adversos graves y qué hacer al respecto</b>			
<b>Síntoma/Efecto</b>	<b>Hable con su médico</b>		<b>Deje de tomar el medicamento y busque ayuda médica inmediata.</b>
	<b>Solo si es severa</b>	<b>En todos los casos</b>	
<b>POCO COMÚN</b>			
<b>Alucinaciones:</b> ver y escuchar cosas que realmente no existen		✓	
<b>Retención urinaria</b> (incapacidad para orinar o vaciar o pérdida del control de la vejiga): dolor		✓	
Pupilas dilatadas		✓	
<b>Hipotensión</b> (presión sanguínea baja): mareos, aturdimiento o desmayo al levantarse de una posición sentada o acostada		✓	
<b>Convulsiones (ataques):</b> temblores incontrolables con o sin pérdida del conocimiento			✓
<b>Edema:</b> hinchazón de manos, tobillos o pies		✓	
<b>Sangrado gastrointestinal</b> (sangrado en el estómago o los intestinos): vómitos de sangre o heces negras y alquitranadas, sangre en las heces			✓
<b>RARO</b>			
<b>Trombocitopenia</b> (plaquetas bajas): hematomas o sangrado inusual de la piel u otras áreas, sangrado durante más tiempo de lo habitual si se hace daño, fatiga y debilidad.		✓	
<b>Incontinencia urinaria</b> (pérdida involuntaria de orina)		✓	
<b>MUY RARO</b>			
<b>Reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme):</b> cualquier combinación de erupción cutánea con picor, enrojecimiento, formación de ampollas y descamación de la piel y/o el interior de los labios, ojos, boca, fosas nasales o genitales, acompañado por fiebre,			✓

Efectos adversos graves y qué hacer al respecto			
Síntoma/Efecto	Hable con su médico		Deje de tomar el medicamento y busque ayuda médica inmediata.
	Solo si es severa	En todos los casos	
escalofríos, dolor de cabeza, tos, dolor de cuerpo o glándulas inflamadas, dolor en las articulaciones, coloración amarillenta de la piel o los ojos, orina oscura.			
<b>Reacciones alérgicas graves:</b> erupción cutánea roja y con bultos, picazón, urticaria, hinchazón de los labios, cara, lengua, garganta, dificultad para respirar, sibilancias, dificultad para respirar, erupciones cutáneas, colapso o pérdida del conocimiento.			✓
<b>DESCONOCIDA</b>			
Movimientos incontrolables del cuerpo o la cara.		✓	
<b>Síndrome de piernas inquietas:</b> necesidad irresistible de mover las piernas		✓	
<b>Trastornos del período menstrual:</b> incluidos períodos abundantes, sangrado entre períodos y ausencia de períodos		✓	
<b>Toxicidad por serotonina y síndrome neuroléptico maligno:</b> una combinación de la mayoría o todos los siguientes: confusión, inquietud, sudoración, temblores, escalofríos, fiebre alta, alucinaciones, sacudidas repentinas de los músculos, rigidez muscular, sensación de mucha agitación o irritación, latidos cardíacos rápidos. La gravedad puede aumentar y provocar la pérdida del conocimiento.			✓



Efectos adversos graves y qué hacer al respecto			
Síntoma/Efecto	Hable con su médico		Deje de tomar el medicamento y busque ayuda médica inmediata.
	Solo si es severa	En todos los casos	
<p><b>Aumento de la hormona prolactina:</b>            En mujeres: malestar en las mamas, pérdida de leche de las mamas, falta de períodos u otros problemas con su ciclo menstrual            En los hombres: disminución del vello corporal y facial, hinchazón de las mamas, pérdida de leche de las mamas, dificultad para lograr o mantener erecciones u otra disfunción sexual.</p>		✓	
<p><b>Manía:</b> estado de ánimo elevado o irritable, disminución de la necesidad de dormir, pensamientos acelerados, comportamiento y pensamientos hiperactivos</p>		✓	
<p><b>Trastorno hepático:</b> los síntomas incluyen náuseas, vómitos, pérdida del apetito combinada con picazón, coloración amarillenta de la piel o los ojos, orina oscura.</p>		✓	
<p><b>Fotosensibilidad</b> (sensibilidad a la luz solar): piel enrojecida y con picazón cuando se expone a la luz solar</p>	✓		
<p><b>Glaucoma de ángulo cerrado</b> (afección ocular que puede causar daño al nervio óptico): aumento de la presión en los ojos, dolor repentino en los ojos, dolor en los ojos y la cabeza, hinchazón o enrojecimiento en o alrededor del ojo, visión nebulosa o borrosa, pérdida repentina de la vista.</p>			✓
<p><b>Hiponatremia</b> (nivel bajo de sodio en sangre): síntomas de cansancio, debilidad, espasmos musculares, confusión combinada con músculos adoloridos, rígidos o descoordinados.</p>		✓	
<p><b>Acatisia:</b> (un tipo de trastorno del movimiento): sensación de inquietud, incapacidad para sentarse o quedarse quieto</p>		✓	

Efectos adversos graves y qué hacer al respecto			
Síntoma/Efecto	Hable con su médico		Deje de tomar el medicamento y busque ayuda médica inmediata.
	Solo si es severa	En todos los casos	
<b>Cambios en los sentimientos o el comportamiento:</b> ira, ansiedad o pensamientos violentos.		✓	
<b>Suicidio:</b> pensamientos o acciones sobre hacerse daño o suicidarse.			✓

Si tiene un síntoma molesto o un efecto adverso que no se menciona aquí o se vuelve lo suficientemente grave como para interferir con sus actividades diarias, informe a su médico.

#### **Informe de efectos adversos**

Si usted padece efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye posibles efectos adversos no listados en este prospecto.

Para reportar efectos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

Al informar los efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **Como conservar este medicamento**

Conservar a una temperatura inferior a los 25 °C.

No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

LIBRE DE GLUTEN.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Este folleto resume la información más importante de PAXIL CR, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Usted podría necesitar leer este prospecto nuevamente. Por favor, no lo tire hasta que haya terminado su medicamento.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede tomar PAXIL CR hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome PAXIL CR luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

#### **ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 50.588.

Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

Titular: GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Elaborado por: Bora Pharmaceutical Services Inc., 7333 Mississauga Road, Mississauga, Ontario, Canadá.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

Canadá - 15/10/2021

Fecha de última revisión: .../.../.... – Disp. N° ....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.  
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



FLAMINI Lidia Cristina  
CUIL 27316737124

Página 9 de 9

Página 46 de 46





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-118013773 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.03.07 10:31:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.03.07 10:31:16 -03:00

**PAXIL CR**  
**PAROXETINA 12,5 mg – 25 mg**  
**Comprimidos de liberación controlada**  
**Vía oral**

Venta Bajo Receta Archivada  
PSICOTRÓPICO LISTA IV

Elaborado en Canadá

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada comprimido de PAXIL CR 12,5 mg contiene:

Paroxetina (como clorhidrato hemihidrato 14,25 mg) 12,5 mg, Excipientes: Talco 3,45 mg, Estearato de magnesio 2,05 mg, Lactosa monohidrato 109,67 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 48,07 mg, Povidona K 29-32 6,5 mg, Dióxido de silicio 0,82 mg, Compitrol 888 15,04 mg, Óxido de hierro amarillo 0,02 mg, Eudragit L30 D-55 46,09 mg, Trietil citrato 1,38 mg, Opadry Amarillo YS-1-2007 (Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Laca de Aluminio amarillo D&C N° 10, Polisorbato 80, Laca de aluminio FD&C amarillo N° 6) 6,45 mg.

Cada comprimido de PAXIL CR 25 mg contiene:

Paroxetina (como clorhidrato hemihidrato 28,51 mg) 25 mg, Excipientes: Lactosa monohidrato malla #200 109,64 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 48,07 mg, Povidona K 29-32 6,5 mg, Dióxido de silicio 0,82 mg, Estearato de magnesio 2,05 mg, Compitrol 888 15,04 mg, Óxido de hierro rojo 0,02 mg, Eudragit L30 D-55 49,42 mg, Talco 3,70 mg, Trietil citrato 1,48 mg, Opadry rosa Y-1-1262 6,92 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (Código ATC: N06AB05).

**INDICACIONES:**

• **Trastorno de Depresión Mayor:**

PAXIL CR (clorhidrato de paroxetina) está indicado para el tratamiento del Trastorno de Depresión Mayor (según DSM IV).

• **Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico):**

PAXIL CR ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) con o sin agorafobia (según DSM IV).

• **Trastorno de Ansiedad Social:**

PAXIL CR está indicado en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social (según DSM IV).

• **Trastorno Disfórico Premenstrual:**

PAXIL CR está indicado para el tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual (según DSM IV).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

**Mecanismo de acción**

La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) (ISRS). Esta actividad del fármaco sobre las neuronas cerebrales sería responsable de su acción antidepresiva y ansiolítica en el tratamiento de la depresión, el trastorno de angustia (trastorno de pánico) y el trastorno de ansiedad social.

La paroxetina es un derivado de la fenilpiperidina no relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos. En estudios de unión a receptores, la paroxetina no exhibió afinidad significativa por receptores adrenérgicos ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ), dopaminérgicos, serotoninérgicos (5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub>) o histaminérgicos de la membrana cerebral de la rata. Fue evidente una afinidad débil por el receptor muscarínico de acetilcolina. Los principales metabolitos de la paroxetina son esencialmente inactivos como inhibidores de la recaptación de 5-HT.

**Propiedades Farmacodinámicas:**

La administración de paroxetina 30 mg en dosis únicas a voluntarios sanos no deprimidos no afectó la función psicomotora, que fue medida mediante tareas psicomotoras como el tapping Morse y la manipulación motora, la evaluación de la percepción subjetiva y la evaluación general de la excitación.

La paroxetina en dosis de hasta 40 mg al día produce cambios no clínicamente significativos en la presión arterial, la frecuencia cardíaca o el ECG después de la administración a sujetos sanos.

### **Propiedades Farmacocinéticas:**

Los comprimidos de PAXIL CR contienen una matriz polimérica degradable diseñada para controlar la velocidad de disolución de paroxetina en un período de aproximadamente 4 a 5 horas. Además de controlar la velocidad de liberación *in vivo*, una cubierta entérica retrasa el comienzo de la liberación del fármaco hasta que los comprimidos de PAXIL CR han abandonado el estómago.

### **Absorción**

El clorhidrato de paroxetina se absorbe por completo después de la administración oral de una solución de la sal clorhidrato. En un estudio en el cual sujetos normales masculinos y femeninos (n=23) recibieron dosis orales únicas de PAXIL CR en cuatro concentraciones (12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg y 50 mg), la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{0-inf}$  (Área bajo la curva) de paroxetina aumentaron en forma desproporcionada en relación a la dosis (como también se observó con las formulaciones de liberación inmediata). Los valores medios de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $ABC_{0-inf}$  con estas dosis fueron 2,0; 5,5; 9,0 y 12,5 ng/ml y 121; 261; 338 y 540 ng/h/ml, respectivamente. El  $T_{m\acute{a}x}$  se observó típicamente entre 6 y 10 horas después de la dosis, lo que refleja una disminución de la velocidad de absorción en comparación con las formulaciones de liberación inmediata. La vida media de eliminación de paroxetina fue de 15 a 20 horas en este rango de dosis únicas de PAXIL CR. La biodisponibilidad de 25 mg de PAXIL CR no se ve afectada por los alimentos.

Durante la administración repetida de PAXIL CR (25 mg una vez al día), el estado estacionario se alcanzó dentro de las 2 semanas (es decir, comparable a la formulación de liberación inmediata). En un estudio a dosis repetida en el cual sujetos normales masculinos y femeninos (n=23) recibieron PAXIL CR (25 mg diarios), los valores promedio en el estado estacionario de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{min}$ , y  $ABC_{0-24}$  fueron 30 ng/ml, 20 ng/ml, y 550 ng/h/ml, respectivamente.

Basado en estudios usando formulaciones de liberación inmediata, la exposición a la droga en estado estacionario basado en el  $ABC_{0-24}$  fue varias veces mayor que lo que habría sido predicho de datos de dosis única. El exceso de acumulación es una consecuencia del hecho que una de las enzimas que metaboliza paroxetina es fácilmente saturable.

En estudios de dosis de proporcionalidad en estado estacionario involucrando pacientes de edad avanzada y no mayores, a dosis de la formulación de liberación inmediata de 20 mg a 40 mg diarios para los de edad avanzada y 20 mg a 50 mg diarios para los no mayores, se observó cierta no linealidad en ambas poblaciones, reflejando nuevamente una vía metabólica saturable. En comparación con valores de  $C_{min}$  luego de 20 mg diarios, los valores luego de 40 mg diarios fueron sólo alrededor de 2 a 3 veces mayor que el duplicado.

En voluntarios jóvenes sanos que recibieron una dosis de 20 mg diarios de paroxetina de liberación inmediata por 15 días, la media de la concentración plasmática máxima fue de 41 ng/ml en estado de equilibrio (Ver **Tabla 1**). Los niveles plasmáticos pico en general se produjeron dentro de las 3 a 7 horas.

### **Distribución**

En concentraciones terapéuticas, la unión de paroxetina a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 95%.

### **Metabolismo**

La paroxetina está sujeta a un proceso bifásico de eliminación metabólica que incluye vías presistémicas (de primer paso) y sistémicas. El metabolismo de primer paso es extenso, pero podría ser parcialmente saturable, lo que explicaría el aumento de la biodisponibilidad observado con la administración de múltiples dosis.

El metabolismo de paroxetina es realizado en parte por el citocromo P450 (IID<sub>6</sub>). La saturación de esta enzima a dosis clínicas parece dar cuenta de la no linealidad de la cinética de paroxetina con incrementos de la dosis y el incremento de la duración del tratamiento. El rol de esta enzima en el metabolismo de paroxetina también sugiere interacciones medicamentosas potenciales (Ver **Interacciones medicamentosas**).

La mayor parte de la dosis sería oxidada a un producto intermedio catecol que se convierte a metabolitos glucurónido y sulfatos intensamente polares mediante reacciones de metilación y conjugación. Los conjugados glucurónido y sulfato de paroxetina son >10.000 y 3.000 veces menos potentes, respectivamente, que el compuesto original en lo que respecta a la inhibición de la recaptación de 5-HT en sinaptosomas del cerebro de la rata.

### **Eliminación**

Aproximadamente el 64% de una dosis administrada de paroxetina se elimina por vía renal y el 36% por las heces. Menos del 2% de la dosis se recupera en la forma del compuesto original.

## Poblaciones y condiciones especiales

### Pacientes de edad avanzada

En sujetos de edad avanzada se observaron elevaciones de las concentraciones plasmáticas en estado estacionario y prolongación de la vida media de eliminación en relación con controles adultos más jóvenes (Tabla 1). Por lo tanto, los pacientes de edad avanzada deben comenzar y mantenerse en la menor dosis diaria de paroxetina que se asocie con eficacia clínica (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN-Dosis recomendada y Ajuste de dosis**).

### Insuficiencia hepática

Los resultados de un estudio farmacocinético de dosis múltiple con paroxetina de liberación inmediata, en sujetos con insuficiencia hepática severa, sugieren que el clearance de paroxetina está marcadamente disminuido en este grupo de pacientes (Ver **Tabla 1**). Debido a que la eliminación de paroxetina depende del extenso metabolismo hepático, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN-Dosis recomendada y Ajuste de dosis**).

### Insuficiencia renal

En un estudio farmacocinético de dosis única en pacientes con insuficiencia renal leve a severa, los niveles plasmáticos de paroxetina tendieron a aumentar con el deterioro de la función renal (Ver **Tabla 2**).

Debido a que no se realizaron estudios farmacocinéticos de dosis múltiple en pacientes con enfermedad renal, la paroxetina debe utilizarse con precaución en estos pacientes (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN-Dosis recomendada y Ajuste de dosis**).

**Tabla 1 - Farmacocinética en estado estacionario de paroxetina de liberación inmediata después de dosis diarias de 20 mg (media y rango)**

	<b>Sujetos jóvenes sanos [n=22]</b>	<b>Sujetos de edad avanzada sanos [n=22]</b>	<b>Sujetos con disfunción hepática* [n=10]</b>
$C_{m\acute{a}x}$ (ss) (ng/ml)	41 (12-90)	87 (18-154)	87 (11-147)
$T_{m\acute{a}x}$ (ss) (horas)	5,0 (3-7)	5,0 (1-10)	6,4 (2-11)
$C_{m\acute{i}n}$ (ss) (ng/ml)	21 (4-51)	58 (9-127)	66 (7-128)
ABC (ss) (ng.h/ml)	660 (179-1.436)	1.580 (221-3.286)	1.720 (194-3.283)
$T_{1/2}$ (hora)	19 (8-43)	31 (13-92)	66 (17-152)

\*Capacidad de eliminación de galactosa 30-70% de lo normal

**Tabla 2 - Farmacocinética de paroxetina de liberación inmediata después de una dosis única de 30 mg en sujetos normales y en aquellos con insuficiencia renal**

	<b><sup>a</sup>Insuficiencia renal severa [n=6]</b>	<b><sup>b</sup>Insuficiencia renal moderada [n=6]</b>	<b><sup>c</sup>Sujetos jóvenes sanos [n=6]</b>
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	46,2 (35,9-56,7)	36 (3,6-59,4)	19,8 (1,4-54,8)
$T_{m\acute{a}x}$ (horas)	6,5 (4,0-11,0)	4,8 (1,5-9,0)	4,3 (1-7)
ABC $_{\infty}$ (ng.h/ml)	2.046 (605-3.695)	1.053 (48-2.087)	574 (21-2.196)
$T_{1/2}$ (hora)	29,7 (10,9-54,8)	18,3 (11,2-32,0)	17,3 (9,6-25,1)

<sup>a</sup> Clearance de creatinina = 13-27 ml/min

<sup>b</sup> Clearance de creatinina = 32-46 ml/min

<sup>c</sup> Clearance de creatinina > 100 ml/min

Abreviaturas:

$C_{m\acute{a}x}$  = concentración plasmática máxima.  $T_{m\acute{a}x}$  = tiempo hasta alcanzar la  $C_{m\acute{a}x}$

ABC $_{\infty}$  = área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo hasta el infinito

$T_{1/2}$  = vida media de eliminación

## **Estudios Clínicos**

### Trastorno de Depresión Mayor:

La eficacia de PAXIL CR comprimidos de liberación controlada para el tratamiento del Trastorno de Depresión Mayor ha sido establecida en dos estudios de 12 semanas, a dosis flexibles, controlados por placebo en pacientes con Trastorno de Depresión Mayor DSM IV. Un estudio incluyó pacientes entre 18 y 65 años de edad, y un segundo estudio incluyó pacientes mayores, entre 60 y 88 años de edad. En ambos estudios, PAXIL CR demostró ser significativamente más efectivo que el placebo en el tratamiento del Trastorno de Depresión Mayor tal como se mide de acuerdo a: Escala de depresión de Hamilton (HDRS, por su sigla en inglés Hamilton Depression Rating Scale), el ítem de humor depresivo de Hamilton, la Impresión Clínica Global (CGI, del inglés Clinical Global Impression)-Escala de Severidad de la Enfermedad.

Un estudio en pacientes ambulatorios con Trastorno de Depresión Mayor, quienes han respondido a los comprimidos de liberación inmediata de paroxetina (HDRS puntuación total <8) durante una fase inicial de tratamiento abierto de 8 semanas y fueron luego randomizados para continuar con comprimidos de liberación inmediata de paroxetina o placebo por un año, demostró que una proporción significativamente menor de pacientes tratados con comprimidos de liberación inmediata de paroxetina (15%) cumplió los criterios de recaída parcial<sup>1</sup> en comparación con los pacientes tratados con placebo (39%). Un porcentaje significativamente menor de pacientes tratados con comprimidos de liberación inmediata de paroxetina (12%), en comparación con los pacientes tratados con placebo (28%), cumplieron los criterios de recaída completa<sup>2</sup>. La efectividad fue similar para pacientes masculinos y femeninos.

<sup>1</sup> La recaída parcial se caracterizó por el requerimiento de medicación antidepresiva adicional y cumplimiento de los criterios para el episodio depresivo mayor según el DSM III-R.

<sup>2</sup> La recaída completa se caracterizó por el requerimiento de tratamiento antidepresivo adicional, cumplimiento de los criterios para el episodio depresivo mayor según el DSM III-R, deterioro de los síntomas depresivos durante al menos 1 semana, aumento del puntaje CGI-Severidad de la Enfermedad  $\geq 2$  puntos y puntaje CGI-Severidad de la Enfermedad  $\geq 4$  puntos (al menos moderadamente enfermo).

### Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico):

La efectividad de PAXIL CR en el tratamiento del Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) fue evaluada en tres estudios de 10 semanas, multicéntricos, a dosis flexibles (Estudios 1, 2 y 3) comparando paroxetina de liberación controlada (12,5 a 75 mg diarios) con placebo en pacientes adultos ambulatorios quienes tenían Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) (DSM IV), con o sin agorafobia. Estos estudios fueron evaluados sobre la base de sus resultados en tres variables: (1) Las proporciones de pacientes libres de ataques de angustia (pánico) completo al final del estudio; (2) Cambio desde el nivel basal hasta el punto final en el número medio de los ataques de angustia (pánico) completo; y (3) Cambio desde el nivel basal hasta el punto final en el puntaje medio de la escala de impresión clínica global de severidad (Clinical Global Impression Severity Score). En los Estudios 1 y 2, PAXIL CR fue consistentemente superior a placebo en 2 de estas 3 variables. El Estudio 3 no demostró consistentemente una diferencia significativa entre PAXIL CR y placebo en ninguna de estas variables.

En los tres estudios, la dosis media de PAXIL CR para los que completaron el estudio fue aproximadamente de 50 mg/día. Los análisis de los subgrupos no indicaron que hubiera diferencias en los resultados del tratamiento en función de la edad o el sexo.

### Trastorno de Ansiedad Social:

La efectividad de PAXIL CR en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social fue demostrada en un estudio de 12 semanas, multicéntrico, doble ciego, a dosis flexible, controlado por placebo en pacientes adultos ambulatorios con diagnóstico primario de Trastorno de Ansiedad Social (DSM IV). En el estudio, la efectividad de PAXIL CR (12,5 a 37,5 mg diarios) comparado con placebo fue evaluada sobre la base de (1) el cambio desde el nivel basal en el puntaje total de la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz (LSAS, del inglés Liebowitz Social Anxiety Scale) y (2) la proporción de respondedores cuyo puntaje fue 1 o 2 (mucho mejor o moderadamente mejor) sobre el puntaje de Impresión Clínica Global (CGI) en la escala de Mejora Global.

PAXIL CR ha demostrado superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en el puntaje total LSAS y el criterio respondedor de Mejora del CGI. Para los pacientes que completaron el estudio, el 64% de los pacientes tratados con PAXIL CR comparado con el 34,7% de los pacientes tratados con placebo fueron respondedores de Mejora en CGI.

Los análisis de los subgrupos no indicaron que hubiera diferencias en los resultados del tratamiento en función



del sexo. Los análisis de los subgrupos de los estudios utilizando la formulación de liberación inmediata de paroxetina en general no indicaron diferencias en los resultados del tratamiento en función de la edad, raza, o sexo.

#### Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM):

La efectividad de PAXIL CR en el tratamiento de TDPM ha sido establecida en 4 estudios controlados por placebo. Las pacientes en estos estudios cumplieron el criterio de DSM IV para TDPM.

En 3 estudios, las pacientes (n=1.030) fueron tratadas con PAXIL CR 12,5 o 25 mg/día o placebo en forma continua durante todo el ciclo menstrual por un período de 3 meses. En el cuarto estudio, las pacientes (n=366) fueron tratadas durante las 2 semanas previas al comienzo de la menstruación (administración en la fase lútea, también conocida como administración intermitente) con PAXIL CR 12,5 o 25 mg/día o con placebo por un período de 3 meses. La variable primaria de medición de la eficacia fue el puntaje de la Escala Visual Analógica (EVA) – Estado de Ánimo, que consiste en los puntajes medios de la EVA para los 4 síntomas centrales del TDPM: irritabilidad, tensión, estado de ánimo deprimido y labilidad afectiva. PAXIL CR 25 mg/día administrado continuamente y en la fase lútea fue significativamente más efectivo que el placebo, medido por el cambio desde la fase lútea basal en el puntaje de la EVA-Estado de Ánimo en los 4 estudios. PAXIL CR 12,5 mg/día fue significativamente más efectivo que el placebo, medido por el cambio desde la fase lútea basal en el puntaje de la EVA-Estado de Ánimo en 2 de los 3 estudios de administración continua y en un estudio de administración en la fase lútea.

La información para determinar el efecto de la raza o la edad sobre los resultados de estos estudios es insuficiente.

En estos estudios se excluyeron las pacientes en tratamiento con anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, se desconoce la eficacia de PAXIL CR en combinación con anticonceptivos hormonales sistémicos (incluyendo los administrados por vía oral) para el tratamiento del TDPM.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

#### ***Consideraciones de dosificación***

##### Generalidades

PAXIL CR no está indicado para menores de 18 años de edad (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Generales-ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS DE CONDUCTA Y EMOCIONALES, INCLUYENDO LESIONES AUTOINFLINGIDAS**).

Se recomiendan dosis iniciales más bajas de PAXIL CR para pacientes de edad avanzada y debilitados y para pacientes con insuficiencia renal o hepática (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN-Poblaciones especiales**).

##### *Discontinuación del tratamiento con PAXIL CR:*

Se han reportado síntomas asociados a la discontinuación de paroxetina de liberación inmediata y PAXIL CR en estudios clínicos y durante la comercialización. Los pacientes deben ser monitoreados para estos y otros síntomas cuando se discontinúa el tratamiento, independientemente de la indicación para la cual se ha prescrito PAXIL CR (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Discontinuación del tratamiento con PAXIL CR y REACCIONES ADVERSAS-Eventos adversos posteriores a la discontinuación del tratamiento (o de la disminución de la dosis)**).

Cuando sea posible se recomienda la reducción gradual de la dosis antes que interrumpir de manera abrupta el tratamiento.

Si después de disminuir la dosis o de discontinuar el tratamiento se observan síntomas de intolerancia, la titulación de la dosis deberá manejarse sobre la base de la respuesta clínica del paciente (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

#### ***Dosis Recomendada y Ajuste de Dosis***

##### Depresión

##### *Dosis inicial usual:*

La dosis inicial recomendada es de 25 mg/día. Los pacientes fueron tratados en un rango de 25 mg/día a 62,5 mg/día en los estudios clínicos demostrando la efectividad de PAXIL CR en el tratamiento del Trastorno de Depresión Mayor. Como con todas las drogas efectivas en el tratamiento del Trastorno de Depresión Mayor, el efecto completo puede demorar. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 25 mg se

vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12,5 mg/día, hasta un máximo de 62,5 mg/día. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de al menos una semana.

**Terapia de mantenimiento:**

No hay evidencia disponible para dar respuesta a la pregunta de cuánto tiempo el paciente tratado con PAXIL CR para los síntomas de pánico y depresión debe mantener dicho tratamiento. Es generalmente aceptado que los episodios agudos del Trastorno de Depresión Mayor requieren varios meses o más de tratamiento farmacológico sostenido. Se desconoce si la dosis de un antidepresivo necesaria para inducir la remisión es idéntica a la dosis necesaria para mantener y/o sostener la eutimia.

La evaluación sistemática de la eficacia de paroxetina de liberación inmediata ha demostrado que la eficacia se mantiene por al menos 6 meses con dosis que promedian 30 mg, que corresponden a 37,5 mg de dosis de PAXIL CR, en base a las consideraciones de biodisponibilidad relativa.

**Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico)**

**Dosis inicial usual:**

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 12,5 mg/día. Los cambios de dosis deben ocurrir en incrementos de 12,5 mg/día y a intervalos de al menos una semana. Los pacientes fueron tratados en un rango de 12,5 a 75 mg/día en los estudios clínicos demostrando la efectividad de PAXIL CR. La dosis máxima no debe superar los 75 mg/día.

**Terapia de mantenimiento:**

El Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) es una condición crónica, y es razonable considerar la continuación para los pacientes respondedores. Deben hacerse ajustes de la dosis para mantener al paciente en la menor dosis efectiva, y los pacientes deben ser evaluados periódicamente para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

**Trastorno de Ansiedad Social**

**Dosis inicial usual:**

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día. Los pacientes fueron tratados en un rango de 12,5 mg/día a 37,5 mg/día en los estudios clínicos demostrando la efectividad de PAXIL CR en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social. Algunos pacientes que no responden a la dosis de 12,5 mg, pueden beneficiarse de un incremento de la dosis; en incrementos de 12,5 mg/día hasta un máximo de 37,5 mg/día. Los cambios de dosis deben realizarse a intervalos de al menos una semana.

**Terapia de mantenimiento:**

No hay evidencia disponible para dar respuesta a la pregunta de cuánto tiempo el paciente tratado con PAXIL CR debe mantenerse en el tratamiento. Aunque la eficacia de PAXIL CR no se ha demostrado más allá de 12 semanas de tratamiento en estudios clínicos controlados, se reconoce al Trastorno de Ansiedad Social como una condición crónica, y es razonable considerar la continuidad del tratamiento para los pacientes respondedores. Deben hacerse ajustes de la dosis para mantener al paciente en la menor dosis efectiva, y los pacientes deben ser evaluados periódicamente para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

**Trastorno Disfórico Premenstrual**

**Dosis inicial usual:**

En estudios clínicos, las dosis de 12,5 mg/día y 25 mg/día demostraron ser efectivas con la administración continua, o con la administración intermitente en la fase lútea.

La dosis recomendada es de 12,5 mg/día limitada a la fase lútea del ciclo menstrual, comenzando 14 días antes de la fecha estimada del comienzo de la menstruación y finalizando en el primer día de la menstruación. Algunas pacientes que no responden a la dosis de 12,5 mg podrían beneficiarse con un incremento de dosis a 25 mg/día. Los cambios de dosis deben realizarse a intervalos de al menos 1 semana.

Podría considerarse la administración continua de PAXIL CR, administrado diariamente durante el ciclo menstrual si la eficacia de la administración en la fase lútea es subóptima. Los cambios de dosis deben realizarse a intervalos de al menos 1 semana.

**Terapia de mantenimiento:**

La efectividad de PAXIL CR en el uso prolongado, por un periodo mayor a 3 ciclos menstruales no ha sido evaluada en estudios clínicos. Por lo tanto, el médico que decide utilizar PAXIL CR por periodos prolongados

deberá reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco en cada paciente.

#### Poblaciones especiales

##### *Uso en pediatría:*

**El uso de PAXIL CR no está indicado para menores de 18 años de edad (Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Generales-ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS DE CONDUCTA Y EMOCIONALES, INCLUYENDO LESIONES AUTOINFLINGIDAS).**

##### *Uso en pacientes de edad avanzada (>65 años de edad) o debilitados:*

La administración de PAXIL CR a pacientes de edad avanzada se asocia con aumento de los niveles plasmáticos y prolongación de la vida media de eliminación en relación a los adultos más jóvenes (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

La dosis inicial recomendada de PAXIL CR es de 12,5 mg/día para pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados. Se pueden realizar aumentos de la dosis, de ser indicados, hasta un máximo de 50 mg/día.

##### *Insuficiencia renal/hepática:*

PAXIL CR debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día en pacientes con disfunción renal o hepática clínicamente significativa. No se debe exceder una dosis máxima de 50 mg/día (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES; PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

##### *Tratamiento de mujeres embarazadas:*

Estudios epidemiológicos de evolución de los embarazos después de la exposición materna a antidepresivos en el primer trimestre informaron aumento del riesgo de malformaciones congénitas, en particular cardiovasculares (por ejemplo, defectos del tabique auriculoventricular) asociados con el uso de paroxetina. Si una paciente quedara embarazada durante el tratamiento con PAXIL CR, se le deberá informar el riesgo estimado actualmente para el feto (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**) y se deberá considerar el cambio por otras opciones terapéuticas. El tratamiento con PAXIL CR sólo deberá continuarse para una paciente individual, si los beneficios potenciales exceden a los riesgos potenciales. Para las mujeres que planean un embarazo o que se encuentran en el primer trimestre de gestación sólo se deberá considerar el inicio del tratamiento con paroxetina una vez que se han evaluado otras opciones terapéuticas (para más detalles, ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**).

Los informes durante la comercialización indican que algunos recién nacidos expuestos a PAXIL CR, ISRSs u otros antidepresivos más nuevos al final del tercer trimestre presentaron complicaciones que requirieron hospitalizaciones prolongadas, apoyo respiratorio y alimentación por sonda (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**). Cuando se trata con PAXIL CR a una mujer embarazada durante el tercer trimestre, el médico debe evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento. El médico deberá considerar la disminución gradual de la dosis de PAXIL CR en el tercer trimestre.

#### **Administración**

PAXIL CR debe administrarse como una dosis única diaria, generalmente por la mañana, con o sin alimentos. Se debe advertir a los pacientes que el comprimido de PAXIL CR no debe masticarse ni triturarse y debe tragarse entero.

#### **Dosis omitida**

Si se olvida una dosis de PAXIL CR a la hora habitual, se debe tomar lo antes posible, a menos que esté demasiado cerca de la hora de la siguiente dosis. La dosis olvidada debe omitirse si es casi la hora de la siguiente dosis regular. No se deben tomar dos dosis al mismo tiempo.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

##### Hipersensibilidad

PAXIL CR (paroxetina clorhidrato hemihidrato) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquier componente de la formulación, incluido cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase (Ver **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**).

##### Inhibidores de monoamino oxidasa

En pacientes que reciben inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (MAOI) se reportaron reacciones serias, en ocasiones fatales, incluyendo

hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental que incluyen agitación extrema que progresa a delirio y coma. Estas reacciones también se reportaron en pacientes que recientemente habían discontinuado el tratamiento con ISRS y comenzaron con un MAOI. Algunos casos se presentaron con características semejantes a un síndrome serotoninérgico o un síndrome neuroléptico maligno (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Neurológicas-Toxicidad por serotonina/Síndrome Neuroléptico Maligno**). Por lo tanto, PAXIL CR no debe utilizarse en combinación con MAOIs [incluyendo linezolid, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltionio (azul de metileno)] o, como mínimo, dentro de 2 semanas de la finalización del tratamiento con MAOIs. Luego, el tratamiento con PAXIL CR deberá iniciarse con cautela y aumentar la dosis gradualmente hasta alcanzar la respuesta óptima. Los MAOIs no deben introducirse hasta después de 2 semanas de la finalización del tratamiento con PAXIL CR (ver Interacciones medicamentosas serias; Interacciones fármaco-fármaco).

#### Tioridazina

En combinación con tioridazina o dentro de un mínimo de 2 semanas después de finalizar el tratamiento con tioridazina (ver Interacciones medicamentosas serias; Interacciones medicamentosas). Se deben permitir al menos 2 semanas después de suspender el tratamiento con PAXIL CR antes de iniciar el tratamiento con tioridazina.

La administración de tioridazina en monoterapia produce prolongación del intervalo QTc, que se asocia con arritmias ventriculares serias, como arritmias del tipo torsade de pointes y muerte súbita. Este efecto parece estar relacionado con la dosis.

#### Pimozida

Con el uso concomitante de pimozida, se demostró que la paroxetina aumenta los niveles plasmáticos de pimozida. La elevación de la concentración sanguínea de pimozida puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias severas, incluyendo torsade de pointes (Ver **Interacciones medicamentosas-Interacciones medicamentosas serias; Interacciones fármaco-fármaco**).

***No debe ser usado en menores de 18 años con Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).***

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados con depresión mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Ensayos clínicos controlados no han mostrado eficacia y no pueden sustentar el uso de paroxetina en niños con Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

Paroxetina no está indicada en menores de 18 años.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

#### Generales

### **ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS DE CONDUCTA Y EMOCIONALES, INCLUYENDO LESIONES AUTOINFLIGIDAS.**

#### **Pacientes pediátricos: datos de estudios clínicos controlados con placebo**

- **Análisis recientes de bases de datos de seguridad de estudios clínicos controlados con placebo de ISRSs y otros antidepresivos más nuevos sugieren que el uso de estos fármacos en pacientes menores de 18 años de edad puede asociarse con cambios de conducta y emocionales, incluyendo un mayor riesgo de ideas y conductas suicidas que con placebo.**
- **Los bajos denominadores en la base de datos de estudios clínicos, así como la variabilidad en las tasas de placebo, impiden extraer conclusiones fiables sobre los perfiles de seguridad relativos entre estos fármacos.**

#### **Pacientes adultos y pediátricos: datos adicionales**

- **Existen informes de estudios clínicos y durante la comercialización con ISRSs y otros antidepresivos más nuevos, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, de eventos adversos tipo agitación severa sumados a lesiones autoinfligidas o lesiones causadas a otras personas. Los eventos tipo agitación incluyen: acatisia, agitación, desinhibición, labilidad emocional, hostilidad, agresión y despersonalización. En algunos casos, los eventos se produjeron a las pocas semanas del inicio del tratamiento.**

**Se recomienda la supervisión clínica rigurosa de ideas suicidas u otros indicadores de comportamiento suicida potencial en pacientes de todas las edades. Esto incluye la monitorización de cambios emocionales tipo agitación y de conducta.**

Un metaanálisis de la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) de estudios clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos, en pacientes adultos de 18 a 24 años de edad con trastornos psiquiátricos, reveló un mayor riesgo de conductas suicidas con los antidepresivos que con placebo.

#### Discontinuación del tratamiento con PAXIL CR

**Síntomas de discontinuación: los pacientes que se encuentran en tratamiento con PAXIL CR NO deben discontinuarlo abruptamente, debido al riesgo de síndrome de discontinuación. En el momento de adoptar una decisión médica de discontinuar un ISRS u otro fármaco antidepresivo más nuevo se recomienda disminuir gradualmente la dosis en vez de las discontinuaciones abruptas.**

Al discontinuar el tratamiento los pacientes deben ser controlados por la aparición de síntomas que podrían asociarse con la discontinuación [por ejemplo, mareos, alteraciones del sueño incluidos sueños anormales, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias, sensaciones de choque eléctrico y tinnitus), agitación, ansiedad, cefalea, temblor, confusión, diarrea, náuseas, vómitos y sudoración] u otros síntomas clínicamente significativos (Ver **REACCIONES ADVERSAS-Eventos adversos posteriores a la discontinuación del tratamiento (o de la disminución de la dosis)-Poscomercialización**). En lo posible, se recomienda una disminución gradual de la dosis en vez de la discontinuación abrupta. Si se producen síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o de la discontinuación del tratamiento, la titulación de la dosis deberá manejarse de acuerdo con la respuesta clínica del paciente (Ver **REACCIONES ADVERSAS y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### Disminución potencial de la eficacia de Tamoxifeno con el uso concomitante de ISRS, incluido PAXIL CR

El agente antitumoral tamoxifeno es un profármaco que requiere activación metabólica por CYP2D6. La

inhibición de CYP2D6 puede conducir a la disminución de las concentraciones plasmáticas de un metabolito activo primario (endoxifeno). El uso crónico de inhibidores de CYP2D6, incluidos ciertos ISRS, junto con tamoxifeno puede llevar a la disminución persistente de los niveles de endoxifeno (Ver también **Interacciones medicamentosas-Interacciones-Tamoxifeno**). Algunos estudios demostraron que la eficacia de tamoxifeno, medida por el riesgo de recidiva/mortalidad del cáncer de mama, podría ser menor cuando se prescribe simultáneamente con PAXIL CR como resultado de la inhibición irreversible de CYP2D6 por la paroxetina. Este riesgo podría aumentar con la duración más prolongada de la administración concomitante. Cuando se utiliza tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama, los profesionales que prescriben deben considerar la utilización de un antidepresivo alternativo que no produzca inhibición de CYP2D6 o que cause inhibición leve.

#### Enfermedad concomitante

La experiencia clínica con PAXIL CR o paroxetina de liberación inmediata en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se recomienda proceder con precaución al utilizar PAXIL CR en pacientes con enfermedades o estados que podrían afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas.

#### Carcinogénesis y Mutagénesis

Ver Toxicología no clínica para datos en animales.

#### Cardiovascular

PAXIL CR o paroxetina de liberación inmediata no fueron evaluados ni utilizados en una magnitud apreciable en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Se deben observar las precauciones habituales en pacientes con afecciones cardíacas.

#### Dependencia/Tolerancia

El potencial de abuso, tolerancia o dependencia física de PAXIL CR o paroxetina de liberación inmediata no ha sido estudiado sistemáticamente en animales o seres humanos. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes para identificar antecedentes de abuso de drogas y seguir de cerca a dichos pacientes, observándolos para detectar signos de mal uso o abuso de PAXIL CR.

#### Conducción y manejo de maquinaria

Aunque la paroxetina no produjo sedación ni interfirió con el desempeño psicomotor en estudios controlados con placebo en sujetos normales, se debe aconsejar a los pacientes que eviten conducir vehículos u operar maquinarias peligrosas hasta que estén razonablemente seguros de que PAXIL CR no los afecta adversamente.

#### Endocrino y metabolismo

- *Elevación del colesterol sérico*

Varios estudios de dominio público han demostrado un aumento de los niveles de colesterol LDL de ~10% en voluntarios y pacientes que tomaron paroxetina durante 8 a 12 semanas, lo que generalmente se normalizó después de la interrupción de la paroxetina. Además, de los pacientes en los ensayos clínicos controlados con placebo para los que se tomaron las mediciones iniciales y durante el tratamiento, los niveles séricos totales de colesterol mostraron un aumento medio de ~1,5 mg/dl en los pacientes tratados con paroxetina (n = 653), en comparación con una disminución media de ~5,0 mg/dl en pacientes tratados con placebo (n = 379). Se registraron aumentos desde el inicio de 45 mg/dl o más en el 6,6% de los pacientes tratados con paroxetina en comparación con el 2,6% de los pacientes tratados con placebo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y pruebas de laboratorio, Elevación del colesterol sérico).

Estos datos deben tenerse en cuenta al tratar a pacientes con factores de riesgo cardíaco subyacentes.

#### Hematológicas

- *Sangrado anormal*

Los ISRS y los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), incluido PAXIL CR, pueden aumentar el riesgo de hemorragias al provocar una agregación plaquetaria anormal. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico (AAS), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), warfarina y otros anticoagulantes puede aumentar el riesgo. Los informes de casos y los estudios epidemiológicos (diseño de casos y controles y cohortes) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y la aparición de hemorragia gastrointestinal o hemorragia ginecológica. Los episodios hemorrágicos relacionados con el uso de ISRS y IRSN han variado desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias

potencialmente mortales También se han notificado hemorragias gastrointestinales y ginecológicas después del tratamiento con PAXIL CR. Los ISRS/IRSN, incluido PAXIL CR, pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver Mujeres embarazadas, complicaciones después de la exposición a los ISRS a finales del tercer trimestre).

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de hemorragia asociado con el uso concomitante de PAXIL CR y AINE, AAS u otros medicamentos que afectan la coagulación (ver Interacciones medicamentosas, Medicamentos que afectan la función plaquetaria). Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o afecciones predisponentes (por ejemplo, trombocitopenia o trastornos de la coagulación).

#### Hepáticas/Biliares/Pancreáticas

- *Insuficiencia hepática*

Los estudios farmacocinéticos de paroxetina de liberación inmediata en sujetos con insuficiencia hepática clínicamente significativa sugieren que se puede esperar una prolongación de la vida media de eliminación y un aumento de los niveles plasmáticos en este grupo de pacientes. PAXIL CR debe usarse con precaución y las dosis deben restringirse al límite inferior del rango en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN-Poblaciones especiales, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Poblaciones y condiciones especiales-Insuficiencia hepática).

#### Inmunológicas

- *Hipersensibilidad*

El recubrimiento del comprimido de liberación controlada de 12,5 mg contiene un colorante azo (laca de aluminio FD&C Amarillo No. 6) que puede provocar reacciones alérgicas.

#### Monitoreo y pruebas de laboratorio

- *Elevación del colesterol sérico*

De los pacientes en los ensayos clínicos controlados con placebo para los que se tomaron mediciones iniciales y durante el tratamiento, se registraron aumentos desde el inicio de 45 mg/dl o más en el 6,6% de los pacientes tratados con paroxetina en comparación con el 2,6% de los pacientes tratados con placebo (ver REACCIONES ADVERSAS, Cambios de laboratorio-Colesterol y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrino y Metabolismo).

Estos datos deben tenerse en cuenta al tratar a pacientes con factores de riesgo cardíaco subyacentes.

#### Musculoesquelético

##### *Riesgo de fracturas óseas*

Los estudios epidemiológicos muestran mayor riesgo de fracturas óseas después de la exposición a algunos antidepresivos, incluidos los ISRSs. Los riesgos serían mayores en las etapas iniciales del tratamiento, pero también se observaron riesgos significativos en etapas posteriores del tratamiento. La posibilidad de fractura deberá considerarse en la atención de pacientes tratados con PAXIL CR. Se debe informar a los pacientes de edad avanzada y aquellos con factores de riesgo importantes para fracturas óseas sobre la posibilidad de eventos adversos que aumentan el riesgo de caídas, como mareos e hipotensión ortostática, en especial en las etapas iniciales del tratamiento pero también, poco tiempo después de la discontinuación. Los datos preliminares de estudios de observación muestran una asociación entre ISRSs y una densidad mineral ósea baja en hombres y mujeres de edad avanzada. Hasta que se disponga de más información no es posible excluir un posible efecto sobre la densidad mineral ósea con el tratamiento prolongado con ISRSs, incluido PAXIL CR y podría ser un motivo de preocupación potencial para pacientes con osteoporosis o factores de riesgo mayores para fracturas óseas.

#### Neurológicas

##### *Epilepsia*

Como con otros antidepresivos, PAXIL CR debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia.

##### *Convulsiones*

Durante los estudios clínicos, la incidencia global de convulsiones fue del 0,15% en pacientes tratados con paroxetina de liberación inmediata. Sin embargo, los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos fueron excluidos de estos estudios. Se recomienda proceder con precaución cuando se administra el fármaco a pacientes con antecedentes de convulsiones. El fármaco deberá discontinuarse en todo paciente que presente convulsiones.

### *Toxicidad por serotonina/Síndrome Neuroléptico Maligno*

En raras ocasiones, la toxicidad por serotonina, también conocida como síndrome serotoninérgico se ha reportado con el tratamiento con PAXIL CR, particularmente cuando se administraron en combinación con otros fármacos serotoninérgicos (ver Interacciones fármaco-fármaco).

La toxicidad por serotonina se caracteriza por excitación neuromuscular, estimulación autónoma (por ejemplo, taquicardia, rubor) y estado mental alterado (por ejemplo, ansiedad, agitación, hipomanía). De acuerdo con los criterios de Hunter, el diagnóstico de toxicidad por serotonina es probable cuando, en presencia de al menos un agente serotoninérgico, se observa uno de los siguientes:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible o clonus ocular con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  y clonus ocular o clonus inducible.

El síndrome neuroléptico maligno también se ha notificado en raras ocasiones con PAXIL CR, especialmente durante el uso combinado con fármacos neurolépticos/antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del síndrome neuroléptico maligno a menudo se superponen con las de la toxicidad por serotonina, que incluyen hipertermia, hipertonía, alteración del estado mental e inestabilidad autonómica. A diferencia de la toxicidad por serotonina, los pacientes con síndrome neuroléptico maligno pueden presentar rigidez muscular tipo "tubería de plomo", así como hiporreflexia.

El uso concomitante de PAXIL CR con inhibidores de la monoamino oxidasa, incluyendo linezolida y cloruro de metiltioninio (azul de metileno), está contraindicado (ver CONTRAINDICACIONES)

PAXIL CR se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben otros fármacos serotoninérgicos o antipsicóticos/neurolépticos. Si el tratamiento concomitante con PAXIL CR y otros fármacos serotoninérgicos y/o antipsicóticos/neurolépticos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis (ver Interacciones fármaco-fármaco). La toxicidad por serotonina y el síndrome neuroléptico maligno pueden provocar afecciones potencialmente mortales. Si se sospecha toxicidad por serotonina o síndrome neuroléptico maligno, se debe considerar la suspensión de PAXIL CR.

### Oftalmológicas

#### *Glaucoma de ángulo cerrado*

Al igual que otros antidepresivos, PAXIL CR puede causar midriasis, que puede desencadenar un ataque de ángulo cerrado en un paciente con ángulo ocular anatómicamente estrecho. Se debe tener precaución cuando se prescribe paroxetina en pacientes con ángulo estrecho no tratado. El glaucoma de ángulo abierto no es un factor de riesgo para el glaucoma de ángulo cerrado. Los profesionales de la salud deben informar a los pacientes que busquen asistencia médica inmediata si experimentan dolor en los ojos, cambios en la visión o hinchazón o enrojecimiento en o alrededor del ojo.

### Psiquiátricas

#### *Riesgo de Suicidio*

La posibilidad de un intento de suicidio es propia de la depresión y puede persistir hasta que se produzca la remisión. Los pacientes con depresión pueden experimentar agravamiento de sus síntomas depresivos y/o surgimiento de ideas y conductas suicidas (tendencia suicida), estén tomando o no medicamentos antidepresivos. No obstante, los pacientes de alto riesgo deben ser supervisados de cerca durante todo el tratamiento, considerando adecuadamente la necesidad de hospitalización.

Los profesionales de la salud deben alentar a los pacientes de todas las edades, sus familias y sus cuidadores a estar alertas a la aparición de cualquier pensamiento o sentimiento angustiante nuevo o empeorado que ocurra en cualquier momento, y especialmente al iniciar la terapia o durante cualquier cambio en la dosis o régimen posológico. Con el fin de minimizar la oportunidad de sobredosificación, las prescripciones de PAXIL CR deben extenderse por la menor cantidad posible de fármaco compatible con un buen manejo del paciente. Debido a la comprobada comorbilidad entre depresión y otros trastornos psiquiátricos, se deben adoptar las mismas precauciones cuando se tratan pacientes con otros trastornos psiquiátricos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Generales-ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS DE CONDUCTA Y EMOCIONALES, INCLUYENDO LESIONES AUTOINFLINGIDAS**).

#### *Activación de manía/hipomanía*

Durante la realización de pruebas clínicas en una población de pacientes constituida principalmente por pacientes con depresión unipolar, aproximadamente el 1% de los tratados con paroxetina de liberación inmediata experimentaron reacciones maníacas. Cuando los pacientes bipolares se consideraron como subgrupo, la incidencia de manía fue del 2%. Como con todos los fármacos efectivos en el tratamiento de la



depresión, PAXIL CR se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía. Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Los pacientes con trastorno bipolar pueden tener mayor riesgo de experimentar episodios maníacos cuando se tratan con antidepresivos solos. Por lo tanto, la decisión de iniciar el tratamiento sintomático de la depresión sólo debe adoptarse después de haber evaluado adecuadamente a los pacientes para determinar si se encuentran en riesgo de padecer un trastorno bipolar.

#### *Terapia electroconvulsiva (TEC)*

No se ha estudiado la eficacia y seguridad del uso concomitante de PAXIL CR y la TEC.

#### Renales

##### *Hiponatremia*

Se han informado varios casos de hiponatremia. La hiponatremia habría sido reversible cuando se discontinuó la paroxetina de liberación inmediata. La mayoría de estos casos se produjeron en individuos de edad avanzada, en algunos pacientes que tomaban diuréticos o que presentaban disminución de volumen por otras causas.

##### *Insuficiencia renal*

Debido a que PAXIL CR se metaboliza extensamente en el hígado, la excreción del fármaco sin modificaciones en la orina es una vía de eliminación menor. Sin embargo, estudios farmacocinéticos de dosis únicas en sujetos con insuficiencia renal clínicamente significativa sugiere que los niveles plasmáticos de paroxetina están elevados en estos sujetos. Por lo tanto, la paroxetina debe utilizarse con precaución y limitarse la dosis al extremo inferior del rango en pacientes con insuficiencia renal clínicamente significativa (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN-Poblaciones especiales, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Poblaciones y condiciones especiales-Insuficiencia renal**).

#### Salud reproductiva: Potencial femenino y masculino

##### *Fertilidad*

Algunos estudios clínicos demostraron que los ISRSs (incluyendo paroxetina) pueden afectar la calidad de los espermatozoides. Este efecto sería reversible después de la discontinuación del tratamiento. Los cambios en la calidad de los espermatozoides podrían afectar la fertilidad en algunos hombres (Ver también **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad-Estudios de reproducción y alteración de la fertilidad**).

##### *Función*

Los ISRS pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver **REACCIONES ADVERSAS**, Disfunción sexual masculina y femenina con ISRS). Se debe informar a los pacientes que ha habido informes de disfunción sexual prolongada en los que los síntomas han continuado a pesar de la interrupción de los ISRS.

#### **Poblaciones especiales**

##### Mujeres embarazadas

##### *Riesgo de malformaciones cardiovasculares después de la exposición a ISRSs en el primer trimestre:*

Los estudios epidemiológicos de resultados de los embarazos después de la exposición materna a antidepresivos en el primer trimestre informaron incremento del riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (por ejemplo, defectos del tabique interventricular e interauricular), asociadas con el uso de paroxetina. Los datos sugieren que el riesgo de tener un niño con un defecto cardiovascular después de la exposición materna a paroxetina es de 1/50 (2%) aproximadamente, en comparación con una tasa esperada para tales defectos de 1/100 (1%) niños aproximadamente en la población general. En general, los defectos septales varían desde defectos sintomáticos que pueden requerir cirugía hasta defectos asintomáticos que se resuelven espontáneamente. No se dispone de información sobre la severidad de los defectos septales reportados en los estudios.

##### *Durante el tratamiento con PAXIL CR: Embarazo o intención de quedar embarazada:*

Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con PAXIL CR o planea un embarazo, se le debe informar la estimación actual de mayor riesgo para el feto con PAXIL CR con respecto a otros antidepresivos. Los exámenes de otras bases de datos, así como análisis actualizados, podrían producir cambios en los cálculos del riesgo actual. Se deberá considerar el cambio por otras opciones terapéuticas, incluyendo otros antidepresivos o tratamientos no farmacológicos como terapias cognitivo-conductuales. El tratamiento con

PAXIL CR sólo debe continuarse en pacientes individuales si los beneficios potenciales exceden a los riesgos potenciales.

Debido al riesgo de síntomas por discontinuación, si se decide discontinuar el tratamiento con PAXIL CR, se recomienda una disminución gradual de la dosis en vez de la suspensión abrupta (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Discontinuación del tratamiento con PAXIL CR, REACCIONES ADVERSAS-Eventos adversos posteriores a la discontinuación del tratamiento (o de la disminución de la dosis) y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN- Discontinuación del tratamiento con PAXIL CR**).

*Inicio del tratamiento con PAXIL CR:* Para las mujeres que planean quedar embarazadas o que se encuentran en el primer trimestre de gestación, sólo deberá considerarse iniciar el tratamiento con PAXIL CR después de haber evaluado otras opciones de tratamiento.

*Complicaciones después de la exposición a ISRSs al final del tercer trimestre:*

Los informes durante la comercialización indican que algunos recién nacidos expuestos a PAXIL CR, los ISRSs, o a otros antidepresivos más nuevos al final del tercer trimestre presentaron complicaciones que requirieron hospitalizaciones prolongadas, apoyo respiratorio y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden aparecer de inmediato después del parto. Los hallazgos clínicos informados incluyeron dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblor, intranquilidad, irritabilidad y llanto constante. Estas características son congruentes con un efecto tóxico directo de los ISRSs u otros antidepresivos más nuevos o posiblemente, un síndrome de discontinuación del fármaco. Cabe señalar que, en algunos casos, el cuadro clínico es compatible con un síndrome serotoninérgico (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Neurológicas-Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno**).

Durante la comercialización, se informaron nacimientos prematuros en mujeres embarazadas expuestas a paroxetina u otros ISRSs. No se ha establecido la relación causal entre PAXIL CR y estos eventos.

Los datos observacionales han provisto evidencia de un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto después de la exposición a ISRS/IRSN dentro del mes previo al nacimiento (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hematológico**).

Al tratar a una mujer embarazada con PAXIL CR durante el tercer trimestre, el profesional de la salud debe considerar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios del tratamiento (ver Dosis recomendada y ajuste de la dosis, Población especial de pacientes)

*Riesgo de Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacidos (HPPRN) y exposición a ISRSs (incluyendo paroxetina):*

Los estudios epidemiológicos en HPPRN demostraron que el uso de ISRSs (incluyendo PAXIL CR) en el embarazo, particularmente al final de la gestación se asoció con mayor riesgo de HPPRN. La HPPRN se produce en 1-2 por 1.000 nacidos vivos en la población general y se asocia con morbilidad y mortalidad neonatales sustanciales. En un estudio retrospectivo de casos y controles en 377 mujeres cuyos niños habían nacido con HPPRN y 836 mujeres con niños saludables, el riesgo de desarrollar HPPRN fue aproximadamente seis veces mayor en niños expuestos a ISRSs después de la semana 20 de gestación que en aquellos que no habían estado expuestos a antidepresivos durante el embarazo [Odds ratio (cociente de probabilidades) 6,1, IC 95% 2,2-16,8)]. Un estudio que utilizó datos del Registro Médico de Nacimientos Sueco para 831.324 niños nacidos entre 1997 y 2005 halló un riesgo de HPPRN aproximadamente 2 veces mayor asociado con el uso materno de ISRSs informados por los pacientes en el primer trimestre de gestación (índice de riesgo 2,4, IC 95% 1,2-4,3) y un mayor riesgo de HPPRN aproximadamente 4 veces mayor asociado con una combinación de uso materno de ISRSs en el primer trimestre informado por los pacientes y una prescripción prenatal de ISRS en etapas más avanzadas de la gestación (índice de riesgo 3,6, IC 95% 1,2-8,3).

#### Lactancia

Las concentraciones de paroxetina detectadas en la leche de mujeres que amamantan son similares a las observadas en el plasma materno. Las mujeres no deben amamantar mientras estén recibiendo paroxetina excepto que el profesional de la salud tratante opine que la lactancia es necesaria, en cuyo caso deberá controlarse atentamente al niño.

#### Pediatría

**Pediatría (<18 años de edad):** No se ha autorizado una indicación para uso pediátrico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, General, ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS EMOCIONALES Y DE COMPORTAMIENTO, INCLUYENDO DAÑOS PERSONALES). Consulte también Pediatría y Dosis

recomendada y ajuste de dosis, Pediatría.

Estudios clínicos controlados en depresión no pudieron demostrar la eficacia y no apoyan el uso de PAXIL CR en el tratamiento de niños menores de 18 años de edad con depresión. Además, durante estudios clínicos controlados en depresión, TOC y trastorno de ansiedad social se informó una mayor incidencia de eventos adversos relacionados con cambios de conducta y emocionales, incluyendo lesiones autoinfligidas, durante el tratamiento con paroxetina que con placebo (Ver **Reacciones adversas a fármacos en ensayos clínicos: pediatría**).

#### Pacientes de edad avanzada

**Uso en pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad):** La administración de PAXIL CR a pacientes de edad avanzada se asocia con niveles plasmáticos más elevados y prolongación de la vida media de eliminación en relación con adultos más jóvenes (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). En pacientes de edad avanzada, se debe iniciar y mantener el tratamiento con la dosis diaria más baja de paroxetina que se asocie con eficacia clínica (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

La evaluación de aproximadamente 800 pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad) tratados con paroxetina de liberación inmediata (10-40 mg diarios) en estudios clínicos anteriores a la comercialización a nivel mundial no reveló un patrón inusual de eventos adversos en relación con la experiencia clínica en pacientes más jóvenes.

En un estudio controlado centrado específicamente en pacientes de edad avanzada con depresión, se demostró que PAXIL CR (12,5-50 mg diarios) era seguro y efectivo en el tratamiento de pacientes de edad avanzada (>60 años de edad) con depresión (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Estudios Clínicos y REACCIONES ADVERSAS-Tabla 4**). Sin embargo, no es posible descartar diferencias potenciales relacionadas con la edad en la seguridad y la efectividad durante el uso crónico, particularmente en pacientes de edad avanzada con enfermedades sistémicas concomitantes o que reciben simultáneamente otros fármacos.

#### **Interacciones medicamentosas:**

##### **Interacciones medicamentosas serias**

##### **PAXIL CR está contraindicado con:**

- **Inhibidores de monoamino oxidasa: ver CONTRAINDICACIONES**
- **Tioridazina: ver CONTRAINDICACIONES**
- **Pimozida: ver CONTRAINDICACIONES**

#### Descripción general de las interacciones medicamentosas.

Como otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la paroxetina inhibe a la isoenzima específica del citocromo P450 hepático CYP2D6, que es responsable del metabolismo de debrisoquina y aspateína. Los metabolizadores lentos de debrisoquina/aspateína representan aproximadamente el 5-10% de los caucásicos. La mediana de  $C_{min}$  (ss) para paroxetina (20 mg diarios) en estado de equilibrio en los metabolizadores lentos (n=8) fue casi el triple de la informada para los metabolizadores extensos (n=9). Aunque no se ha establecido la significación clínica completa de este efecto, la inhibición de CYP2D6 puede conducir a elevación de los niveles plasmáticos de fármacos administrados en forma concomitante que son metabolizados por esta isoenzima. Se debe considerar la disminución de la dosis del fármaco metabolizado por CYP2D6 o de paroxetina y/o controlar los niveles plasmáticos del medicamento, en especial cuando PAXIL CR se administra en forma concomitante con fármacos que poseen un estrecho índice terapéutico.

La administración concomitante de PAXIL CR se asoció con niveles elevados del anticolinérgico prociclidina, ciertos neurolépticos/antipsicóticos (por ejemplo, perfenazina, risperidona), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, desipramina), atomoxetina, antiarrítmicos tipo 1C (por ejemplo, propafenona) y teofilina.

La administración concomitante de fenobarbital o fenitoína con PAXIL CR se asoció con niveles disminuidos de PAXIL CR o paroxetina de liberación inmediata. Cuando se coadministró con cimetidina, los niveles de PAXIL CR estaban elevados.

#### Interacciones farmacológicas-conductuales

**Alcohol:** No se ha estudiado el uso concomitante de PAXIL CR y alcohol y no está recomendado. Se debe advertir a los pacientes que eviten el alcohol mientras toman PAXIL CR.

### Interacciones fármaco-fármaco

Los medicamentos que se enumeran a continuación se basan en informes o estudios de casos de interacciones medicamentosas, o interacciones potenciales debido a la magnitud y gravedad esperadas de la interacción (es decir, aquellas identificadas como contraindicadas).

**Inhibidores de la monoamino oxidasa:** El uso combinado de PAXIL CR e inhibidores de la monoamino oxidasa [incluyendo linezolid, un antibiótico que es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)] está contraindicado debido al riesgo de reacciones serias con características semejantes al síndrome serotoninérgico o al síndrome neuroléptico maligno (Ver **CONTRAINDICACIONES; ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Neurológicas, **Toxicidad con Serotonina/Síndrome neuroléptico maligno**).

**Tioridazina:** Un estudio *in vivo* sugiere que los medicamentos que inhiben CYP2D6, incluidos ciertos ISRS como paroxetina, fluoxetina y fluvoxamina, podría elevar los niveles plasmáticos de tioridazina. El tratamiento con tioridazina sola produce prolongación del intervalo QTc, que se asocia con arritmias ventriculares serias, como arritmias tipo torsade de pointes y muerte súbita. Los niveles plasmáticos potencialmente incrementados de tioridazina cuando se coadministran con PAXIL CR podrían aumentar aún más este riesgo. Por lo tanto, PAXIL CR no debe usarse en combinación con tioridazina o dentro de un mínimo de 2 semanas después de haber finalizado el tratamiento con tioridazina. Se deben permitir al menos 2 semanas después de suspender el tratamiento con PAXIL CR antes de iniciar el tratamiento con tioridazina (ver **CONTRAINDICACIONES**).

**Pimozida:** El uso concomitante de pimozida y PAXIL CR está contraindicado debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y su conocida capacidad para prolongar el intervalo QT y producir arritmias cardíacas graves, incluida la torsade de pointes (ver **CONTRAINDICACIONES**).

En un estudio abierto con voluntarios sanos, la administración concomitante de una dosis única de 2 mg de pimozida en condiciones de equilibrio de PAXIL CR (con titulación a 60 mg diarios) se asoció con incrementos medios del ABC de pimozida de 151% y de la C<sub>máx</sub> de 62%, en comparación con pimozida administrada sola. Probablemente esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas de la paroxetina sobre el CYP2D6.

**Fármacos antipsicóticos/Síndrome neuroléptico maligno:** Al igual que con otros ISRS, PAXIL CR debe usarse con precaución en pacientes que ya reciben antipsicóticos/neurolépticos, ya que se han notificado síntomas que sugieren casos de síndrome neuroléptico maligno con esta combinación (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Neurológico, Toxicidad por serotonina/Síndrome neuroléptico maligno).

**Fármacos serotoninérgicos:** Según el mecanismo de acción de la paroxetina y la posibilidad de síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se coadministra PAXIL CR con otros fármacos o agentes que puedan afectar los sistemas neurotransmisores serotoninérgicos, como triptófano, triptanos, inhibidores de la recaptación de serotonina, litio, fentanilo y sus análogos, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina o hierba de San Juan. (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Neurológico, Toxicidad por serotonina/Síndrome neuroléptico maligno). El uso concomitante de PAXIL CR e inhibidores de la MAO (incluido linezolid, un antibiótico que es un inhibidor de la MAO no selectivo reversible) está contraindicado (ver **CONTRAINDICACIONES**).

**Fármacos que afectan la función plaquetaria (por ejemplo, AINE, AAS y otros anticoagulantes):** La liberación de serotonina por las plaquetas juega un papel importante en la hemostasia. Los estudios epidemiológicos del diseño de casos y controles y de cohortes que han demostrado una asociación entre el uso de psicofármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y la aparición de hemorragia digestiva alta también han demostrado que el uso concomitante de un AINE, AAS u otros anticoagulantes puede potenciar el riesgo de sangrado.

Se han notificado efectos anticoagulantes alterados, incluido un aumento del sangrado, cuando se coadministran ISRS con warfarina. Los pacientes que reciben terapia con warfarina deben ser monitoreados cuidadosamente cuando se inicie o suspenda PAXIL CR (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Hematológico, Sangrado anormal).

**Litio:** En un estudio de pacientes deprimidos estabilizados con litio, no se observó interacción farmacocinética entre paroxetina y litio. Sin embargo, debido a la posibilidad de síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se coadministra PAXIL CR con litio.

**Triptanos:** Ha habido informes poco frecuentes después de la comercialización que describen pacientes con

debilidad, hiperreflexia e incoordinación después del uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y el agonista 5HT<sub>1</sub>, sumatriptán. Si el tratamiento concomitante con triptán y un ISRS (por ejemplo, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) está clínicamente justificado, se recomienda una observación adecuada del paciente. También se debe considerar la posibilidad de tales interacciones si se van a usar otros agonistas de 5HT<sub>1</sub> en combinación con ISRS (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Neurológico, Toxicidad por serotonina/Síndrome neuroléptico maligno).

*Triptófano:* El triptófano se puede metabolizar a serotonina. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, el uso de PAXIL CR junto con triptófano puede provocar reacciones adversas que consisten principalmente en dolor de cabeza, náuseas, sudoración y mareos, así como síndrome serotoninérgico. En consecuencia, no se recomienda el uso concomitante de PAXIL CR con triptófano (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Neurológico, Toxicidad por serotonina/Síndrome neuroléptico maligno).

*Tamoxifeno:* El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, endoxifeno, que es producido por CYP2D6 y contribuye significativamente a la eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de CYP2D6 por paroxetina conduce a concentraciones plasmáticas reducidas de endoxifeno (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Potencial de eficacia reducida de Tamoxifeno con el uso concomitante de ISRS, incluido PAXIL CR).

*Fármacos metabolizados por el citocromo P450 (CYP2D6):* En dos estudios, la administración diaria de paroxetina (20 mg una vez por día) en condiciones de equilibrio aumentó las medias de los siguientes parámetros farmacocinéticos para una dosis única (100 mg) de desipramina en metabolizadores extensos: C<sub>máx</sub> (2 veces), ABC (6 veces) y T<sub>1/2</sub> (3-5 veces). El tratamiento concomitante en estado de equilibrio con paroxetina no produjo una mayor alteración de la eliminación de desipramina en metabolizadores lentos. La información disponible es insuficiente para brindar recomendaciones sobre los ajustes necesarios de las dosis de antidepresivos tricíclicos o PAXIL CR si estos fármacos deben utilizarse en combinación. En estos casos podría ser necesario controlar las concentraciones plasmáticas del antidepresivo tricíclico.

El uso concomitante de PAXIL CR con otros fármacos metabolizados por el CYP2D6 no se ha estudiado formalmente, pero podrían requerirse dosis más bajas que las indicadas habitualmente para PAXIL CR o para el otro fármaco. Los fármacos metabolizados por CYP2D6 incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, nortriptilina, amitriptilina, imipramina y desipramina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, fluoxetina), neurolépticos fenotiazínicos (por ejemplo, perfenazina), risperidona, atomoxetina, antiarrítmicos tipo IC (por ejemplo, propafenona y flecainida) y metoprolol.

*Fármacos metabolizados por el citocromo P450 (CYP3A4):* Un estudio de interacción *in vivo* en el que tuvo lugar la coadministración en condiciones en estado estable de paroxetina y terfenadina, un sustrato de CYP3A4, no reveló efectos de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Adicionalmente, estudios *in vitro* han mostrado que ketoconazol, un potente inhibidor de la actividad de CYP3A4, es al menos 100 veces más potente que paroxetina como inhibidor del metabolismo de varios sustratos para esta enzima, incluyendo terfenadina, astemizol, cisaprida, triazolam, y ciclosporina. Basado en la suposición que la relación entre K<sub>i</sub> de paroxetina *in vitro* y su falta de efecto sobre el clearance de terfenadina *in vivo* predice su efecto sobre otros sustratos de CYP3A4, no se espera que la medida de inhibición de paroxetina sobre la actividad de CYP3A4 sea clínicamente significativa.

*Bloqueantes neuromusculares:* Estudios *in vitro*, así como un pequeño número de informes clínicos, sugieren que algunos antidepresivos, incluida la paroxetina, pueden disminuir la actividad de colinesterasa plasmática, con prolongación de la acción bloqueante neuromuscular de la succinilcolina.

*Inhibición/inducción de enzimas microsómicas:* El metabolismo y la farmacocinética de PAXIL CR podrían estar afectados por la inducción o inhibición de enzimas que metabolizan fármacos.

*Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas:* Dado que la paroxetina se une altamente a proteínas plasmáticas, la administración de PAXIL CR a pacientes que toman otra droga que presenta una alta unión a proteínas puede causar un incremento en las concentraciones libres de la otra droga, resultando potencialmente en eventos adversos. A la inversa, efectos adversos pueden resultar del desplazamiento de paroxetina por otras drogas altamente unidas.

*Fármacos anticolinérgicos:* Se informó que la paroxetina de liberación inmediata aumenta significativamente la biodisponibilidad sistémica de prociclidina. Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio de prociclidina (5 mg diarios) aumentaron alrededor de 40% cuando se administraron en forma concomitante 30 mg de paroxetina hasta el estado de equilibrio. Si se observan efectos anticolinérgicos se debe disminuir la dosis de

prociclidina.

**Antirretrovirales:** La administración concomitante de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de paroxetina (alrededor de 60% en un estudio). Cualquier ajuste de la dosis debe ser guiado por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

**Fenobarbital:** La administración diaria crónica de fenobarbital (100 mg cuatro veces por día por 14 días) disminuyó la disponibilidad sistémica de una dosis única de 30 mg de paroxetina en algunos sujetos. El ABC y el  $T_{1/2}$  de paroxetina de liberación inmediata disminuyeron por un promedio de 25 y 38%, respectivamente, en comparación con paroxetina de liberación inmediata administrada sola. No se estudió el efecto de PAXIL CR o paroxetina de liberación inmediata sobre la farmacocinética de fenobarbital. No se considera necesario realizar un ajuste inicial de la dosis de PAXIL CR o paroxetina de liberación inmediata cuando se administra en forma concomitante con fenobarbital; todo ajuste ulterior debe ser guiado por el efecto clínico.

**Anticonvulsivantes:** En un número limitado de pacientes con epilepsia en tratamiento prolongado con anticonvulsivantes (carbamazepina 600-900 mg/día, n=6; fenitoína 250-400 mg/día, n=6; valproato sódico 300-2.500 mg/día, n=8) la administración concomitante de paroxetina de liberación inmediata (30 mg/día por 10 días) no tuvo efectos significativos sobre las concentraciones plasmáticas de estos anticonvulsivantes. En voluntarios sanos, la administración concomitante de paroxetina con fenitoína se asoció con niveles plasmáticos disminuidos de paroxetina y mayor incidencia de experiencias adversas. Sin embargo, no se considera necesario realizar un ajuste inicial de la dosis de PAXIL CR cuando el fármaco se administra en forma concomitante con inductores conocidos de enzimas que metabolizan fármacos (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, valproato sódico) y cualquier ajuste ulterior deberá ser guiado por el efecto clínico. La administración concomitante de PAXIL CR con agentes anticonvulsivantes puede asociarse con una mayor incidencia de experiencias adversas.

**Fármacos que actúan en el SNC:** La experiencia en un número limitado de sujetos sanos demostró que paroxetina de liberación inmediata no aumenta la sedación y la somnolencia asociadas con haloperidol, amilbarbital u oxazepam cuando se administran en combinación. Debido a que no se han estudiado los efectos de la administración concomitante de PAXIL CR o paroxetina de liberación inmediata con neurolépticos, PAXIL CR administrado en forma concomitante con estos fármacos debe utilizarse con precaución.

**Diazepam:** Un estudio de dosis múltiple sobre la interacción entre paroxetina de liberación inmediata y diazepam no demostró alteración de la farmacocinética de paroxetina de liberación inmediata que pudiese justificar cambios en la dosis de PAXIL CR en pacientes que reciben ambos fármacos. No se evaluaron los efectos de PAXIL CR o paroxetina de liberación inmediata sobre la farmacocinética de diazepam.

**Fármacos cardiovasculares:** El tratamiento con múltiples dosis de paroxetina de liberación inmediata a 30 mg/día tiene escaso o ningún efecto sobre la farmacocinética de digoxina en estado estacionario (0,25 mg una vez por día) o propranolol (80 mg dos veces por día).

**Teofilina:** Se han reportado niveles de teofilina elevados asociados con el tratamiento de paroxetina. Si bien no se ha estudiado formalmente esta interacción, se recomienda monitorear los niveles de teofilina cuando estos fármacos se administran en forma concomitante.

**Cimetidina:** Los niveles de paroxetina en estado estacionario (30 mg diarios) eran elevados en alrededor del 50% cuando se administró cimetidina (300 mg tres veces por día), un conocido inhibidor de enzimas que metabolizan fármacos, en forma concomitante hasta el estado estacionario. Se debe considerar la utilización de dosis de PAXIL CR en el extremo inferior del rango cuando se administra en forma concomitante con inhibidores conocidos de enzimas que metabolizan fármacos.

#### Interacciones con alimentos

En estado de equilibrio, la biodisponibilidad de 25 mg de PAXIL CR no es afectada por los alimentos.

#### Interacciones con productos a base de hierbas

**Hierba de San Juan:** Al igual que con otros ISRSs, pueden producirse interacciones farmacodinámicas entre paroxetina y la planta medicinal hierba de San Juan y podría resultar en un aumento de reacciones adversas.

#### Interacciones con pruebas de laboratorio

No se establecieron interacciones con pruebas de laboratorio.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:**

Se realizaron estudios de toxicidad general en monos rhesus y ratas, ambas especies en las cuales la vía metabólica para paroxetina es la misma que en el ser humano.

#### Toxicidad aguda

En relación con la dosis clínica, la DL<sub>50</sub> de la paroxetina es muy elevada, tanto en ratones como en ratas (aproximadamente 350 mg/kg).

#### Toxicidad a largo plazo

Los niveles sin efectos tóxicos en monos rhesus y ratas fueron 4-10 veces y 6-15 veces el rango recomendado de dosis clínicas, respectivamente. En dosis más elevadas (40 mg/kg por 3 meses y 25 mg/kg por 12 meses), se observó lipodosis en diversos tejidos de las ratas (pulmones, ganglios linfáticos mesentéricos, epidídimos, tejidos retinianos – los últimos mediante microscopía electrónica solamente). Debido a que la paroxetina es una amina lipofílica con fracciones hidrofóbicas e hidrofílicas, podría acumularse en los lisosomas, conduciendo a alteración del catabolismo lipídico y, por lo tanto, a la acumulación de lípidos en los lisosomas. Cabe señalar que el grado leve de lipodosis observado en ratas se limitó a dosis y niveles plasmáticos mucho más elevados que los observados en el ser humano. En un estudio clínico que investigó los cuerpos de inclusión laminares en leucocitos de sangre periférica durante el tratamiento prolongado, no se pudieron detectar diferencias entre el placebo y la paroxetina.

#### Carcinogenicidad

No se detectó un potencial carcinogénico en estudios de vida útil en ratas (niveles de dosis de 1; 5 y 20 mg/kg/día) y ratones (niveles de dosis de 1; 5 y 25 mg/kg/día). Se produjo un aumento no relacionado con la dosis en las células tumorales malignas hepáticas en ratones macho a 1 y 5 mg/kg/día, que fue estadísticamente significativo a 5 mg/kg/día. No se produjo aumento a 25 mg/kg/día o en hembras de ratones y la incidencia se encontraba dentro del rango de los controles históricos.

#### Estudios de reproducción y alteración de la fertilidad

Se sabe que la 5-hidroxitriptamina y los compuestos que regulan esta amina afectan la función reproductiva en animales y en niveles de dosis elevados producen toxicidad acentuada manifiesta. Se demostró que la paroxetina en dosis de 15 y 50 mg/kg (sal clorhidrato) altera la función reproductiva en ratas.

En ratas macho, la administración crónica de una dosis de 50 mg/kg se ha asociado con reacciones granulomatosas en los epidídimos, acompañadas por atrofia y degeneración de los túbulos seminíferos. No se produjeron efectos biológicamente significativos sobre la fertilidad de ratas hembra, pero el recuento de cuerpos lúteos estaba ligeramente disminuido y la pérdida previa a la implantación estaba ligeramente aumentada a 50 mg/kg, en asociación con toxicidad materna acentuada.

Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos en dosis de hasta 42 y 5 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (60 mg) sobre una base de mg/kg. Estas dosis son 8,3 (rata) y 1,7 (conejo) mayores que la dosis máxima recomendada en el ser humano sobre una base de mg/m<sup>2</sup>. Estos estudios no revelaron evidencias de efectos teratogénicos ni de toxicidad selectiva para el embrión.

#### Toxicología especial

##### *Inmunotoxicidad*

Estudios específicos demostraron que es improbable que la paroxetina posea un potencial de inmunotoxicidad. Se obtuvieron muestras de suero de pacientes deprimidos que habían recibido 30 mg de paroxetina diariamente por seis a doce meses, de grupos de ratas de un estudio de toxicidad de dosis repetidas en el cual se administraron dosis diarias de 1; 5 y 25 mg/kg de paroxetina por 52 semanas, de cobayos expuestos a paroxetina por vía epicutánea (tópica con parche oclusivo) y de conejos blancos de Nueva Zelanda (NZW) con inyecciones parenterales (IM y SC) de paroxetina en adyuvante de Freund. Además, como control positivo, se obtuvieron muestras de suero de conejos NZW que habían sido inmunizados mediante inyecciones IM y SC de emulsiones de adyuvante de Freund con paroxetina conjugada químicamente a gamma globulina bovina (GGB).

Los niveles de anticuerpos séricos fueron evaluados mediante enzoinmunoensayos o radioinmunoensayos (ELISA o RIE). No se detectó actividad de anticuerpos anti-paroxetina en muestras de suero de pacientes, de ratas en el estudio de toxicidad, de cobayos expuestos por vía epicutánea a paroxetina o de conejos inyectados por vía parenteral con paroxetina. Se detectaron anticuerpos séricos anti-paroxetina en conejos inmunizados con emulsiones de adyuvante de Freund que contenían paroxetina acoplada con GGB, verificando que el sistema RIE utilizado fue capaz de detectar anticuerpos dirigidos contra la paroxetina.

La paroxetina tampoco indujo reacciones de sensibilidad por contacto en cobayos después de la exposición epicutánea.

## REACCIONES ADVERSAS:

### *Descripción general de las reacciones adversas*

#### Reacciones adversas comúnmente observadas

##### *Trastorno de depresión mayor:*

Las reacciones adversas observadas más comúnmente asociados con el uso de PAXIL CR en una agrupación de dos estudios (incidencia del 5,0% o mayor e incidencia para PAXIL CR de al menos el doble que placebo, derivado de la **Tabla 3**) fueron: eyaculación anormal, visión anormal, constipación, disminución de la libido, diarrea, mareos, trastornos genitales femeninos, náuseas, somnolencia, sudoración, trauma, temblor, y bostezos.

Usando el mismo criterio, los eventos adversos asociados con el uso de PAXIL CR en un estudio de pacientes mayores con trastorno de depresión mayor fueron: eyaculación anormal, constipación, apetito disminuido, boca seca, impotencia, infección, disminución de la libido, sudoración, y temblor.

##### *Trastorno de angustia (Trastorno de pánico, con o sin agorafobia):*

En una agrupación de estudios de trastorno de angustia (trastorno de pánico), las reacciones adversas que cumplieron con este criterio fueron: eyaculación anormal, somnolencia, impotencia, disminución de la libido, temblor, sudoración y trastornos genitales femeninos (generalmente anorgasmia o dificultad para llegar al orgasmo).

##### *Trastorno de ansiedad social:*

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia asociadas con el uso de PAXIL CR (incidencia de 5,0% o más e incidencia para PAXIL CR al menos dos veces mayor que para placebo, derivada de la **Tabla 6**) en el estudio de fobia social (trastorno de ansiedad social) fueron: náuseas, astenia, eyaculación anormal, sudoración, somnolencia, impotencia, insomnio y disminución de la libido.

##### *Trastorno disfórico premenstrual:*

Las reacciones adversas más comúnmente observadas con el uso de PAXIL CR ya sea durante el tratamiento continuo o el tratamiento en la fase lútea (incidencia del 5% o mayores e incidencia para PAXIL CR al menos el doble que para placebo, derivado de la **Tabla 7**) fueron: náuseas, astenia, disminución de la libido, somnolencia, insomnio, trastornos genitales femeninos, sudoración, mareos, diarrea, y constipación.

En el estudio de TDPM con tratamiento durante la fase lútea, el cual empleó dosis de 12,5 mg/día o 25 mg/día de PAXIL CR limitado a las 2 semanas previas al inicio de la menstruación durante 3 ciclos menstruales consecutivos, las reacciones adversas fueron evaluadas durante los primeros 14 días de cada fase sin droga. Cuando se combinaron las tres fases sin droga, las siguientes reacciones adversas fueron reportadas a una incidencia de 2% o mayor para PAXIL CR y fueron al menos el doble de la tasa reportada para placebo: infección (5,3% versus 2,5%), depresión (2,8% versus 0,8%), insomnio (2,4% versus 0,8%), sinusitis (2,4% versus 0%), y astenia (2,0% versus 0,8%).

#### Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento

La información incluida bajo "Reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento", subsección de REACCIONES ADVERSAS, está basada en datos de 7 estudios clínicos controlados por placebo, a corto plazo. Tres de estos estudios fueron llevados a cabo en pacientes con trastorno de depresión mayor, tres estudios fueron hechos en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico), un estudio fue llevado a cabo en pacientes con trastorno de ansiedad social. Se agrupan dos de estos estudios en trastorno de depresión mayor, en los cuales se reclutaron pacientes de entre 18 y 65 años de edad. La información del tercer estudio de trastorno de depresión mayor, el cual estaba enfocado en pacientes de edad avanzada (60 a 88 años de edad), se presenta de manera separada, así como la información de los estudios de trastorno de angustia (trastorno de pánico) y la información del estudio de trastorno de ansiedad social. La información sobre reacciones adversas adicionales asociadas con PAXIL CR y la formulación de liberación inmediata de paroxetina es incluida en una sección separada (Ver *Reacciones adversas menos frecuentes en ensayos clínicos*).

##### *Trastorno de depresión mayor:*

El 10% (21/212) de los pacientes tratados con PAXIL CR discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa en una agrupación de dos estudios en pacientes con trastorno de depresión mayor. Los eventos más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) asociados con la discontinuación y considerados relacionados con la droga (es decir, aquellos eventos asociados con deserción a una tasa aproximadamente el doble o mayor para PAXIL CR comparado con placebo) incluyeron los siguientes:



Reacción Adversa	PAXILCR (n=212)	Placebo (n=211)
Náuseas	3,7%	0,5%
Astenia	1,9%	0,5%
Mareos	1,4%	0,0%
Somnolencia	1,4%	0,0%

En un estudio controlado por placebo de pacientes de edad avanzada con trastorno de depresión mayor, el 13% (13/104) de los pacientes tratados con PAXIL CR discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa. Los eventos de acuerdo al criterio antes mencionado incluyeron los siguientes:

Reacción Adversa	PAXIL CR (n=104)	Placebo (n=109)
Náuseas	2,9%	0,0%
Cefalea	1,9%	0,9%
Depresión	1,9%	0,0%
Test de función hepática (LFT) anormal	1,9%	0,0%

*Trastorno de angustia (Trastorno de pánico, con o sin agorafobia):*

El 11% (50/444) de los pacientes tratados con PAXIL CR en estudios de trastorno de angustia (trastorno de pánico) discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa. Los eventos de acuerdo al criterio antes mencionado incluyeron los siguientes:

Reacción Adversa	PAXIL CR (n=444)	Placebo (n=445)
Náuseas	2,9%	0,4%
Insomnio	1,8%	0,0%
Cefalea	1,4%	0,2%
Astenia	1,1%	0,0%

*Trastorno de ansiedad social:*

El 3% (5/186) de los pacientes tratados con PAXIL CR en el trastorno de ansiedad social discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa. Los eventos de acuerdo al criterio antes mencionado incluyeron los siguientes:

Reacción Adversa	PAXIL CR (n=186)	Placebo (n=184)
Náuseas	2,2%	0,5%
Cefalea	1,6%	0,5%
Diarrea	1,1%	0,5%

*Trastorno disfórico premenstrual:*

El 13% (88/681) de los pacientes tratados con PAXIL CR en estudios de TDPM de dosis continua discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa. El 9% (34/366) de las pacientes tratadas con PAXIL CR en estudios de TDPM con dosificación en la fase lútea discontinuaron el tratamiento debido a una

reacción adversa.

Los eventos más frecuentes (>1%) asociados con la discontinuación y calificados como relacionados con el fármaco (es decir, eventos asociados con abandonos con una frecuencia dos veces mayor o más con PAXIL CR que con placebo) incluyeron los siguientes:

Reacción Adversa	Tratamiento continuo			Tratamiento intermitente		
	PAXIL CR 25 mg (n=348)	PAXIL CR 12,5 mg (n=333)	Placebo (n=349)	PAXIL CR 25 mg (n=116)	PAXIL CR 12,5 mg (n=130)	Placebo (n=120)
TOTAL	15%	9,9%	6,3%	5,2%	5,4%	0,0%
Náuseas*	6,0%	2,4%	0,9%	3,4%	2,3%	0,0%
Astenia	4,9%	3,0%	1,4%	0,9%	1,5%	0,0%
Somnolencia*	4,3%	1,8%	0,3%	-	-	-
Insomnio	2,3%	1,5%	0,0%	1,7%	3,1%	0,0%
Deterioro de la concentración*	2,0%	0,6%	0,3%	-	-	-
Boca seca*	2,0%	0,6%	0,3%	-	-	-
Mareos*	1,7%	0,6%	0,6%	2,6%	0,8%	0,0%
Apetito disminuido*	1,4%	0,6%	0,0%	-	-	-
Sudoración*	1,4%	0,0%	0,3%	-	-	-
Temblor*	1,4%	0,3%	0,0%	1,7%	0,8%	0,0%
Bostezos*	1,1%	0,0%	0,0%	-	-	-
Diarrea	0,9%	1,2%	0,0%	-	-	-

\*Los eventos considerados ser dosis dependiente son definidos como eventos que tienen una tasa de incidencia con 25 mg de PAXIL CR que fue al menos el doble que con 12,5 mg de PAXIL CR (así como también el grupo placebo).

Reacciones adversas posteriores a la discontinuación del tratamiento (o de la disminución de la dosis)

#### Estudios clínicos

Las reacciones adversas producidas durante la discontinuación del tratamiento con PAXIL CR no fueron evaluadas sistemáticamente en la mayoría de los estudios clínicos. Sin embargo, en un estudio clínico controlado con placebo en el trastorno de ansiedad social que incluyó a 370 pacientes (186 con PAXIL CR y 184 con placebo), con dosis diarias de PAXIL CR de hasta 37,5 mg/día, se evaluaron las reacciones adversas informadas espontáneamente durante la discontinuación del tratamiento con PAXIL CR. Los pacientes que recibían 37,5 mg/día realizaron una disminución progresiva de la dosis de 12,5 mg/día hasta una dosis de 25 mg/día por 1 semana antes de suspender el tratamiento. En los pacientes que recibieron 25 mg/día o 12,5 mg/día se suspendió el tratamiento sin disminuir progresivamente la dosis. Con este régimen, se informaron las siguientes reacciones adversas con una incidencia del 2% o más para PAXIL CR y al menos dos veces mayor que la observada con placebo: mareos (13,9 versus 2,2%), insomnio (4,4 versus 2,2%), parestesia (4,4 versus 0%), vértigo (3,3 versus 0%) y otros síntomas descritos por el investigador como asociados con la disminución gradual o la discontinuación de PAXIL CR, incluyendo sensaciones de choque eléctrico (5,6 versus 0,6%). Estos eventos se informaron como serios en 1,7% (3/180) de los pacientes que discontinuaron el tratamiento con PAXIL CR.

Las siguientes reacciones adversas se informaron con una incidencia del 2% o más para paroxetina de liberación inmediata y fueron al menos dos veces más frecuentes que los informados para placebo: sueños anormales (2,3 vs. 0,5%), parestesias (2,0 vs. 0,4%) y mareos (7,1 vs. 1,5%). La mayoría de estos eventos fueron leves a moderados, autolimitados y no requirieron intervención médica. Estas reacciones adversas se observaron en estudios clínicos en GAD y PTSD que utilizaron un régimen de disminución gradual de la dosis

para la discontinuación del tratamiento. Este régimen incluyó un descenso gradual de la dosis diaria de 10 mg/día a intervalos semanales. Cuando alcanzaban una dosis diaria de 20 mg/día, los pacientes continuaron con esta dosis por 1 semana antes de suspender el tratamiento.

#### *Poscomercialización*

Se realizaron informes espontáneos de reacciones adversas después de la discontinuación de paroxetina de liberación inmediata y PAXIL CR (particularmente cuando la discontinuación fue abrupta), incluyendo los siguientes, aunque sin limitarse a ellos: mareos, alteraciones sensitivas (incluyendo parestesias, sensaciones de choque eléctrico y tinnitus), agitación/inquietud, ansiedad, náuseas, temblor, confusión, diarrea, vómitos, sudoración, cefalea y alteraciones del sueño (sueños anormales). En general, estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser severos en intensidad. Por lo general, se producen en los primeros días de la discontinuación del tratamiento, pero muy raramente se informaron tales síntomas en pacientes que omitieron una dosis inadvertidamente. Por lo general, estos síntomas son autolimitados y suelen resolverse en 2 semanas, aunque en algunos individuos fueron prolongados (2-3 meses o más). Se informaron síntomas asociados con la discontinuación para otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Se debe monitorear a los pacientes para detectar estos u otros síntomas al discontinuar el tratamiento. Si se producen síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o tras la discontinuación del tratamiento, la titulación de la dosis debe manejarse sobre la base de la respuesta clínica del paciente (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### Reacciones adversas en estudios clínicos

Los estudios clínicos se realizan en condiciones muy específicas. Las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos podrían por lo tanto no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los estudios clínicos de otros fármacos. La información sobre reacciones adversas de estudios clínicos es útil para identificar y para obtener tasas aproximadas de reacciones adversas al medicamento en uso real.

#### *Incidencia en estudios clínicos controlados:*

La **Tabla 3** enumera las reacciones adversas que ocurrieron a una incidencia del 1% o más entre los pacientes tratados con PAXIL CR, entre 18 y 65 años de edad, quienes participaron en dos estudios controlados por placebo a corto plazo (12 semanas) en trastorno de depresión mayor en el cual los pacientes fueron tratados en un rango de 25 mg a 62,5 mg/día. La **Tabla 4** enumera las reacciones adversas reportadas a una incidencia del 5% o mayor entre los pacientes de edad avanzada (entre 60 y 88 años de edad) tratados con PAXIL CR quienes participaron en un estudio controlado por placebo a corto plazo (12 semanas) en trastorno de depresión mayor en el cual los pacientes fueron tratados en un rango de 12,5 mg a 50 mg/día. La **Tabla 5** enumera las reacciones adversas reportadas a una incidencia del 1% o mayor entre los pacientes (19 a 72 años de edad) tratados con PAXIL CR quienes participaron en un estudio controlado por placebo a corto plazo (10 semanas) en trastorno de angustia (trastorno de pánico) en el cual los pacientes fueron tratados en un rango de 12,5 mg a 75 mg/día. La **Tabla 6** enumera las reacciones adversas reportadas a una incidencia del 1% o mayor entre los pacientes adultos tratados con PAXIL CR quienes participaron en un estudio controlado por placebo, a corto plazo (12 semanas), doble ciego, en trastorno de ansiedad social en el cual los pacientes fueron tratados en un rango de 12,5 mg a 37,5 mg/día. La **Tabla 7** enumera las reacciones adversas que ocurrieron a una incidencia del 1% o mayor entre los pacientes tratados con PAXIL CR quienes participaron en tres estudios controlados por placebo, de 12 semanas de duración, en TDPM en el cual los pacientes fueron tratados a 12,5 mg/día o 25 mg/día y en un estudio controlado por placebo de 12 semanas en el cual los pacientes fueron tratados por dos semanas antes del inicio de la menstruación (dosificación de fase lútea) a 12,5 mg/día o 25 mg/día. Las reacciones adversas reportadas fueron clasificados usando el diccionario de terminología estándar basado en COSTART.

El médico debe saber que estas cifras no pueden ser usadas para predecir la incidencia de reacciones adversas durante la práctica médica habitual, donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que prevalecieron en los estudios clínicos. En forma similar, las frecuencias citadas no pueden ser comparadas con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas incluyendo diferentes tratamientos, usos e investigadores. No obstante, las cifras citadas brindan cierta base al profesional de la salud que prescribe para calcular la contribución relativa a la tasa de incidencia de reacciones adversas en la población estudiada de factores relacionados y no relacionados con el fármaco.

**Tabla 3. Reacciones adversas emergentes del tratamiento con una ocurrencia  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con PAXIL CR en una agrupación de 2 estudios en Trastorno de Depresión Mayor <sup>a, b</sup>**

Sistema corporal/Reacción adversa	% Eventos reportados	
	PAXIL CR (n=212)	Placebo (n=211)
<b>Cuerpo como un todo</b>		
Cefalea	27%	20%
Astenia	14%	9%
Infección <sup>c</sup>	8%	5%
Dolor abdominal	7%	4%
Dolor de espalda	5%	3%
Trauma <sup>d</sup>	5%	1%
Dolor <sup>e</sup>	3%	1%
Reacción alérgica <sup>f</sup>	2%	1%
<b>Sistema Cardiovascular</b>		
Taquicardia	1%	0%
Vasodilatación <sup>g</sup>	2%	0%
<b>Sistema Digestivo</b>		
Náuseas	22%	10%
Diarrea	18%	7%
Boca seca	15%	8%
Constipación	10%	4%
Flatulencia	6%	4%
Apetito disminuido	4%	2%
Vómitos	2%	1%
<b>Sistema Nervioso</b>		
Somnolencia	22%	8%
Insomnio	17%	9%
Mareos	14%	4%
Libido disminuida	7%	3%
Temblor	7%	1%
Hipertonía	3%	1%
Parestesia	3%	1%
Agitación	2%	1%
Confusión	1%	0%
<b>Sistema Respiratorio</b>		
Bostezos	5%	0%
Rinitis	4%	1%
Incremento de la tos	2%	1%
Bronquitis	1%	0%
<b>Piel y Apéndices</b>		

Sistema corporal/Reacción adversa	% Eventos reportados	
	PAXIL CR (n=212)	Placebo (n=211)
Sudoración	6%	2%
Fotosensibilidad	2%	0%
<b>Sentidos Especiales</b>		
Visión anormal <sup>h</sup>	5%	1%
Alteración del gusto	2%	0%
<b>Sistema Urogenital</b>		
Eyacuación anormal <sup>i, j</sup>	26%	1%
Trastornos genitales en mujeres <sup>i, k</sup>	10%	<1%
Impotencia <sup>i</sup>	5%	3%
Infección del tracto urinario	3%	1%
Trastorno menstrual <sup>i</sup>	2%	<1%
Vaginitis <sup>i</sup>	2%	0%

a. No incluye las reacciones adversas para las cuales la incidencia de reporte para PAXIL CR fue menor o igual a la incidencia de placebo. Estos eventos son: sueños anormales, ansiedad, artralgia, despersonalización, dismenorrea, dispepsia, hiperquinesia, apetito aumentado, mialgia, nerviosismo, faringitis, purpura, erupción, trastorno respiratorio, sinusitis, frecuencia urinaria, y ganancia de peso.

b. <1% significa mayor a cero y menor al 1%.

c. Mayormente gripe.

d. Una amplia variedad de lesiones sin un patrón obvio.

e. Dolor en una variedad de locaciones sin un patrón obvio.

f. Más frecuentemente síntomas de alergia estacional.

g. Usualmente enrojecimiento.

h. Mayormente visión borrosa.

i. Basado en el número de hombres o mujeres.

j. Mayormente anorgasmia o eyacuación retrasada.

k. Mayormente anorgasmia u orgasmo retrasado.

**Tabla 4. Reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurren en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con PAXIL CR en un estudio de pacientes de edad avanzada con Trastorno de Depresión Mayor <sup>a, b</sup>**

Sistema corporal/Reacción adversa	% Eventos reportados	
	PAXIL CR (n=104)	Placebo (n=109)
<b>Cuerpo como un todo</b>		
Cefalea	17%	13%
Astenia	15%	14%
Trauma	8%	5%
Infección	6%	2%
<b>Sistema Digestivo</b>		
Boca seca	18%	7%
Diarrea	15%	9%
Constipación	13%	5%
Dispepsia	13%	10%

Sistema corporal/Reacción adversa	% Eventos reportados	
	PAXIL CR (n=104)	Placebo (n=109)
Apetito disminuido	12%	5%
Flatulencia	8%	7%
<b>Sistema Nervioso</b>		
Somnolencia	21%	12%
Insomnio	10%	8%
Mareos	9%	5%
Libido disminuida	8%	<1%
Temblor	7%	0%
<b>Piel y Apéndices</b>		
Sudoración	10%	<1%
<b>Sistema Urogenital</b>		
Eyacuación anormal <sup>c, d</sup>	17%	3%
Impotencia <sup>c</sup>	9%	3%

a. No se incluyen las reacciones adversas para las cuales la incidencia de reporte para PAXIL CR fue menor o igual a la incidencia para placebo. Estos eventos son náuseas y trastornos respiratorios.

b. <1% significa mayor que cero y menor que 1%.

c. Basado en el número de hombres.

d. Mayormente anorgasmia o eyacuación retrasada.

**Tabla 5. Reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurren en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con PAXIL CR en una agrupación de 3 estudios de Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) <sup>a,b</sup>**

Sistema corporal/Reacción adversa	% Eventos reportados	
	PAXIL CR (n=444)	Placebo (n=445)
<b>Cuerpo como un todo</b>		
Astenia	15%	10%
Dolor abdominal	6%	4%
Trauma <sup>c</sup>	5%	4%
<b>Sistema cardiovascular</b>		
Vasodilatación <sup>d</sup>	3%	2%
<b>Sistema Digestivo</b>		
Náuseas	23%	17%
Boca seca	13%	9%
Diarrea	12%	9%
Constipación	9%	6%
Apetito disminuido	8%	6%
<b>Trastornos Metabólicos/Nutricionales</b>		
Pérdida de peso	1%	0%

	% Eventos reportados	
	PAXIL CR (n=444)	Placebo (n=445)
<b>Sistema corporal/Reacción adversa</b>		
<b>Sistema Musculoesquelético</b>		
Mialgia	5%	3%
<b>Sistema Nervioso</b>		
Insomnio	20%	11%
Somnolencia	20%	9%
Libido disminuida	9%	4%
Nerviosismo	8%	7%
Temblor	8%	2%
Ansiedad	5%	4%
Agitación	3%	2%
Hipertonía <sup>e</sup>	2%	<1%
Mioclónías	2%	<1%
<b>Sistema Respiratorio</b>		
Sinusitis	8%	5%
Bostezos	3%	0%
<b>Piel y Apéndices</b>		
Sudoración	7%	2%
<b>Sentidos Especiales</b>		
Visión anormal <sup>f</sup>	3%	<1%
<b>Sistema Urogenital</b>		
Eyacuación anormal <sup>g,h</sup>	27%	3%
Impotencia <sup>g</sup>	10%	1%
Trastornos genitales en mujeres <sup>i,j</sup>	7%	1%
Frecuencia urinaria	2%	<1%
Discapacidad para orinar	2%	<1%
Vaginitis <sup>i</sup>	1%	<1%

a. No se incluyeron las reacciones adversas para las cuales la tasa de reporte para PAXIL CR fue menor o igual a la tasa de placebo. Estos eventos son: sueños anormales, reacciones alérgicas, dolor de espalda, bronquitis, dolor de pecho, dificultad para concentrarse, confusión, aumento de la tos, depresión, mareos, dismenorrea, dispepsia, fiebre, flatulencia, cefalea, apetito incrementado, infección, trastorno menstrual, migraña, dolor, parestesia, faringitis, trastorno respiratorio, rinitis, taquicardia, alteración del gusto, pensamiento anormal, infección del tracto urinario, y vómitos.

b. <1% significa mayor que cero y menor que 1%.

c. Diversas lesiones físicas.

d. Mayormente enrojecimiento.

e. Mayormente tensión o rigidez muscular.

f. Mayormente visión borrosa.

g. Basado en el número de pacientes masculinos.

h. Mayormente anorgasmia o eyacuación retrasada.

i. Basado en el número de pacientes femeninos.

j. Mayormente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo.

**Tabla 6. Reacciones adversas emergentes del tratamiento con una ocurrencia  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con PAXIL CR en un estudio del Trastorno de Ansiedad Social <sup>a, b</sup>**

Sistema corporal/Reacción adversa	% Eventos reportados	
	PAXIL CR (n=186)	Placebo (n=184)
<b>Cuerpo como un todo</b>		
Cefalea	23%	17%
Astenia	18%	7%
Dolor abdominal	5%	4%
Dolor de espalda	4%	1%
Trauma <sup>c</sup>	3%	<1%
Reacción alérgica <sup>d</sup>	2%	<1%
Dolor de pecho	1%	<1%
<b>Sistema Cardiovascular</b>		
Hipertensión	2%	0%
Migraña	2%	1%
Taquicardia	2%	1%
<b>Sistema Digestivo</b>		
Náuseas	22%	6%
Diarrea	9%	8%
Constipación	5%	2%
Boca seca	3%	2%
Dispepsia	2%	<1%
Apetito disminuido	1%	<1%
Alteraciones dentales	1%	0%
<b>Trastornos Metabólicos/Nutricionales</b>		
Ganancia de peso	3%	1%
Pérdida de peso	1%	0%
<b>Sistema Nervioso</b>		
Insomnio	9%	4%
Somnolencia	9%	4%
Libido disminuida	8%	1%
Mareos	7%	4%
Temblor	4%	2%
Ansiedad	2%	1%
Dificultad para concentrarse	2%	0%
Depresión	2%	1%
Mioclonías	1%	<1%
Parestesia	1%	<1%



Sistema corporal/Reacción adversa	% Eventos reportados	
	PAXIL CR (n=186)	Placebo (n=184)
<b>Sistema Respiratorio</b>		
Bostezos	2%	0%
<b>Piel y Apéndices</b>		
Sudoración	14%	3%
Eccemas	1%	0%
<b>Sentidos Especiales</b>		
Visión anormal <sup>e</sup>	2%	0%
Acomodación anormal	2%	0%
<b>Sistema Urogenital</b>		
Eyacuación anormal <sup>f, g</sup>	15%	1%
Impotencia <sup>f</sup>	9%	0%
Trastornos genitales en mujeres <sup>h, i</sup>	3%	0%

a. No se incluyeron las reacciones adversas para las cuales la tasa de reporte para PAXIL CR fue menor o igual a la tasa de placebo. Estos eventos son: dismenorrea, flatulencia, gastroenteritis, hipertensión, infección, dolor, faringitis, erupción, trastorno respiratorio, rinitis, y vómitos.

b. <1% significa mayor a cero y menor a 1%.

c. Diversas lesiones físicas.

d. Más frecuentemente síntomas de alergia estacional.

e. Mayormente visión borrosa.

f. Basado en el número de pacientes masculinos.

g. Mayormente anorgasmia o eyacuación retrasada.

h. Basado en el número de pacientes femeninos.

i. Mayormente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo.

**Tabla 7. Reacciones adversas emergentes del tratamiento con una ocurrencia  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con PAXIL CR en una agrupación de tres estudios del Trastorno Disfórico Premenstrual <sup>a, b</sup> o en un estudio de Trastorno Disfórico Premenstrual con dosificación en fase lútea**

Sistema corporal/Reacción adversa	% Eventos reportados			
	Dosificación continua		Dosificación en fase lútea	
	PAXIL CR (n=681)	Placebo (n=349)	PAXIL CR (n=246)	Placebo (n=120)
<b>Cuerpo como un todo</b>				
Astenia	17%	6%	15%	4%
Cefalea	15%	12%	-	-
Infección	6%	4%	-	-
Dolor abdominal	-	-	3%	0%
<b>Sistema Cardiovascular</b>				
Migraña	1%	<1%	-	-
<b>Sistema Digestivo</b>				
Náuseas	17%	7%	18%	2%
Diarrea	6%	2%	6%	0%

Sistema corporal/Reacción adversa	% Eventos reportados			
	Dosificación continua		Dosificación en fase lútea	
	PAXIL CR (n=681)	Placebo (n=349)	PAXIL CR (n=246)	Placebo (n=120)
Constipación	5%	1%	2%	<1%
Boca seca	4%	2%	2%	<1%
Apetito aumentado	3%	<1%	-	-
Apetito disminuido	2%	<1%	2%	0%
Dispepsia	2%	1%	2%	2%
Gingivitis	-	-	1%	0%
<b>Trastornos Metabólicos y Nutricionales</b>				
Edema generalizado	-	-	1%	<1%
Ganancia de peso	-	-	1%	<1%
<b>Sistema Musculoesquelético</b>				
Artralgia	2%	1%	-	-
<b>Sistema Nervioso</b>				
Libido disminuida	12%	5%	9%	6%
Somnolencia	9%	2%	3%	<1%
Insomnio	8%	2%	7%	3%
Mareos	7%	3%	6%	3%
Temblor	4%	<1%	5%	0%
Dificultad para concentrarse	3%	<1%	1%	0%
Nerviosismo	2%	<1%	3%	2%
Ansiedad	2%	1%	-	-
Falta de emoción	2%	<1%	-	-
Depresión	-	-	2%	<1%
Vértigo	-	-	2%	<1%
Sueños anormales	1%	<1%	-	-
Amnesia	-	-	1%	0%
<b>Sistema Respiratorio</b>				
Sinusitis	-	-	4%	2%
Bostezos	2%	<1%	-	-
Bronquitis	-	-	2%	0%
Aumento de la tos	1%	<1%	-	-
<b>Piel y Apéndices</b>				
Sudoración	7%	<1%	6%	<1%
<b>Sentidos Especiales</b>				
Visión anormal	-	-	1%	0%
<b>Sistema Urogenital</b>				

Sistema corporal/Reacción adversa	% Eventos reportados			
	Dosificación continua		Dosificación en fase lútea	
	PAXIL CR (n=681)	Placebo (n=349)	PAXIL CR (n=246)	Placebo (n=120)
Trastornos genitales en mujeres <sup>c</sup>	8%	1%	2%	0%
Menorragia	1%	<1%	-	-
Moniliasis vaginal	1%	<1%	-	-
Trastorno menstrual	-	-	1%	0%

a. No se incluyeron las reacciones adversas para las cuales la tasa de reporte para PAXIL CR fue menor o igual a la tasa para placebo. Estos eventos para la dosificación continua son: dolor abdominal, dolor de espalda, dolor, trauma, ganancia de peso, mialgia, faringitis, trastorno respiratorio, rinitis, sinusitis, prurito, dismenorrea, trastorno menstrual, infección del tracto urinario, y vómitos.

b. <1% significa mayor a cero y menor a 1%.

c. Mayormente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo.

*Reacciones adversas dependientes de la dosis:*

La siguiente tabla muestra los resultados de estudios en TDPM de reacciones adversas frecuentes, definidos como eventos con una incidencia del 1% con 25 mg de PAXIL CR que fue al menos el doble que con 12,5 mg de PAXIL CR y con placebo.

**Tabla 8. Incidencia de reacciones adversas frecuentes en placebo, 12,5 mg y 25 mg de PAXIL CR en una agrupación de tres estudios a dosis fija en TDPM**

	PAXIL CR 25 mg (n=348)	PAXIL CR 12,5 mg (n=333)	Placebo (n=349)
<b>Reacciones Adversas Frecuentes</b>			
Sudoración	8,9%	4,2%	0,9%
Temblor	6,0%	1,5%	0,3%
Dificultad para concentrarse	4,3%	1,5%	0,6%
Bostezos	3,2%	0,9%	0,3%
Parestesia	1,4%	0,3%	0,3%
Hiperquinesia	1,1%	0,3%	0,0%
Vaginitis	1,1%	0,3%	0,3%

Una comparación de las tasas de reacciones adversas en un estudio a dosis fija comparando paroxetina de liberación inmediata con placebo en el tratamiento del trastorno de depresión mayor, reveló una clara dependencia de la dosis para algunos de las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el uso de paroxetina de liberación inmediata.

*Disfunción sexual masculina y femenina con ISRSs:*

Aunque los cambios en el deseo sexual, rendimiento sexual, y satisfacción sexual ocurren como manifestaciones de un trastorno psiquiátrico, estos pueden ser también una consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, algunas evidencias sugieren que los ISRSs pueden causar tales experiencias sexuales adversas. Además, ha habido informes de disfunción sexual prolongada donde los síntomas han continuado a pesar de suspender los ISRSs.

Estimaciones fiables de la incidencia y severidad de estas experiencias adversas involucrando deseo, rendimiento, y satisfacción sexual son difíciles de obtener; sin embargo, en parte porque los pacientes y los profesionales de la salud puedan ser reacios a discutirlos. En consecuencia, las estimaciones de la incidencia de experiencia y rendimiento sexual adversos citados en este prospecto, es probable que se subestime su incidencia real.

#### Incidencia de reacciones sexuales adversas en los datos agrupados:

El porcentaje de pacientes que reportaron síntomas de disfunción sexual en la agrupación de dos estudios controlados por placebo en pacientes jóvenes con trastorno de depresión mayor, en la agrupación de tres estudios controlados por placebo en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico), en el estudio controlado con placebo en pacientes con trastorno de ansiedad social, y en la dosificación en fase lútea y en la agrupación de tres estudios controlados por placebo de dosis continua en mujeres con TDPM, son los siguientes:

**Tabla 9. Porcentaje de pacientes que reportan síntomas de disfunción sexual**

	Trastorno de Depresión Mayor		Trastorno de Angustia (Pánico)		Trastorno de Ansiedad Social		TDPM Tratamiento Continuo		TDPM Tratamiento en Fase Lútea	
	PAXIL CR	Placebo	PAXIL CR	Placebo	PAXIL CR	Placebo	PAXIL CR	Placebo	PAXIL CR	Placebo
<b>n (masculinos)</b>	<b>78</b>	<b>78</b>	<b>162</b>	<b>194</b>	<b>88</b>	<b>97</b>	<b>n/a</b>	<b>n/a</b>	<b>n/a</b>	<b>n/a</b>
Libido disminuida	10%	5%	9%	6%	13%	1%	n/a	n/a	n/a	n/a
Alteración eyaculatoria	26%	1%	27%	3%	15%	1%	n/a	n/a	n/a	n/a
Impotencia	5%	3%	10%	1%	9%	0%	n/a	n/a	n/a	n/a
<b>n (femeninos)</b>	<b>134</b>	<b>133</b>	<b>282</b>	<b>251</b>	<b>98</b>	<b>87</b>	<b>681</b>	<b>349</b>	<b>246</b>	<b>120</b>
Libido disminuida	4%	2%	8%	2%	4%	1%	12%	5%	9%	6%
Alteración del orgasmo	10%	<1%	7%	1%	3%	0%	8%	1%	2%	0%

No hay estudios controlados adecuados para examinar la disfunción sexual con el tratamiento con paroxetina. El tratamiento con paroxetina se ha asociado con varios casos de priapismo. En aquellos casos con un resultado conocido, los pacientes se recuperaron sin secuelas.

Si bien es difícil conocer con exactitud el riesgo de disfunción sexual asociada con el uso de ISRSs, los médicos deben interrogar sistemáticamente a los pacientes sobre tales posibles reacciones adversas.

#### Reacciones adversas en estudios clínicos - Uso pediátrico

En estudios clínicos controlados con placebo realizados con pacientes pediátricos de 7 a 18 años de edad con trastorno de depresión mayor, TOC y trastorno de ansiedad social (que incluyeron a 633 pacientes tratados con paroxetina y 542 pacientes tratados con placebo), se informaron las siguientes reacciones adversas en al menos 2% de los pacientes pediátricos tratados con paroxetina de liberación inmediata y con una frecuencia al menos dos veces mayor que en los pacientes pediátricos que recibieron placebo: labilidad emocional (incluyendo lesiones autoinfligidas, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad (predominantemente agresión, conducta de oposición e ira), disminución del apetito, temblor, sudoración, hiperquinesia y agitación (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Generales, ASOCIACIÓN POTENCIAL CON CAMBIOS EN EL COMPORTAMIENTO Y EMOCIONAL, INCLUYENDO AUTO FLAGELACIÓN).

En los estudios clínicos pediátricos en trastorno de depresión mayor, TOC y trastorno de ansiedad social que incluyeron un régimen con una fase de disminución gradual de la dosis (307 pacientes de 7 a 18 años de edad tratados con paroxetina y 291 pacientes tratados con placebo), los eventos informados tras la discontinuación del tratamiento, producidos en al menos 2% de los pacientes que recibieron paroxetina de liberación inmediata y con una frecuencia al menos dos veces mayor que en los que recibieron placebo fueron: labilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Discontinuación del tratamiento con PAXIL CR).

#### Reacciones adversas menos frecuentes en estudios clínicos

*Otros eventos observados durante el desarrollo clínico de paroxetina:*

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante el desarrollo clínico de PAXIL CR y/o el

desarrollo clínico de paroxetina de liberación inmediata.

A continuación se proveen las frecuencias de las reacciones adversas en estudios clínicos con paroxetina de liberación controlada. Durante esta evaluación precomercialización en trastorno de depresión mayor, trastorno de angustia (trastorno de pánico), trastorno de ansiedad social, y TDPM, se administraron dosis múltiples de PAXIL CR a 1.627 pacientes en estudios de fase 3, doble ciego, controlados y pacientes ambulatorios. Las reacciones adversas asociadas con esta exposición fueron registradas por los investigadores clínicos empleando terminología de su propia elección. Consecuentemente, no es posible proveer un estimado significativo de la proporción de pacientes que experimentaron reacciones adversas sin primero agrupar tipos similares de reacciones adversas en un menor número de categorías de eventos estandarizados.

En las tabulaciones a continuación, las reacciones adversas reportadas fueron clasificadas usando el diccionario basado en COSTART. Las frecuencias presentadas, entonces, representan la proporción de 1.627 pacientes expuestos a PAXIL CR quienes experimentaron un evento del tipo citado en al menos una ocasión mientras estaban tratados con PAXIL CR. Todos los eventos reportados se incluyen excepto aquellos ya incluidos en las **Tablas 3, 4, 5, 6 o 7** y aquellos eventos cuya relación causal con la droga fue remota. Si el término COSTART para un evento fue tan general que resultó no informativo, éste fue eliminado o, cuando fue posible, reemplazado con un término más informativo. Es importante enfatizar que aunque los eventos reportados ocurrieron durante el tratamiento con paroxetina, éstos no fueron necesariamente causados por la misma.

Los eventos son además categorizados por sistema corporal y listados en orden decreciente de frecuencia de acuerdo con las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquellas que ocurren en 1 o más ocasiones en al menos 1/100 pacientes (sólo aquellos no listados aún en los resultados tabulados de los estudios controlados por placebo aparecen en este listado); reacciones adversas poco frecuentes son aquellas que ocurren en 1/100 a 1/1.000 pacientes; reacciones adversas raras son aquellas que ocurren en menos de 1/1.000 pacientes.

Las reacciones adversas para las cuales las frecuencias no se proveen ocurrieron durante la evaluación precomercialización de paroxetina de liberación inmediata en estudios de fase 2 y 3 de trastorno de depresión mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de angustia (trastorno de pánico), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, y trastorno de estrés postraumático. Las condiciones y duración de exposición a paroxetina de liberación inmediata varían considerablemente e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios abiertos y doble ciegos, no controlados y controlados, en pacientes internados y ambulatorios, y a dosis fijas y titulación de dosis. Sólo aquellos eventos no listados previamente para paroxetina de liberación controlada son incluidos. Se desconoce la medida en la cual estos eventos pueden estar asociados con el tratamiento con PAXIL CR.

Los eventos están listados dentro del sistema del cuerpo respectivo. Los eventos de mayor importancia clínica se describen también en **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**.

*Cuerpo como un todo:*

Poco frecuentes fueron escalofríos, edema facial, fiebre, síndrome gripal, malestar.

Raras fueron abscesos, hipotermia, síndrome anticolinérgico.

También se observaron rigidez del cuello, sepsis, síndrome adrenérgico.

*Sistema cardiovascular:*

Poco frecuentes fueron angina de pecho, bradicardia, bloqueo de rama, hematoma, hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia supraventricular, síncope.

Raras fueron bloqueo de rama.

También se observaron arritmia nodal, fibrilación atrial, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, gasto cardíaco bajo, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palidez, flebitis, embolia pulmonar, extrasístoles supraventriculares, tromboflebitis, trombosis, cefalea vascular, extrasístoles ventriculares.

*Sistema digestivo:*

Poco frecuentes fueron bruxismo, disfagia, eructos, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, gingivitis, hemorroides, pruebas de función hepáticas anormales, melena, pancreatitis, hemorragia rectal, dolor de muelas, estomatitis ulcerativa.

Raras fueron colitis, glositis, hiperplasia gingival, hepatoesplenomegalia, salivación aumentada, obstrucción intestinal, úlcera péptica, úlcera estomacal, opresión en la garganta.

También se observaron estomatitis aftosa, diarrea con sangre, bulimia, cardioespasmo, colelitiasis, duodenitis, enteritis, esofagitis, retenciones fecales, incontinencia fecal, hemorragia de las encías, hematemesis, hepatitis, ileitis, íleo, ictericia, ulceración en la boca, agrandamiento de la glándula salival, sialadenitis, estomatitis, decoloración de la lengua, edema de la lengua.

Sistema endocrino:

Poco frecuentes fueron dolor testicular, quiste ovárico.  
Raras fueron diabetes mellitus, hipertiroidismo.  
También se observaron bocio, hipotiroidismo, tiroiditis.

Sistema hemático y linfático:

Poco frecuentes fueron anemia, anemia hipocrómica, eosinofilia, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, purpura.  
Raras fueron trombocitopenia.  
También se observaron anemia microcítica, anemia normocítica, anisocitosis, basofilia, linfedema, linfocitosis, linfopenia, monocitosis, tiempo de sangría incrementado, trombocitemia.

Trastornos del sistema inmune

Muy raras: reacciones alérgicas severas (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Frecuentes: aumento en los niveles del colesterol.  
Poco frecuentes fueron edema generalizado, edema periférico, GOT aumentada, GPT aumentada, hiperglicemia, hipokalemia, hiperkalemia, sed.  
Raras fueron bilirrubinemia, deshidratación, hiperkalemia, obesidad.  
También se observaron cetosis, creatinina fosfoquinasa aumentada, deshidrogenasa láctica aumentada, fosfatasa alcalina aumentada, gamaglobulinas aumentadas, gota, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hiponatremia, nitrógeno no proteico aumentado, nitrógeno ureico sanguíneo aumentado.

Sistema musculoesquelético:

Poco frecuentes fueron artritis, bursitis, tendinitis.  
Raras fueron miastenia, miopatía, miositis.  
También se observaron espasmos generalizados, osteoporosis, tenosinovitis, tetania.

Sistema nervioso:

Frecuente: depresión.  
Poco frecuentes fueron alucinaciones, amnesia, convulsión, despersonalización, distonía, hiperquinesia, hipestesia, hipoquinesia, incoordinación, labilidad emocional, libido aumentada, neuralgia, neuropatía, nistagmus, parálisis, vértigo.  
Raras fueron ataxia, coma, diplopía, disquinesia, hostilidad, reacción paranoide, síndrome de discontinuación, tortícolis.  
También se observaron acatisia, aquinesia, afasia, convulsiones de gran mal, coreoatetosis, delirio, depresión psicótica, disartria, estupor, euforia, fasciculaciones, hiperalgesia, ilusiones, irritabilidad, meningitis, mielitis, neuritis periférica, parestesia, psicosis, reacción maníaca, reacción maníaca-depresiva, reflejos disminuidos, reflejos aumentados, síndrome extrapiramidal, trastornos de la marcha, trismo.

Sistema respiratorio:

Frecuentes fueron faringitis.  
Poco frecuentes fueron asma, disnea, epistaxis, laringitis, neumonía.  
Raras fueron estridor.  
También se observaron disfonía, edema pulmonar, enfisema, esputo aumentado, fibrosis pulmonar, gripe respiratoria, hemoptisis, hiperventilación, hipo.

Piel y apéndices:

Frecuentes fueron erupción.  
Poco frecuentes fueron acné, alopecia, eccema, piel seca, prurito, urticaria.  
Raras fueron dermatitis exfoliativa, erupción pustular, furunculosis, seborrea.  
También se observaron angioedema, decoloración de la piel, equimosis, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción maculopapular, erupción vesiculobulosa, hipertrofia de la piel, hirsutismo, sudoración disminuida, úlcera de la piel.  
Muy raras fueron reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

Sentidos especiales:

Poco frecuentes fueron conjuntivitis, dolor de oído, fotofobia, hemorragia retinal, midriasis, queratoconjuntivitis, tinnitus.

Raras fueron blefaritis, defecto del campo visual.

También se observaron ambliopía, anisocoria, cataratas, ceguera nocturna, edema conjuntival, exoftalmos, glaucoma, hiperacusia, parosmia, pérdida del gusto, ptosis, sordera, úlcera de córnea, visión borrosa.

#### Sistema urogenital:

Frecuentes fueron dismenorrea\*.

Poco frecuentes fueron albuminuria, amenorrea\*, cistitis, disuria, dolor de senos\*, prostatitis\*, retención urinaria.

Raras fueron agrandamiento de fibromas uterinos\*, agrandamiento de mama\*, cálculos renales, hematuria, incontinencia urinaria, lactancia femenina, metrorragia\*, nefritis, neoplasia de mama\*, nocturia, salpingitis, trastornos del embarazo y puerperales\*.

También se observaron cilindros urinarios, epididimitis, espasmo uterino, hemorragia vaginal, leucorrea, mamas atrofiadas, mamas fibroquísticas, mastitis, oliguria, piuria, poliuria, uretritis, urgencia urinaria, urolitos, trastornos de eyaculación, trastorno endometrial.

\*Basado en el número de hombres y mujeres según corresponda.

#### Hallazgos anormales de laboratorio: hematológicos, química clínica y otros datos cuantitativos

##### *Cambios de laboratorio - colesterol*

Se han observado aumentos clínica y estadísticamente relevantes en los niveles de colesterol en estudios que utilizan paroxetina (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Endocrino y metabolismo).

De los pacientes en los estudios clínicos controlados con placebo para los que se realizaron las mediciones de línea de base y en tratamiento, los niveles séricos totales de colesterol mostraron un aumento medio de ~1,5 mg/dl en los pacientes tratados con paroxetina (n = 653), en comparación con una disminución media de ~5,0 mg/dl en pacientes tratados con placebo (n = 379). Se registraron aumentos desde la línea de base de 45 mg/dl o más en el 6,6% de los pacientes tratados con paroxetina en comparación con el 2,6% de los pacientes tratados con placebo.

##### Reportes Poscomercialización

Después del lanzamiento al mercado se informaron reacciones adversas no enumeradas previamente en pacientes que tomaban paroxetina de liberación inmediata que incluyeron: pancreatitis aguda, eventos hepáticos como elevación de enzimas hepáticas y hepatitis, en ocasiones asociados con ictericia y/o insuficiencia hepática (en muy raras circunstancias, con desenlaces fatales), síndrome de Guillain-Barré, priapismo, trombocitopenia, hipertensión agravada, síndrome de secreción inadecuada de HAD, síntomas sugestivos de hiperprolactinemia y galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea), visión borrosa, síntomas extrapiramidales que incluyeron acatisia (caracterizada por una sensación interna de inquietud y agitación psicomotriz, como incapacidad para permanecer sentado o de pie, generalmente asociadas con sufrimiento subjetivo), bradicinesia, rigidez en rueda dentada, distonía, hipertonía, crisis oculóginas que se han asociado con el uso concomitante de pimozida, temblor y trismo, sueños anormales (incluyendo pesadilla), síndrome de las piernas inquietas (SPI), vómitos, eventos similares al síndrome neuroléptico maligno; síndrome serotoninérgico (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Neurológicas-Toxicidad por serotonina/Síndrome neuroléptico maligno**), hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN; Ver también Mujeres embarazadas -Riesgo de HPPRN y exposición a ISRS (incluyendo paroxetina)). Se informó un caso de elevación del nivel de fenitoína después de 4 semanas de administración concomitante de paroxetina de liberación inmediata y fenitoína. Se informó un caso de hipotensión severa cuando se agregó paroxetina de liberación inmediata al tratamiento crónico con metoprolol. No se ha establecido la relación causal entre paroxetina de liberación inmediata y el surgimiento de estos eventos.

Se registraron reportes espontáneos de reacciones adversas tras la discontinuación de PAXIL CR y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (en particular cuando es abrupta) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Generales-Discontinuación del tratamiento con PAXIL CR y REACCIONES ADVERSAS-Descripción general de las reacciones adversas-Eventos adversos posteriores a la discontinuación del tratamiento (o de la disminución de la dosis)**).

Para reportar reacciones adversas puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

La mayor ingestión conocida acompañada de recuperación del paciente es de 2.000 mg. La menor dosis

conocida de paroxetina sola asociada con un desenlace fatal es de 400 mg aproximadamente.

#### Síntomas de sobredosis

*Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de una sobredosis de paroxetina sola incluyen:* somnolencia, náuseas, temblor, mareos, vómitos, diarrea, agitación, agresión, ansiedad, estado de confusión, cefalea, fatiga, insomnio, taquicardia, hiperhidrosis, midriasis, convulsiones, parestesias, síndrome serotoninérgico, fiebre, cambios en la presión arterial, contracciones musculares involuntarias y pérdida de la consciencia. Cabe señalar que en algunos casos los pacientes pueden haber consumido alcohol además de tomar la sobredosis de paroxetina. Algunos de estos síntomas también pueden observarse con el uso clínico. También se informaron eventos tales como coma y cambios en el ECG.

#### Tratamiento de la sobredosis

El médico debe considerar contactarse con un centro de control de intoxicaciones para obtener información adicional sobre el tratamiento de una sobredosis.

No se conoce un antídoto específico. El tratamiento debe consistir en las medidas generales utilizadas en el manejo de la sobredosis de cualquier antidepressivo. Establecer y mantener una vía aérea; asegurar la oxigenación y la ventilación adecuadas.

No se recomienda la inducción de la emesis. Debido al gran volumen de distribución de PAXIL CR, es improbable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exsanguinotransfusión sean beneficiosas. Está indicado el tratamiento de sostén con monitorización frecuente de los signos vitales y la observación cuidadosa. Se debe obtener un ECG e instituir la monitorización cardíaca si existe alguna evidencia de anormalidad. El paciente deberá manejarse según la indicación clínica o de acuerdo con la recomendación del centro nacional de intoxicaciones si estuviese disponible.

En el manejo de la sobredosis se debe considerar la posibilidad que múltiples fármacos estén involucrados. Una precaución específica está relacionada con los pacientes que están tomando o que recientemente han tomado PAXIL CR que podrían ingerir, por accidente o intencionalmente, cantidades excesivas de un antidepressivo tricíclico. En estos casos, la acumulación del agente original y su metabolito activo podría aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y extender el tiempo necesario para la observación clínica cercana.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

#### **PRESENTACIÓN:**

PAXIL CR 12,5 mg se presenta como comprimidos entéricos recubiertos de liberación controlada, amarillos en envases de 30 comprimidos.

PAXIL CR 25 mg se presenta como comprimidos entéricos recubiertos de liberación controlada, rosados en envases de 30 comprimidos.

#### **CONSERVACIÓN:**

Conservar a una temperatura inferior a los 25 °C.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

#### **ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.588.  
Directora Técnica: M. Fabiana Vitale - Farmacéutica.

LIBRE DE GLUTEN.

Titular: GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Elaborado por: Bora Pharmaceutical Services Inc., 7333 Mississauga Road, Mississauga, Ontario, Canadá.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.



INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o  
alternativamente al (011) 4725-8900.

Canadá - 15/10/2021

Fecha de última revisión: .../.../.... – Disp. N° ....

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.  
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-118013773 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.03.07 10:30:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.03.07 10:30:31 -03:00