



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-79282437-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-79282437-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma APOTEX SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MIXEGAN / PAROXETINA (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PAROXETINA (COMO CLORHIDRATO) 10 mg, 20 mg y 30 mg; aprobada por Certificado N° 55160.

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 Evaluación y 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 APOTEX SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MIXEGAN / PAROXETINA (COMO CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PAROXETINA (COMO CLORHIDRATO) 10 mg, 20 mg y 30 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-76452670-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-76452031-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55160, 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.

Expediente EX-2019-79282437-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.12.30 23:42:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.30 23:42:45 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
MIXEGAN
PAROXETINA 10 mg, 20 mg y 30 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)
Industria Canadiense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Mixegan/Paroxetina 10mg contiene:
Paroxetina (como clorhidrato)10.00 mg

Excipientes: Estearato de magnesio 0,87 mg; Dióxido de Titanio 0,6 mg; Almidón Glicolato sódico 2,52 mg; Amarillo D y C N° 10 Laca Alumínica 0,582 mg; Polietilenglicol 8000 0,9 mg; Lactosa anhidra 86,96 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 0,3 mg; Hidroxipropilcelulosa tipo LF 1,2 mg; Amarillo Sunset Laca 0,018 mg.

Cada comprimido recubierto de Mixegan/Paroxetina 20mg contiene:
Paroxetina (como clorhidrato)20.00 mg

Excipientes: Estearato de magnesio 0,87 mg; Dióxido de Titanio 2,28 mg; Almidón Glicolato sódico 2,52 mg; Polietilenglicol 8000 1,8 mg; Lactosa anhidra 86,96 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 0,6 mg; Hidroxipropilcelulosa tipo LF 2,4 mg; Rojo D y C N° 30 Laca Alumínica 0,12 mg.

Cada comprimido recubierto de Mixegan/Paroxetina 30mg contiene:
Paroxetina (como clorhidrato)30.00 mg

Excipientes: Estearato de magnesio 0,87 mg; Dióxido de Titanio 3,3 mg; Almidón Glicolato sódico 2,52 mg; Polietilenglicol 8000 2,7 mg; Lactosa anhidra 86,96 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 0,9 mg; Hidroxipropilcelulosa tipo LF 3,6 mg; Indigotina Laca Alumínica 0,3 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivos. Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
Código ATC: N06A B05

INDICACIONES

Mixegan/Paroxetina está indicado para el tratamiento de:

- **Episodio Depresivo Mayor (DSM IV)**
- **Trastorno Obsesivo Compulsivo (DSM IV)**
- **Trastorno de Angustia con y sin agorafobia (DSM IV)**
- **Trastorno de Ansiedad social/Fobia social (DSM IV)**
- **Trastorno de Ansiedad Generalizada (DSM IV)**
- **Trastorno por Estrés Post-traumático (DSM IV)**


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

La Paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) y se piensa que esta actividad de la droga sobre las neuronas cerebrales, es la responsable de su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento de Trastorno Obsesivo Compulsivo, Ansiedad social/fobia social, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno por Estrés Post-traumático y Trastorno de angustia.

No se relaciona químicamente con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos y antidepresivos de otro tipo.

La Paroxetina presenta baja afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos y estudios en animales indican sólo débiles propiedades anticolinérgicas. De acuerdo a esta acción selectiva, los estudios in vitro indican que a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, la paroxetina tiene poca afinidad por los adrenorreceptores alfa1, alfa2 y beta, y receptores de dopamina (D2), análogos a 5-HT1, 5-HT2 e histamina (H1). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos in vitro se comprueba por los estudios in vivo que demuestran la falta de propiedades hipotensoras y depresoras del SNC. No produce alteración de la función psicomotora ni potencia el efecto depresor del etanol.

Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, cuando la paroxetina se administra a animales a los que se ha administrado previamente inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o triptófano se producen síntomas de excesiva estimulación de receptores 5-HT.

Los estudios de comportamiento y EEG muestran que la paroxetina generalmente es poco estimulante a dosis superiores a las requeridas para inhibir la recaptación de 5-HT. Las propiedades estimulantes no son del tipo de las producidas por las anfetaminas.

Los estudios en animales indican que la paroxetina es bien tolerada a nivel del sistema cardiovascular, no produce en individuos sanos cambios clínicamente significativos de la presión arterial, frecuencia cardíaca o ECG.

Estudios indican que a diferencia de antidepresivos que inhiben la recaptación de noradrenalina, la paroxetina tiene menor propensión de inhibir los efectos hipotensores de guanitidina.

En el tratamiento de trastornos depresivos, muestra una eficacia comparable a los antidepresivos convencionales.

Existe alguna evidencia de que paroxetina puede tener valor terapéutico en pacientes que no han respondido a terapias convencionales.

Su administración matutina no altera ni la calidad ni la duración del sueño. Más aún, los pacientes suelen experimentar una mejoría del sueño, a medida que responden al tratamiento con paroxetina.

Eficacia clínica y seguridad

Análisis del riesgo de suicidio en adultos

Un análisis específico de paroxetina, en los ensayos clínicos controlados con placebo realizados en adultos con enfermedades psiquiátricas, mostró una frecuencia mayor de comportamiento suicida en adultos jóvenes (de 18-24 años) tratados con paroxetina en comparación con placebo (2,19% vs. 0,92%). En los grupos de edades superiores no se observó tal incremento. En adultos con trastorno depresivo mayor (de todas las edades), se observó un incremento en la frecuencia del comportamiento suicida en pacientes tratados con paroxetina en comparación con los tratados con placebo (0,32% vs. 0,05%), siendo todos los eventos intentos de suicidio. Sin embargo, en el caso de paroxetina la mayoría de estos intentos (8 de 11) fueron en adultos jóvenes.

Dosis respuesta

En estudios a dosis fijas, la curva de dosis respuesta es lineal, lo cual indica en términos de eficacia, que no existe ninguna ventaja si se utiliza una dosis más alta que la recomendada. Sin embargo,

FARM. MARÍA TERESA MANZOLDO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

existen datos clínicos que sugieren que un aumento gradual de la dosis puede ser beneficioso en algunos pacientes.

Eficacia a largo plazo

La eficacia a largo plazo de la paroxetina en depresión ha sido demostrada en un estudio de mantenimiento de 52 semanas que incluyó en su diseño la prevención de recaídas: el 12 % de los pacientes que recibieron paroxetina (20-40 mg/día), y el 28 % de los pacientes con placebo sufrieron recaídas.

La eficacia a largo plazo de paroxetina en el tratamiento de Trastornos Obsesivo Compulsivo se ha examinado en tres estudios de mantenimiento de 24 semanas que incluyó en su diseño la prevención de recaídas: uno de los tres estudios reflejó una diferencia significativa entre las recaídas en el grupo de paroxetina (38 %) comparado con el grupo placebo (59 %).

Su eficacia a largo plazo de en el tratamiento del Trastornos por Angustia ha sido demostrada en un estudio de mantenimiento de 24 semanas que incluyó en su diseño la prevención en recaídas: el 5 % de los pacientes que recibieron paroxetina (10-40 mg/día), y el 30 % de los pacientes con placebo, sufrieron recaídas, éste fue apoyado por un estudio de mantenimiento de 36 semanas.

La eficacia a largo plazo de la paroxetina en el tratamiento del trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno por estrés post-traumático, no ha sido demostrada de forma concluyente.

Reacciones adversas en ensayos clínicos pediátricos

En ensayos clínicos de corta duración (de hasta 10-12 semanas) realizados en niños y adolescentes, los acontecimientos adversos que se enumeran a continuación se observaron en al menos el 2% de los pacientes tratados con paroxetina, con una frecuencia de al menos el doble que en el grupo placebo: aumento de comportamientos relacionados con el suicidio (incluyendo intentos de suicidio y pensamientos de suicidio), comportamientos autolesivos y aumento de la hostilidad. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en ensayos clínicos en adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor. El aumento de hostilidad apareció particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo, y especialmente en niños menores de 12 años. Otros acontecimientos adversos que se observaron con mayor frecuencia en el grupo de paroxetina con respecto al placebo fueron: disminución del apetito, temblor, sudoración, hiperquinesia, agitación, labilidad emocional (incluyendo llanto y cambios del estado de ánimo).

En estudios que utilizaron un régimen de disminución gradual de la dosis, los síntomas que se notificaron, durante la fase de disminución gradual de la dosis o tras la interrupción del tratamiento con paroxetina, en al menos el 2 % de los pacientes y con una frecuencia de al menos 2 veces con respecto al placebo, fueron: labilidad emocional (incluyendo llanto, cambios del estado de ánimo, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor Abdominal.

En cinco estudios paralelos con una duración de 8 semanas hasta 8 meses de tratamiento, se observaron acontecimientos adversos relacionados con hemorragia, predominantemente en la piel y en las mucosas, en pacientes tratados con paroxetina, con una frecuencia del 1,74% en comparación con el 0,74% para los pacientes tratados con placebo.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

La Paroxetina tiene buena absorción luego de su administración oral y sufre metabolismo de primer paso. La saturación parcial del efecto de primer paso y la reducción del aclaramiento plasmático suceden una vez que la administración del fármaco se incrementa con dosis únicas más elevadas o con dosis repetidas. Esto conlleva a incrementos de las concentraciones plasmáticas de paroxetina no proporcionales a la dosis y por tanto, a que los parámetros farmacocinéticos no sean estables,

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

dando lugar a una farmacocinética no lineal. Sin embargo, la no-linealidad es generalmente pequeña y se limita a aquellos individuos que alcanzaron bajos niveles plasmáticos con dosis bajas.

Los niveles sistémicos estables se obtienen al cabo de 7-14 días del inicio del tratamiento con fórmulas de liberación controlada o inmediata y la farmacocinética no se modifica durante tratamientos prolongados.

Distribución

La paroxetina se distribuye ampliamente por los tejidos y los datos farmacocinéticos indican que sólo el 1% de la paroxetina presente en el organismo se encuentra en el plasma.

A concentraciones terapéuticas, aproximadamente el 95% de la paroxetina presente en el plasma se une a las proteínas plasmáticas.

No se ha encontrado correlación entre las concentraciones plasmáticas de paroxetina y su efecto clínico.

Metabolismo o Biotransformación

El metabolismo de la Paroxetina es alcanzado en parte por el citocromo P450 (2D6), y sus metabolitos principales son productos de oxidación y metilación, polares y conjugados, que se eliminan rápidamente. No es probable que los metabolitos de paroxetina contribuyan a la acción terapéutica dada la práctica ausencia de actividad farmacológica de los mismos.

El metabolismo de paroxetina no compromete su acción selectiva sobre la recaptación neuronal de la 5-HT.

Eliminación

La excreción urinaria de paroxetina inalterada es normalmente menor del 2% de la dosis, siendo la excreción urinaria de los metabolitos de aproximadamente el 64% de la dosis. Cerca del 36% de la dosis se excreta con las heces, probablemente con la bilis. En esta excreción fecal, la paroxetina inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por lo tanto, paroxetina se elimina casi completamente en forma metabolizada.

La eliminación de metabolitos es bifásica, siendo resultado, inicialmente, de un metabolismo de primer paso, para posteriormente ser controlada por la eliminación sistémica de paroxetina.

La vida media de eliminación es variable pero generalmente es de 1 día.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática

En estos pacientes aparecen incrementadas las concentraciones plasmáticas de paroxetina, pero el rango de concentración plasmática coincide con el de los individuos sanos adultos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Forma de administración: Se recomienda administrar paroxetina una vez al día por la mañana a primera hora, con algo de alimento. El comprimido se debe tragar y no masticar.

EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

La dosis recomendada es de 20 mg/día. En general, la mejoría de los pacientes comienza después de la primera semana, pero puede que no sea evidente hasta la segunda semana de terapia. La dosificación se debe revisar, y ajustar si es necesario, a las 3-4 semanas de iniciado el tratamiento, y posteriormente si se considera clínicamente apropiado. En algunos pacientes, con una respuesta insuficiente a la dosis de 20 mg, se puede aumentar gradualmente la dosis hasta un máximo de 50 mg/día con incrementos de 10 mg de acuerdo con la respuesta clínica del paciente.

En pacientes con depresión se recomienda continuar el tratamiento durante un período suficiente, al menos 6 meses, hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 20 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg en intervalos de no menos de una semana, hasta alcanzar la dosis recomendada. En algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada.

En pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo se recomienda continuar el tratamiento durante un período suficiente hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más prolongado.

TRASTORNO DE ANGUSTIA

La dosis recomendada es de 40 mg/día. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg y con intervalos de al menos una semana hasta alcanzar la dosis recomendada, de acuerdo con la respuesta obtenida.

Se recomienda una dosis inicial baja, para minimizar el potencial incremento de los síntomas del trastorno de angustia, hecho habitual cuando se inicia el tratamiento de esta patología. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día.

En pacientes con trastorno de angustia se recomienda continuar el tratamiento durante un período suficiente hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más prolongado.

TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL/FOBIA SOCIAL

La dosis recomendada es de 20 mg/día. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, algunos pacientes pueden verse beneficiados al aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente.

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

La dosis recomendada es de 20 mg/día. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente.

TRASTORNOS POR ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO

La dosis recomendada es de 20 mg/día. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente.

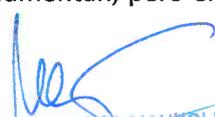
INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON PAROXETINA

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. El régimen posológico utilizado en la fase de reducción gradual de la dosis en los ensayos clínicos, ha sido una disminución de 10 mg de la dosis diaria, en intervalos semanales. Si aparecen síntomas intolerables tras una disminución en la dosis o en el momento de interrumpir el tratamiento, se puede considerar reanudar la dosis previamente prescrita. Con posterioridad, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En pacientes de edad avanzada las concentraciones plasmáticas de paroxetina aumentan, pero el rango de concentraciones coincide con el observado en pacientes más jóvenes.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Las dosis iniciales recomendadas son las mismas que en el adulto. La dosis puede aumentarse de ser necesario hasta un máximo de 40 mg.

Niños y adolescentes (de 7 a 17 años)

No se debe utilizar paroxetina para el tratamiento de niños y adolescentes ya que en ensayos clínicos controlados se ha observado un aumento del riesgo de comportamiento suicida y hostilidad con el uso de paroxetina. Además, en estos ensayos la eficacia no ha sido demostrada adecuadamente.

Niños menores de 7 años

No se ha estudiado el uso paroxetina en niños menores de 7 años. No debe de utilizarse paroxetina hasta que se haya establecido su seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Insuficiencia renal o hepática

La concentración plasmática de paroxetina se incrementa en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) o aquellos pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, la dosis se debe reducir al límite inferior del rango de dosificación.

CONTRAINDICACIONES

Mixegan/Paroxetina está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la paroxetina o a alguno de los componentes del medicamento.
- El uso concomitante con inhibidores de monoaminoxidasa (IMAOs). En circunstancias excepcionales, linezolid puede administrarse en combinación con paroxetina siempre que existan medios que permitan realizar una estrecha observación de los síntomas del síndrome serotoninérgico y control de la presión arterial.
- El uso en combinación con tioridazina porque, paroxetina aumenta los niveles plasmáticos de tioridazina. La administración de tioridazina sola puede dar lugar a una prolongación del intervalo QTc con arritmia ventricular grave asociada tal como torsades de pointes y muerte súbita.
- El uso concomitante con pimozida, ya que la paroxetina incrementa los niveles de pimozida en plasma. Esto puede dar como resultado una prolongación del intervalo QT y producir severas arritmias que incluye torsades de pointes.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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 éstos 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 los 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.

El tratamiento con Paroxetina debe iniciarse con precaución dos semanas después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible, o al menos 24 horas después de la interrupción del tratamiento con un IMAO reversible. Del mismo modo, debe de transcurrir al menos una semana entre la interrupción del tratamiento con paroxetina y el inicio del tratamiento con cualquier IMAO.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años: La paroxetina no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, se carece de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/Pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico: La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que la depresión remite de forma significativa. Dado que la mejoría puede no producirse en las primeras semanas, o más, de tratamiento, se debe de realizar un estrecho seguimiento de los pacientes hasta que se produzca la mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Otros trastornos psiquiátricos en los que se prescribe paroxetina pueden también estar asociados con un aumento del riesgo de eventos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden aparecer asociados con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, se deben tomar las mismas precauciones que en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor en el tratamiento de pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con el suicidio, o aquellos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, tienen un mayor riesgo de intento de suicidio o pensamientos de suicidio y deben ser objeto de una mayor vigilancia durante el tratamiento. En un meta-análisis de los ensayos clínicos controlados con placebo, con antidepresivos en pacientes adultos con alteraciones psiquiátricas, se observó un

FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos, en comparación con placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes, en particular, de aquellos con un riesgo elevado, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios en la dosificación.

Se debe de alertar, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, de la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios no habituales en el comportamiento, así como, se debe buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas.

Acatisia/inquietud psicomotora: El uso de paroxetina se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación de inquietud y agitación psicomotora, como incapacidad para quedarse quieto de pie o sentado, normalmente asociada a sensación de cansancio. Es más común que estos síntomas aparezcan en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollen estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno: En raras ocasiones puede aparecer un Síndrome Serotoninérgico o Síndrome Neuroléptico Maligno asociado al tratamiento con paroxetina, particularmente cuando se combina con otros fármacos que poseen actividad serotoninérgica y/o con neurolépticos. Como estos síndromes pueden dar lugar a estados potencialmente amenazantes para la vida, el tratamiento debe interrumpirse si tales acontecimientos ocurren, iniciando un tratamiento sintomático de soporte. Estos acontecimientos están caracterizados por grupos de síntomas como hipertermia, rigidez, mioclono, inestabilidad del sistema autónomo con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales, alteraciones mentales incluyendo confusión, irritabilidad, agitación extrema que progrese a delirio y coma. No debe de utilizarse paroxetina en combinación con precursores de serotonina (tales como Ltriptófano, oxitriptán) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico.

Manía: Al igual que todos los antidepresivos, paroxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía. En pacientes que entren en una fase maníaca, el tratamiento con paroxetina debe de interrumpirse.

Insuficiencia renal/hepática: Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o en aquellos con insuficiencia hepática (ver Posología y Administración).

Diabetes: En pacientes diabéticos, el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) puede alterar el control de la glucemia. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o hipoglucemiantes orales. Adicionalmente, existen estudios que sugieren que cuando se administran conjuntamente paroxetina y pravastatina puede ocurrir un aumento en los niveles de glucosa en sangre.

Epilepsia: Como ocurre con otros antidepresivos, paroxetina debe utilizarse con precaución en pacientes epilépticos.

Convulsiones: En general, la incidencia de convulsiones es menor del 0,1% en pacientes tratados con paroxetina. En todo paciente que desarrolle crisis convulsivas, debe de interrumpirse el tratamiento.

Terapia electroconvulsiva (TEC): Existe muy poca experiencia clínica sobre la administración concomitante de paroxetina con TEC.

Glaucoma: La paroxetina puede causar midriasis, por lo tanto debe de utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con antecedentes de glaucoma.

Enfermedad cardíaca: Es necesario tomar las precauciones habituales en los pacientes con cardiopatías.

Hiponatremia: En raras ocasiones se ha notificado hiponatremia, predominantemente en pacientes de edad avanzada. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con riesgo de hiponatremia (Ej.:

medicación concomitante y cirrosis). Generalmente la hiponatremia revierte al interrumpir el tratamiento con paroxetina.

Hemorragias: Se han notificado casos de alteraciones cutáneas hemorrágicas tales como equimosis y púrpura durante el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). También se han descrito otras manifestaciones hemorrágicas, como hemorragias gastrointestinales. En pacientes de edad avanzada, el riesgo puede aumentar.

Se aconseja precaución en pacientes que toman inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), de forma concomitante con anticoagulantes orales, fármacos que se sabe afectan la función plaquetaria y otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias (p.ej.: antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos-AINES, inhibidores de la COX-2), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o estados que puedan predisponer la hemorragia.

Interacción con tamoxifeno: La Paroxetina es un potente inhibidor del CYP2D6 que puede provocar una reducción de las concentraciones de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno. Por tanto, cuando sea posible, debe evitarse la paroxetina durante el tratamiento con tamoxifeno.

Síntomas de retirada observados tras la interrupción de paroxetina: Los síntomas de retirada del tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es brusca. En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas al interrumpir el tratamiento ocurrieron en el 30 % de los pacientes tratados con paroxetina comparado con el 20 % de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de los síntomas de retirada no es la misma que la de una droga que cree adicción o dependencia.

El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores, entre los que se incluyen la dosis y duración del tratamiento y el porcentaje de reducción de la dosis.

Se han notificado mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias, sensación de descarga eléctrica y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños muy vividos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son de intensidad leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Normalmente aparecen en los primeros días después de la interrupción del tratamiento, pero se han dado casos muy raros de aparición de tales síntomas en pacientes que han olvidado una dosis del tratamiento. Generalmente, estos síntomas se resuelven espontáneamente a las dos semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se recomienda que cuando se interrumpa el tratamiento, la reducción de paroxetina se realice de forma gradual, durante un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Disfunción sexual: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

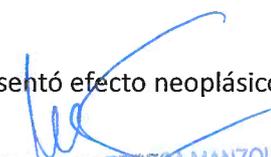
Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis, alteración de la fertilidad y toxicidad animal

Toxicidad animal

Se han realizado estudios toxicológicos en el mono rhesus y ratas albinas; en ambas especies, la vía metabólica es similar a la descrita en humanos. Como ocurre con las aminos lipofílicas, incluyendo los antidepresivos tricíclicos, se detectó fosfolipidosis en ratas. No se observó fosfolipidosis en estudios con primates de hasta un año de duración, a dosis que fueron seis veces más altas que las dosis recomendadas en la práctica clínica.

Carcinogénesis

En estudios de dos años realizados en ratones y ratas, la paroxetina no presentó efecto neoplásico.


FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
BOOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

Mutagénesis

La Paroxetina no demostró potencial genotóxico en una batería de ensayos in vitro e in vivo.

Teratogénesis

En ratas, se observó que aumenta la mortalidad de las crías y retrasa la osificación. Los efectos más tardíos se relacionaron con la toxicidad materna y no se consideró como un efecto directo sobre el feto/neonato.

Alteraciones en la fertilidad

Estudios de toxicidad de la capacidad reproductora en ratas han mostrado que la paroxetina afecta a la fertilidad masculina y femenina.

Uso Durante el Embarazo y la Lactancia. Fertilidad.

Embarazo

Los resultados de varios estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (ej.: defectos de los tabiques interventricular e interauricular) asociado al uso de paroxetina durante el primer trimestre de embarazo. El mecanismo es desconocido. Los datos sugieren que el riesgo de tener un recién nacido con una malformación cardiovascular tras la exposición materna a paroxetina es menor del 2%, comparado con el 1% aproximado esperado en la población general.

Paroxetina sólo debe ser utilizada durante el embarazo cuando esté estrictamente indicado. El médico deberá contemplar otros tratamientos alternativos en mujeres embarazadas o que deseen quedarse embarazadas. Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento durante el embarazo. Los recién nacidos deben ser evaluados cuidadosamente si la madre utiliza paroxetina en las etapas finales del embarazo, particularmente en el tercer trimestre.

En recién nacidos de madres expuestas a paroxetina en las últimas etapas del embarazo, pueden aparecer los siguientes síntomas: insuficiencia respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llantos constantes, somnolencia y dificultad para dormir.

Estos síntomas se pueden deber a efectos serotoninérgicos o a síntomas de retirada. En la mayoría de los casos, las complicaciones aparecen inmediatamente tras el parto o poco tiempo después del parto (<24h).

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs durante el embarazo, particularmente al final del embarazo, pueden incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPP).

El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general la HPP ocurre entre 1 y 2 casos por cada 1.000 embarazos.

Estudios en animales muestran toxicidad reproductiva pero no indican directamente efectos perjudiciales con respecto al embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto y desarrollo postnatal.

Lactancia

La paroxetina se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. En estudios publicados, las concentraciones séricas en lactantes fueron indetectables (<2 ng/ml) o muy bajas (<4 ng/ml) y no se detectaron signos del efecto del fármaco en los niños. Podría considerarse mantener la lactancia materna, ya que no se espera ningún efecto en el niño.

Fertilidad

Algunos estudios clínicos han evidenciado que los ISRSs (incluyendo paroxetina) pueden afectar a la calidad del esperma. Este efecto parece ser reversible una vez discontinuado el tratamiento. Estos estudios no han examinado el efecto sobre la fertilidad, aunque los cambios en la calidad del esperma pueden afectar a la fertilidad en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
INSPECTORA TÉCNICA
APOBENSA S.A.

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

Mixegan/Paroxetina puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

Aunque paroxetina no aumenta el deterioro que provoca el alcohol sobre las funciones mental y psicomotora, no se recomienda tomar simultáneamente con alcohol.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Pravastatina

Se ha observado una interacción entre paroxetina y pravastatina en estudios que sugieren que la coadministración puede dar lugar a un aumento de los niveles de glucosa en sangre. Los pacientes con diabetes mellitus que reciben paroxetina y pravastatina pueden requerir un ajuste de dosis de los agentes hipoglucemiantes orales y/o insulina.

Fármacos serotoninérgicos

Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la administración conjunta con fármacos con actividad serotoninérgica puede conducir a una incidencia de los efectos asociados a la 5-HT (Síndrome serotoninérgico).

Se aconseja precaución y un estrecho control del paciente cuando se combinan fármacos con actividad serotoninérgica (incluyendo L-triptófano, triptanes, tramadol, linezolid, cloruro de metiltionina (azul de metileno), ISRS, litio, petidina y preparados de Hierba de San Juan- Hypericum perforatum) con paroxetina. Se recomienda tener precaución con el uso de fentanilo en anestesia general o en el tratamiento del dolor crónico. El uso concomitante de paroxetina e Inhibidores de la monoaminoxidasa está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico.

Pimozida

En un estudio en el que se administró una dosis única de 2 mg de pimozida concomitantemente con 60 mg de paroxetina, se observó un aumento en los niveles de pimozida de 2,5 veces de promedio. Esto se puede explicar por las conocidas propiedades inhibitorias de paroxetina sobre el CYP2D6. Debido al estrecho margen terapéutico de pimozida y a su propiedad conocida de prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de paroxetina y pimozida está contraindicado.

Enzimas metabolizantes del fármaco

El metabolismo y farmacocinética de paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de enzimas metabolizantes del fármaco.

Cuando se administra paroxetina conjuntamente con un fármaco inhibidor del metabolismo enzimático, debe considerarse la administración de la dosis más baja dentro del rango terapéutico. No se consideran necesarios ajustes iniciales de la dosis cuando se administra paroxetina conjuntamente con fármacos inductores de las enzimas metabolizadoras conocidas (por ejemplo, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína) o con fosamprenavir/ritonavir. Cualquier ajuste en la dosis de paroxetina (tras el inicio o tras la interrupción de un fármaco inductor del metabolismo enzimático) debe guiarse por la respuesta clínica (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir

La administración simultánea de dosis de 700/100 mg dos veces al día de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina 20 mg al día en voluntarios sanos durante 10 días, produjo una disminución significativa de los niveles plasmáticos de paroxetina de aproximadamente un 55%. Los niveles plasmáticos de fosamprenavir/ritonavir durante la administración conjunta de paroxetina, fueron


D^{CA} ARN MARIA TERESA MANZOLIDO
IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

similares a los valores de referencia observados en otros estudios, lo cual indica que paroxetina no produjo un efecto significativo en el metabolismo de fosamprenavir/ritonavir. No existen datos disponibles sobre el efecto a largo plazo de la administración concomitante de paroxetina y fosamprenavir/ritonavir durante periodos superiores a 10 días.

Prociclidina

La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente los niveles plasmáticos de prociclidina. Se recomienda reducir la dosis de prociclidina si se observa la aparición de efectos anticolinérgicos.

Antiepilépticos

La administración concomitante de paroxetina con carbamacepina, fenitoína, valproato sódico no parece tener ningún efecto en el perfil farmacocinético/farmacodinámico de estos medicamentos en pacientes epilépticos.

Fármacos metabolizados por el Citocromo P450 (CYP2D6)

Como con otros antidepresivos, entre los que se encuentran otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la paroxetina inhibe la isoenzima CYP2D6 del citocromo hepático P450. Esto puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de aquellos fármacos administrados conjuntamente que se metabolizan por dicho enzima. Estos incluyen, ciertos antidepresivos tricíclicos (ej.: clomipramina, nortriptilina, y desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (ej.: perfenazina y tioridazina), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos Tipo 1c (ej.: propafenona y flecainida) y metoprolol. No se recomienda el uso de paroxetina en combinación con metoprolol cuando se administre a pacientes con insuficiencia cardiaca debido al estrecho margen terapéutico de metoprolol para esta indicación.

En la literatura se ha notificado una interacción farmacocinética entre inhibidores de CYP2D6 y tamoxifeno que muestra una reducción del 65-75% en los niveles plasmáticos de una de las formas más activas de tamoxifeno, endoxifeno. En algunos estudios se ha notificado una eficacia reducida de tamoxifeno al usarlo concomitantemente con otros antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Como no puede excluirse una reducción del efecto de tamoxifeno, cuando sea posible debe evitarse la coadministración con inhibidores potentes de CYP2D6 (incluyendo paroxetina).

Alcohol

Como con otros fármacos psicotropos, se debe de recomendar al paciente que evite el consumo de alcohol mientras esté tomando paroxetina.

Anticoagulantes orales

Puede aparecer interacción farmacodinámica entre la paroxetina y los anticoagulantes orales. El uso concomitante de paroxetina con anticoagulantes orales puede conducir a un aumento de la actividad anticoagulante y del riesgo de hemorragia. Por tanto, paroxetina debe ser utilizada con precaución en pacientes tratados con anticoagulantes orales.

AINES y ácido acetilsalicílico, y otros antiagregantes plaquetarios

Puede aparecer interacción farmacodinámica entre paroxetina y AINES/ácido acetilsalicílico. El uso concomitante puede conducir a un aumento del riesgo de hemorragias.

Se aconseja precaución en pacientes que toman inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), concomitantemente con anticoagulantes orales, fármacos que se conoce que afectan a la función plaquetaria o que aumenten el riesgo de hemorragia (p.ej.: antipsicóticos atípicos como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos-AINES, inhibidores de la COX-2) así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o estados que puedan predisponer a hemorragia.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECCIÓN TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

REACCIONES ADVERSAS

Alguna de las reacciones adversas que se relacionan a continuación puede disminuir en intensidad y frecuencia en tratamientos continuados y generalmente no conducen al cese de la terapia.

Los intervalos de frecuencia utilizados son:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En los estudios clínicos, cuando una reacción adversa se observó a frecuencias distintas, se le asignó la frecuencia más alta.

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
		Hemorragia anormal, predominantemente en la piel y membranas mucosas (principalmente equimosis)		Trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico					
				Reacciones alérgicas graves y potencialmente mortales (incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema).	
Trastornos endocrinos					
				Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

	Aumento de los niveles de colesterol, disminución del apetito	Control glucémico alterado en pacientes diabéticos	Hiponatremia ¹		
Trastornos psiquiátricos					
	Somnolencia, insomnio, agitación, sueños anormales (incluyendo pesadillas)	Confusión, alucinaciones	Reacciones maníacas, ansiedad, pérdida de personalidad, ataques de pánico, acatisia		Ideación y comportamiento suicida ² , agresividad ³ y bruxismo
Trastornos del sistema nervioso					
	Mareos, temblores, cefalea, concentración alterada	Trastornos extrapiramidales ⁴	Convulsiones, Síndrome de Piernas Inquietas (SPI)	Síndrome serotoninérgico (síntomas que puede incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonos, escalofríos, taquicardias y temblores)	
Trastornos oculares					
	Visión borrosa	Midriasis		Glaucoma agudo	
Trastornos del oído y del laberinto					
					Acúfenos
Trastornos cardíacos					
		Taquicardia sinusal	Bradicardia		
Trastornos vasculares					


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

		Aumento o disminuciones transitorias en la presión arterial ⁵ , hipotensión postural			
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos					
	Bostezos				
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	Estreñimiento, diarrea, vómitos, sequedad de boca			Hemorragia gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares					
			Aumento de las enzimas hepáticas ⁶	Efectos hepáticos (tales como hepatitis, algunas veces relacionados con ictericia y/o fallo hepático) ⁶	Hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
	Sudoración	Erupciones cutáneas, prurito		Reacciones adversas cutáneas graves (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo *					
			Artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios					
		Retención urinaria, incontinencia urinaria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					

FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO

APOTEX S.A.

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

APODERADA LEGAL

Disfunción sexual			Hiperprolactinemia/galactorrea	Priapismo	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
	Astenia, ganancia de peso			Edema periférico	

¹ Se ha notificado esta hiponatremia principalmente en pacientes de edad avanzada y algunas veces debida a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

² Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con paroxetina o poco después de la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden ser debidos también a la enfermedad subyacente.

³ Se han notificado casos de agresividad en la experiencia post-comercialización.

⁴ Se han recibido notificaciones de trastornos extrapiramidales incluyendo distonía oro-facial, en pacientes que a veces padecían trastornos del movimiento subyacentes o en aquellos tratados con neurolépticos.

⁵ Generalmente notificado en pacientes tratados con paroxetina y con hipertensión preexistente o ansiedad.

⁶ Se debe de valorar la interrupción del tratamiento con paroxetina si las pruebas de función hepática muestran elevaciones prolongadas.

* Estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes de 50 años y mayores, evidencian un incremento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes que reciben tratamiento con ISRSs y antidepresivos tricíclicos. No se conoce el mecanismo que produce este riesgo.

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con Paroxetina

La suspensión del tratamiento (particularmente cuando se realiza de forma brusca), con frecuencia da lugar a síntomas de retirada. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias, sensación de descarga eléctrica, acúfenos), alteraciones del sueño (incluyendo sueños muy vividos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, y cefalea. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados y se resuelven espontáneamente; sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por ello se recomienda que cuando no sea necesario continuar el tratamiento con sertralina, se suspenda el tratamiento de forma gradual, disminuyendo progresivamente la dosis (ver secciones Posología y Administración, Advertencia y Precauciones especiales de uso).

POBLACIONES ESPECIALES

Población Pediátrica

En ensayos clínicos se observaron los siguientes acontecimientos adversos:

Aumento de comportamientos suicidas (incluyendo intentos de suicidio y pensamientos suicidas), comportamientos autolesivos y aumento de la hostilidad. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en ensayos clínicos en adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor. El aumento de hostilidad apareció particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo, y especialmente en niños menores de 12 años.


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 PROTEX S.A.
 DIRECTORA LEGAL
 APODERADA LEGAL

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

Además, se observaron otros trastornos como: disminución del apetito, temblor, sudoración, hiperquinesia, agitación, labilidad emocional (incluyendo llanto y cambios del estado de ánimo), acontecimientos adversos relacionados con sangrado, predominantemente en piel y en mucosas. Los acontecimientos observados después de la fase de disminución gradual de la dosis hasta la interrupción del tratamiento con paroxetina son: labilidad emocional (incluyendo llanto, cambios del estado de ánimo, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

A partir de la información disponible, se conoce que el margen de seguridad de la paroxetina en caso de sobredosis es amplio.

La experiencia en casos de sobredosis con paroxetina indica que, además de los síntomas mencionados en la sección "Reacciones adversas", puede aparecer fiebre y contracciones musculares involuntarias.

Los pacientes se recuperan generalmente sin secuelas graves incluso cuando han tomado dosis de hasta 2000 mg. De forma ocasional se han notificado casos de reacciones tales como coma o cambios en el ECG, muy raramente con un desenlace fatal, y en general cuando se tomó paroxetina en sobredosificación conjuntamente con otros fármacos psicótrópos, con o sin alcohol.

Tratamiento

No se conoce antídoto específico.

El tratamiento comprende las medidas generales habituales utilizadas frente a la sobredosis por cualquier antidepresivo. Puede considerarse la administración de 20 a 30 gramos de carbón activado, si es posible pocas horas después de la ingesta de la sobredosis, para disminuir la absorción de paroxetina. Asimismo, se recomienda un tratamiento conservador con vigilancia de las constantes vitales y observación del enfermo. Se debe manejar al paciente tal y como se indique clínicamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital mas cercano o comunicarse con los:

Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA): (011) 4861-8447

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

Mixegan/Paroxetina 10mg: Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Mixegan/Paroxetina 20mg: Envases conteniendo 10, 30, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Mixegan/Paroxetina 30mg: Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Importado por: APOTEX S.A

Caaguazú 7235. CABA. Argentina. -

Director Técnico: Maria T. Manzolido Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.160**

Fecha de la última revisión: / /


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
ABOGERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-79282437 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 11:30:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 11:30:11 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE**MIXEGAN****PAROXETINA 10 mg, 20 mg y 30 mg****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

INDUSTRIA CANADIENSE

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- ✓ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- ✓ Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es y para qué se utiliza MIXEGAN.
2. Antes de usar este medicamento.
3. Uso apropiado de MIXEGAN.
4. Efectos indeseables.
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
6. Presentaciones.
7. Modo de conservación y almacenamiento

1. Qué es y para qué se utiliza MIXEGAN

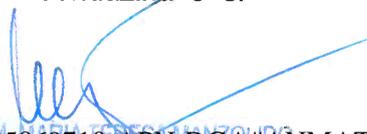
Mixegan / Paroxetina es un medicamento que se utiliza para tratar:

- **Episodio Depresivo Mayor.**
- **Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC).**
- **Trastorno de Angustia con y sin agorafobia.**
- **Trastorno de Ansiedad social/Fobia social.**
- **Trastorno de Ansiedad Generalizada.**
- **Trastorno por Estrés Post-traumático (TEPT).**

2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO**No use este medicamento MIXEGAN / PAROXETINA**

- Si es alérgico (hipersensible) a la paroxetina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si está siendo tratado con medicamentos denominados inhibidores de la enzima monoamino-oxidasa (IMAO, incluyendo moclobemida y cloruro de metiltionina (azul de metileno)), o si ha estado bajo tratamiento con cualquiera de estos medicamentos en las dos últimas semanas.
- Si está tomando un medicamento antipsicótico denominado tioridazina o el antipsicótico denominado pimozida.

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT



APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, informe a su médico si usted:

- Está tomando otros medicamentos.
- Está tomando tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama (o problemas de fertilidad).
La Paroxetina puede hacer que tamoxifeno sea menos efectivo, por lo que su médico debería recomendarle tomar otro antidepresivo.
- Padece algún problema del riñón, hígado o corazón.
- Padece epilepsia o si presenta convulsiones o crisis epilépticas.
- Ha tenido episodios maníacos (pensamientos o comportamientos excesivamente activos).
- Está siendo tratado con terapia electro-convulsiva (TEC).
- Tiene propensión al sangrado o a la aparición de hematomas, o está siendo tratado con algún medicamento que pueda aumentar el riesgo de hemorragia (incluyendo medicamentos tales como warfarina (acenocumarol), antipsicóticos como perfenazina o clozapina, antidepresivos tricíclicos, medicamentos para tratar el dolor y la inflamación llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, celecoxib, etodolaco, diclofenaco, meloxicam).
- Padece diabetes.
- Está tomando una dieta baja en sodio.
- Padece glaucoma (presión ocular elevada).
- Está embarazada o si piensa quedarse embarazada.
- Tiene menos de 18 años de edad

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

Toma de Paroxetina con los alimentos, bebidas y alcohol

Mixegan / Paroxetina puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda tomarla por la mañana con alimentos, lo que puede reducir la probabilidad de que aparezcan náuseas. No debe consumir alcohol mientras esté tomando Paroxetina, debido a que sus síntomas o efectos adversos pueden empeorar.

Conducción y uso de máquinas

La Paroxetina puede producir mareo o somnolencia. No debe conducir, manejar maquinaria pesada ni practicar otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta a su capacidad para realizar estas actividades.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico sobre cualquier otro medicamento (recetado, no recetado o alternativo) que esté tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar. No debe usar otros medicamentos al mismo tiempo que Mixegan / Paroxetina a menos que su médico esté informado y lo apruebe previamente

Indique a su médico si usted está tomando o ha tomado recientemente:

- Medicamentos llamados inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO, incluyendo moclobemida y cloruro de metiltionina (azul de metileno)).
- Los medicamentos denominados tioridazina o pimozida, que son antipsicóticos.
- Ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y otros medicamentos llamados antiinflamatorios no esteroideos como celecoxib, etodolaco, diclofenaco y meloxicam, usados para tratar el dolor y la inflamación.
- Tramadol y petidina, analgésicos.
- Medicamentos llamados triptanes, como el sumatriptán, usados para tratar la migraña.


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DISTRIBUIDORA ÚNICA
 APODERADA LEGAL

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

- Otros antidepresivos, incluyendo otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos como clomipramina, nortriptilina y desipramina.
- Un suplemento de la dieta llamado triptófano.
- Medicamentos como el litio, risperidona, perfenazina, clozapina (antipsicóticos) usados para tratar algunas enfermedades psiquiátricas.
- Fentanilo, usado en anestesia o para tratar el dolor crónico.
- Una combinación de fosamprenavir y ritonavir, usada para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Hierba de San Juan, una hierba medicinal para tratar la depresión.
- Fenobarbital, fenitoína, valproato de sodio o carbamacepina, usados para tratar las convulsiones o la epilepsia.
- Atomoxetina, medicamento usado para tratar el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).
- Prociclidina, usado para aliviar el temblor, especialmente en la enfermedad de Parkinson.
- Warfarina y otros medicamentos (denominados anticoagulantes).
- Propafenona, flecainida y medicamentos usados para tratar los trastornos del ritmo cardíaco.
- Metoprolol, un beta-bloqueante usado para tratar la tensión arterial alta y los trastornos cardíacos.
- Pravastatina, usado para tratar los niveles altos de colesterol.
- Rifampicina, usado para tratar la tuberculosis (TB) y la lepra.
- Linezolid, un antibiótico.
- Tamoxifeno, usado para tratar el cáncer de mama (o problemas de fertilidad).

3. USO APROPIADO DE MIXEGAN

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Su médico determinará que dosis es la adecuada para usted. La mayoría de las personas comienzan a sentirse mejor después de un par de semanas. Si pasado este tiempo no comienza a sentirse mejor, consulte a su médico. El puede decidir aumentarle la dosis gradualmente hasta la dosis máxima diaria.

Paroxetina se administra por vía oral, se recomienda hacerlo por la mañana y con alimentos.

Continúe tomando paroxetina mientras su médico se lo indique. El tratamiento puede prolongarse varios meses o incluso más tiempo.

DEPRESIÓN.

La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. En el caso de una respuesta insuficiente, su médico puede aumentar gradualmente la dosis hasta un máximo de 50 mg/día con incrementos de 10 mg de acuerdo con su respuesta clínica. Su médico decidirá la duración de su tratamiento, el cual dura por lo general al menos 6 meses.

TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

La dosis recomendada es de 40 mg/día. El tratamiento debe iniciar con 20 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg en intervalos de no menos de una semana, hasta alcanzar la dosis recomendada. Su médico puede indicarle aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada.

El tratamiento puede durar desde varios meses o incluso más prolongado.

TRASTORNO DE ANGUSTIA

FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORÍA TÉCNICA
APOYADA LEGAL

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

La dosis recomendada es de 40 mg/día. El tratamiento debe iniciar con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg y con intervalos de al menos una semana hasta alcanzar la dosis recomendada, de acuerdo con la respuesta obtenida.

Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día. En este último caso, su médico decidirá si hacerlo o no.

Su médico le indicará seguir con el tratamiento hasta asegurarse que usted esté libre de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más prolongado.

TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL/FOBIA SOCIAL

La dosis recomendada es de 20 mg/día. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, puede que su médico indique a usted aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg/día.

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

La dosis recomendada es de 20 mg/día. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, puede que su médico indique a usted aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg/día.

TRASTORNOS POR ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO

La dosis recomendada es de 20 mg/día. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, su médico puede decidir aumentarle la dosis de manera gradual en incrementos de 10 mg, y hasta un máximo de 50 mg/día.

4. EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos más comunes:

Muy frecuentes:

- Nauseas
- Cambios en el deseo o función sexual (falta de orgasmo, eyaculaciones anormales)

Frecuentes

- Aumento de los niveles de colesterol en sangre, disminución del apetito
- Dificultad para dormir o somnolencia, agitación, sueños anormales (incluyendo pesadillas)
- Mareos, temblores, dolor de cabeza, dificultad para concentrarse
- Visión borrosa
- Bostezos
- Estreñimiento, diarrea, vómitos, sequedad de boca
- Sudoración
- Debilidad inusual, ganancia de peso

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

FARM. MARÍA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APOLLENADATELUME

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Mixegan / Paroxetina

- Este medicamento esta indicado en adultos mayores de 18 años.
- Si usted está deprimido y/o tiene trastornos de ansiedad, a veces puede tener pensamientos de hacerse daño a sí mismo o suicidarse. Éstos pueden aumentar al principio del tratamiento con antidepresivos, ya que todos estos medicamentos tardan un tiempo en hacer efecto, que normalmente es de unas dos semanas, pero a veces puede ser más tiempo. Si tiene pensamientos de hacerse daño o suicidarse en cualquier momento, contacte a su médico lo antes posible.
- El uso de paroxetina se ha asociado con inquietud desagradable y necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o de pie (acatisia). Si desarrolla estos síntomas, contáctese con su médico.
- Algunos pacientes pueden presentar confusión, sudoración, temblor, escalofríos, alucinaciones (visiones o sonidos extraños), movimientos bruscos repentinos o aumento del ritmo del corazón. Estos son síntomas del síndrome serotoninérgico. Si tiene alguno de estos síntomas póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si toma más Mixegan / Paroxetina del que debe

Dosis superiores a las recomendadas pueden dar lugar a un incremento de los efectos adversos, como fiebre o contracción involuntaria de los músculos. En caso de sobredosis o ingestión accidental concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA): (011) 4861-8447

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Si olvidó tomar Mixegan / Paroxetina

Si olvidó tomar una dosis, y lo recuerda antes de acostarse, tómela inmediatamente. Tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si lo recuerda durante la noche o al día siguiente, omita la dosis olvidada.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No interrumpa el tratamiento con Mixegan / Paroxetina, aunque crea que se encuentra mejor.

Es importante que continúe tomando Mixegan / Paroxetina mientras se lo diga su médico.

Si va a dejar el tratamiento, su médico le indicará cómo reducir las dosis lentamente durante un periodo de varias semanas o meses, esto le ayudará a reducir el riesgo de sufrir síntomas de retirada. Si experimenta síntomas de retirada graves, consulte a su médico.

FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico

6. PRESENTACIONES

Mixegan/Paroxetina 10mg: Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Mixegan/Paroxetina 20mg: Envases conteniendo 10, 30, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Mixegan/Paroxetina 30mg: Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar entre 15 a 30°C. Proteger de la humedad.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

“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”

Importado por: APOTEX S.A.

Caaguazú 7235, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (54 11) 4001-2061

Directora Técnica: María T. Manzolido – Farmacéutica.

Fabricado por: Apotex Inc. 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.160**

Fecha de actualización del Prospecto: ... / ... / ...


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2020-35869710-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-79282437 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 11:29:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 11:29:04 -03:00