Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0268

BUENOS AIRES, 11 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019936-10-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PAXIL CR / PAROXETINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA 12,5mg – 25mg; aprobada por Certificado Nº 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 las Disposiciones Nros.: 5904/96 y 3855/98.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0268

Que a fojas 130 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PAXIL CR / PAROXETINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA 12,5mg – 25mg, aprobada por Certificado Nº 50.588 y Disposición Nº 7104/02, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 21 a 34, 35 a 48 y 49 a 62.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7104/02 los prospectos autorizados por las fojas 21 a 34 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0268

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.588 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019936-10-6

DISPOSICION Nº

js

0268

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0268..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.588 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PAXIL CR / PAROXETINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA 12,5mg – 25mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7104/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010937-02-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3532/10.-	Prospectos de fs. 21 a 34, 35 a 48 y 49 a 62, corresponde desglosar de fs. 21 a 34.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.588 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....11 ENE 2011.....,del mes de.....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-019936-10-6

DISPOSICIÓN Nº

js

0268

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 21 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Venta Bajo Receta Archivada
PSICOTRÓPICO LISTA IV

Elaborado en Estados Unidos

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada comprimido de **PAXIL® CR** 12,5 mg contiene:
Clorhidrato de Paroxetina (equivalente a 12,5 mg de Paroxetina) 14,25 mg; Lactosa monohidrato malla #200 109,67 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 48,07 mg; Povidona K29-32 6,5 mg; Dióxido de silicio 0,82 mg; Estearato de magnesio 2,05 mg; Compitrol 888 15,04 mg; Óxido de hierro amarillo 0,02 mg; Eudragit L30 D-55 46,09 mg; Talco 3,45 mg; Trietil citrato 1,38 mg; Opadry amarillo YS-1-2007 6,45 mg.
Cada comprimido de **PAXIL® CR** 25 mg contiene:
Clorhidrato de Paroxetina (equivalente a 25 mg de Paroxetina) 28,51 mg; Lactosa monohidrato malla #200 109,64 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 48,07 mg; Povidona K29-32 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.
La eficacia de **PAXIL® CR** en el tratamiento de un episodio de depresión mayor fue establecida en dos estudios controlados de 12 semanas realizados en pacientes ambulatorios diagnosticados con la categoría DSM-IV de trastorno de depresión mayor (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).
El médico que opte por el uso de **PAXIL® CR** para períodos prolongados debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo de la droga para el paciente individual.

Trastorno de Pánico:
PAXIL® CR está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia, según se define en DSM-IV.

Trastorno de Ansiedad Social:
PAXIL® CR está indicado para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social, también conocido como Fobia Social según los criterios de DSM-IV.
La efectividad de **PAXIL® CR** en el tratamiento a largo plazo del Trastorno de Ansiedad Social, por más de 12 semanas, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios adecuados y bien controlados. Por este motivo, el médico que elige prescribir **PAXIL® CR** por períodos prolongados, debería evaluar periódicamente el uso de la droga en cada paciente (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Trastorno Disfórico Premenstrual:
PAXIL® CR está indicado para el tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Farmacodinamia:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 22 MESA DE ENTRADAS

La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina) y se cree que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno de pánico, se relacionan con su inhibición específica de la recaptación de serotonina en las neuronas encefálicas.

La paroxetina no se relaciona químicamente con antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos ni con otros antidepresivos disponibles.

Los principales metabolitos de la paroxetina son productos polares y conjugados de oxidación y metilación, los cuales se depuran fácilmente. En vista de su carencia relativa de actividad farmacológica, es menos probable que contribuyan a los efectos terapéuticos de la paroxetina.

El metabolismo no deteriora la acción selectiva de la paroxetina sobre la captación neuronal de 5-HT.

La paroxetina posee una baja afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, ya que los estudios realizados en animales han indicado que sólo posee propiedades anticolinérgicas leves.

De acuerdo con esta acción selectiva, los estudios realizados *in vitro* han señalado que, en contraste con los antidepresivos tricíclicos, la paroxetina exhibe poca afinidad por los receptores adrenérgicos alfa1, alfa2 y beta, dopamina (D2), símil 5-HT1, 5-HT2 y receptores de histamina (H1). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos *in vitro* es sustanciada por estudios realizados *in vivo* que demuestran la carencia de propiedades hipotensivas y depresivas del SNC.

La paroxetina no afecta la función psicomotora ni potencia los efectos depresivos del etanol.

Como ocurre con otros inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT, la paroxetina ocasiona síntomas de estimulación excesiva del receptor 5-HT cuando se administra a animales que recibieron previamente inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o triptófano.

Los estudios conductistas y del EEG indican que la paroxetina se activa débilmente, al administrarse a dosis generalmente superiores a las requeridas para inhibir la recaptación de 5-HT. Las propiedades activadoras no son de naturaleza "similar a la anfetamina".

Los estudios realizados en animales indican que la paroxetina es bien tolerada por el sistema cardiovascular.

Después de administrarse a sujetos sanos, la paroxetina no produce cambios clínicamente significativos en la tensión arterial, frecuencia cardíaca y ECG.

Los estudios indican que, en contraste con los agentes antidepresivos que inhiben la captación de noradrenalina, la paroxetina es muy poco propensa a inhibir los efectos antihipertensivos de la guanetidina.

Farmacocinética:
La paroxetina es bien absorbida luego de la administración oral, y sufre un metabolismo de primer paso. Los comprimidos de paroxetina de liberación controlada regulan la velocidad de disolución de la paroxetina durante un período de 4 a 5 horas. Además de controlar la velocidad de liberación del fármaco *in vivo*, una capa entérica demora el inicio de la liberación del fármaco hasta que los comprimidos de paroxetina de liberación controlada han salido del estómago. En comparación con las formulaciones de paroxetina de liberación inmediata, los comprimidos de liberación controlada poseen una velocidad de absorción reducida.
La excreción urinaria de paroxetina inalterada es generalmente inferior al 2% de la dosis, mientras que la de los metabolitos es de aproximadamente el 64% de la dosis. Cerca de un 36% de la dosis se excreta en las heces, probablemente a través de la bilis, de la cual la paroxetina

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 23 MESA DE ENTRADAS

inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por tanto, la paroxetina se elimina casi totalmente por la ruta metabólica.

La excreción del metabolito es bifásica; inicialmente, es un resultado del metabolismo de primer paso y, posteriormente, es controlada por la eliminación sistémica de paroxetina.

La vida media de eliminación es variable, pero generalmente es de aproximadamente un día.

Las concentraciones sistémicas de estado estacionario se alcanzan una vez que transcurren 7-14 días después del inicio del tratamiento, ya sea con formulaciones de liberación inmediata o controlada; la farmacocinética no parece cambiar durante la terapia a largo plazo.

No se ha encontrado correlación alguna entre las concentraciones plasmáticas de paroxetina y el efecto clínico (experiencias adversas y eficacia).

Debido al metabolismo de primer paso, la cantidad de paroxetina disponible en la circulación sistémica es menor que la absorbida a partir de las vías gastrointestinales.

La paroxetina se distribuye ampliamente en los tejidos, ya que los cálculos farmacocinéticos indican que sólo el 1% de la paroxetina en el cuerpo reside en el plasma.

Aproximadamente el 95% de la paroxetina presente en el plasma a concentraciones terapéuticas se fija a proteínas plasmáticas.

Los aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina tienen lugar en los sujetos de edad avanzada, individuos con insuficiencia renal severa y en aquellos que presentan insuficiencia hepática, pero el intervalo de concentraciones plasmáticas coincide parcialmente con el que se observa en los sujetos adultos sanos.

Datos Preclínicos de Seguridad:
Se han realizado estudios de toxicología en monos rhesus y ratas albinas; en ambos, la vía metabólica es similar a la descripta en los seres humanos. Como es de esperarse con las aminas lipofílicas, incluyendo a los antidepresivos tricíclicos, se detectó fosfolipidosis en ratas. No se observaron casos de fosfolipidosis en estudios realizados en primates, de hasta un año de duración, a dosis 6 veces superiores a los límites recomendados de dosificación clínica.

Carcinogenicidad: En estudios de dos años de duración, realizados en ratones y ratas, la paroxetina no tuvo efecto tumorigénico.

Genotoxicidad: En una serie de pruebas realizadas *in vitro* e *in vivo*, no se observó genotoxicidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Adultos
PAXIL® CR debe administrarse como una sola dosis diaria, por lo general en la mañana, con o sin alimentos. Se debe informar a los pacientes que los comprimidos de **PAXIL® CR** no deben masticarse ni triturarse, y deben tragarse enteros.

Trastorno de Depresión Mayor:
La dosis inicial recomendada es de 25 mg/día. 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, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de al menos una semana. Al igual que con todos los fármacos antidepresivos, se debe revisar y ajustar la dosificación, cuando sea necesario, dentro de las 2 ó 3 semanas posteriores al inicio de la terapia, y en lo

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 24 MESA DE ENTRADAS

sucesivo, si se considera clínicamente adecuado.
Los pacientes que padecen depresión deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses.

Trastorno de Pánico:
Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 12,5 mg/día, aumentando la dosis semanalmente con incrementos de 12,5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Es posible que algunos pacientes se vean beneficiados al realizarse aumentos en su dosificación hasta un máximo de 75 mg/día.
Se recomienda administrar una dosis inicial baja, con el fin de minimizar el agravamiento potencial de la sintomatología del pánico, la cual generalmente se reconoce que se presenta de manera temprana en el tratamiento de este trastorno.
Los pacientes que padecen trastorno de pánico deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses, o aún mayor.

Trastorno Disfórico Premenstrual:
La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día. Es posible que algunas pacientes que no responden a la dosis de 12,5 mg se vean beneficiadas al realizarse aumentos en su dosificación a 25 mg/día. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de al menos una semana.
Se debe evaluar periódicamente a las pacientes con TDPM para poder determinar la posible necesidad de tratamiento continuo.

Trastorno de Ansiedad Social:
La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg diarios. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 12,5 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12,5 mg/día según se requieran, hasta un máximo de 37,5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de al menos una semana.

Información General:
Pacientes de edad avanzada:
En pacientes de edad avanzada se presentan aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina, pero el intervalo de concentraciones coincide parcialmente con el observado en sujetos más jóvenes.
Se debe iniciar la dosificación a 12,5 mg/día, pudiendo aumentarla hasta alcanzar 50 mg/día.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):
No se ha comprobado la eficacia de la paroxetina en niños menores de 18 años. Estudios clínicos controlados en depresión no demostraron eficacia y no sustentaron el uso de la paroxetina en el tratamiento de la depresión en niños menores de 18 años.

Insuficiencia renal/hepática:
Se han observado mayores concentraciones de **PAXIL® CR** en plasma en pacientes con insuficiencia hepática o renal (clearance de creatinina <30 ml/min). Por lo tanto, la dosis se debe limitar al extremo más bajo del rango terapéutico.

Discontinuación de Paroxetina:
Al igual que otras drogas psicoactivas, generalmente debe evitarse la discontinuación abrupta (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**). En estudios clínicos recientes, el régimen usado en la etapa de discontinuación involucró una disminución gradual en la dosis diaria de 10 mg/día (equivalente a 12,5 mg/día de **PAXIL® CR**) en intervalos semanales. Cuando se alcanzó la dosis diaria de 20 mg/día (equivalente a 25 mg/día de **PAXIL® CR**), los pacientes continuaron con esta dosis durante una semana antes de terminar con el tratamiento.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 25 MESA DE ENTRADAS

Si después de disminuir la dosis o de discontinuar el tratamiento se observan síntomas de intolerancia, debería considerarse reanudar la dosis anteriormente prescripta. Subsecuentemente, el médico debería continuar con la disminución en la dosificación de una manera más gradual.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad conocida a la paroxetina y a los excipientes.
Al igual que con otros antidepresivos, **PAXIL® CR** no debe administrarse en combinación con drogas inhibidoras de la monoaminooxidasa (IMAO) (incluyendo linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltionina (azul de metileno)) o dentro de las 2 semanas de terminado el tratamiento con IMAO.
De igual modo, no deben administrarse los IMAO hasta dos semanas después de terminado el tratamiento con **PAXIL® CR**.
PAXIL® CR no debe administrarse en combinación con tioridazina, porque al igual que otras drogas inhibidoras de la enzima hepática CYP_{450} 2D6, la paroxetina puede elevar los niveles plasmáticos de la tioridazina (Ver **Interacciones**). La administración de tioridazina sola puede producir la prolongación del intervalo QTc asociada con arritmia ventricular seria como torsades de pointes y muerte súbita.
PAXIL® CR no debe administrarse en combinación con pimozida (Ver **Interacciones**).
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 en adultos 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,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad):
El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de surgimiento de pensamientos y comportamiento suicidas, en niños y adolescentes que padecen Trastorno de Depresión Mayor y otros trastornos psiquiátricos. En estudios clínicos, los eventos adversos relacionados con suicidio (intencionalidad suicida y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento opuesto e ira) fueron más frecuentemente observados en niños y adolescentes tratados con paroxetina, comparado con aquellos tratados con placebo (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). No se disponen de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto al crecimiento, al desarrollo madurativo, cognitivo y del comportamiento.

Deterioro clínico y riesgo de suicidio en adultos:
En adultos jóvenes, especialmente aquellos con Trastorno Depresivo Mayor, el riesgo de comportamiento suicida puede incrementarse durante el tratamiento con **PAXIL® CR**. Un análisis de estudios controlados con placebo en adultos con desórdenes psiquiátricos mostraron mayor frecuencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (definidos prospectivamente entre 18 y 24 años de edad) tratados con paroxetina en comparación con placebo (17/776 [2,19%] versus 5/542 [0,92%]); aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En los grupos etarios mayores (25-64 años de edad y ≥65 años), no se observó este incremento. En adultos con Trastorno Depresivo Mayor (todas las edades), hubo un incremento estadísticamente significativo en la frecuencia de comportamiento suicida en pacientes tratados con paroxetina en comparación con los tratados con placebo (11/3.455 [0,32%] versus 1/1.978 [0,05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio).
Sin embargo, la mayoría de los intentos relacionados con paroxetina (8 de 11) fueron en adultos jóvenes en edades comprendidas entre 18 y 30 años. Estos datos de Trastorno Depresivo Mayor sugieren que la mayor frecuencia observada en la población de adultos jóvenes con trastorno psiquiátricos puede extenderse más allá de los 24 años de edad.
Los pacientes con depresión pueden experimentar deterioro de sus síntomas depresivos y/o surgimiento de ideas y comportamientos suicidas (intencionalidad suicida), se encuentren o no tomando medicaciones antidepresivas. Este riesgo persiste hasta que ocurra una remisión significativa. Es una experiencia clínica general que con todas las terapias antidepresivas, el riesgo de suicidio se incremente en las etapas iniciales de la recuperación.

Otras afecciones psiquiátricas para las que se prescribe paroxetina, pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de comportamiento suicida, estas afecciones, pueden también coexistir con el Trastorno Depresivo Mayor.

Adicionalmente, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que demuestran un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en mayor riesgo de presentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio.
Todos los pacientes deben ser vigilados para determinar deterioro clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y suicidio durante el transcurso del tratamiento, especialmente al inicio de un curso de tratamiento o cuando realicen cambios en la dosis, ya sean incrementos o reducciones de la misma.

Acatisia:
Raramente, se ha asociado el uso de **PAXIL® CR** u otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una sensación interna de inquietud y agitación psicomotora, tal como la incapacidad para permanecer sentado o de pie y generalmente está asociada con malestar subjetivo. Ésta tiene una mayor probabilidad de presentarse en las primeras semanas de tratamiento.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 27 MESA DE ENTRADAS

Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno:
En raras ocasiones, asociado con el tratamiento con **PAXIL® CR** puede presentarse el desarrollo de un síndrome serotoninérgico o eventos del tipo del síndrome neuroléptico maligno, particularmente cuando es combinado con otros fármacos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden resultar en afecciones que ponen en riesgo la vida, el tratamiento con **PAXIL® CR** debe discontinuarse si se presenta esa situación (caracterizados por un conjunto de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, incluyendo alteraciones del estado mental tales como confusión, irritabilidad, agitación extrema progresando a delirio y coma) y debe instaurarse tratamiento sintomático de apoyo. **PAXIL® CR** no debe usarse en combinación con precursores de la serotonina (tales como L-triptofano, oxitriptan) debido al riesgo del síndrome serotoninérgico (Ver **CONTRAINDICACIONES e Interacciones**).

Manía y Trastorno Bipolar:
Un episodio depresivo mayor puede ser la manifestación inicial del trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en estudios clínicos) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en los pacientes con riesgo de padecer trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deberían ser adecuadamente evaluados para determinar si se encuentran en riesgo de padecer trastorno bipolar; esa evaluación debería incluir antecedentes psiquiátricos detallados, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Debe destacarse que la paroxetina no está aprobada para uso en el tratamiento de la depresión bipolar. Igual que con todos los antidepresivos, la paroxetina debería usarse con precaución en los pacientes con una historia de manía.

Tamoxifeno:
Algunos estudios han mostrado que la eficacia de tamoxifeno, medido por el riesgo de recaída de cáncer de mama/mortalidad, puede ser reducida cuando se co-prescribe con **PAXIL® CR** como resultado de la inhibición irreversible de paroxetina sobre CYP2D6 (Ver **Interacciones**). Este riesgo puede incrementarse con una mayor duración de la co-administración. Cuando tamoxifeno es utilizado para el tratamiento o prevención del cáncer de mama, los médicos deben considerar el uso de antidepresivos alternativos con poca o nula inhibición sobre CYP2D6.

Fracturas óseas:
Estudios epidemiológicos sobre el riesgo de fracturas óseas luego de la exposición a algunos antidepresivos, incluyendo ISRSs, han reportado una asociación con fracturas. Este riesgo ocurre durante el tratamiento y es mayor en los estadíos tempranos del mismo. La posibilidad de fractura debe ser considerada en el cuidado de los pacientes tratados con **PAXIL® CR**.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa:
El tratamiento con **PAXIL® CR** debe iniciarse con precaución por lo menos 2 semanas luego de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO y la dosis de **PAXIL® CR** debe aumentarse gradualmente hasta obtener la respuesta óptima (Ver **CONTRAINDICACIONES e Interacciones**).

Insuficiencia renal/hepática:
Se recomienda proceder con precaución en pacientes con deterioro renal severo o en aquellos con deterioro hepático (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Epilepsia:
Como ocurre con otros antidepresivos, la formulación **PAXIL® CR** debe emplearse con precaución en los pacientes con epilepsia.

Convulsiones:
La incidencia general de casos de convulsiones es inferior al 0,1% en los pacientes tratados con

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

paroxetina. Se debe suspender la administración del fármaco en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Terapia electroconvulsiva:
Existe poca experiencia clínica concerniente a la administración concurrente de paroxetina y terapia electroconvulsiva.

Glaucoma:
Como ocurre con otros ISRSs, la paroxetina puede ocasionar midriasis y debe emplearse con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Hiponatremia:
Se ha reportado raramente, predominantemente en ancianos. La hiponatremia generalmente revierte con la discontinuación de la paroxetina.

Hemorragia:
Se han comunicado casos de hemorragias en la piel y en las membranas mucosas (incluyendo hemorragia gastrointestinal) después del tratamiento con paroxetina. Por tanto, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes bajo tratamiento concomitante con fármacos que representan algún aumento en el riesgo de sufrir hemorragias, así como en pacientes con tendencia conocida a presentar hemorragias, o que padecen trastornos predisponentes.

Trastornos cardíacos:
Se deben tomar las precauciones usuales en los pacientes que padecen trastornos cardíacos.

Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con paroxetina en adultos:
En estudios clínicos en adultos, los eventos adversos observados al discontinuar el tratamiento se presentaron en 30% de los pacientes tratados con paroxetina en comparación con 20% de los tratados con placebo. La ocurrencia de síntomas de discontinuación no es la misma que la que ocurriría si la droga fuese adictiva o produjera dependencia como sucedería con una sustancia de abuso.

Se han reportado mareos, trastornos sensoriales (incluyendo parestesia, sensaciones de descarga eléctrica y tinitus), trastornos del sueño (incluyendo pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas, temblor, confusión, sudoración, cefalea y diarrea. Generalmente estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Generalmente se presentan en los primeros días después de discontinuar el tratamiento, pero, en raras ocasiones, ha habido reportes de esos síntomas en pacientes que han omitido inadvertidamente una dosis. Usualmente, estos síntomas son autolimitados y en condiciones normales remiten antes de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden ser prolongados (de 2-3 meses o más). Por lo tanto, se recomienda que al discontinuar el tratamiento, la dosis de paroxetina sea reducida gradualmente durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN - Discontinuación de Paroxetina**).

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con paroxetina en niños y adolescentes:
En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en el 32% de los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con paroxetina, que ocurrieron con una frecuencia de al menos 2% de pacientes y en una proporción de al menos el doble que la observada con placebo, fueron: Inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 29 MESA DE ENTRADAS

Interacciones:

Drogas serotoninérgicas:

Igual que con otros ISRSs (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), la coadministración con drogas serotoninérgicas puede producir varios efectos asociados con la 5-HT (síndrome serotoninérgico: Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Debe recomendarse precaución y se requiere un monitoreo más estrecho cuando drogas serotoninérgicas (como por ejemplo: L-triptofano, triptanos, tramadol, antidepresivos ISRSs, litio, fentanilo y preparaciones a base de hipericina) se combinan con **PAXIL® CR**. El uso concomitante de **PAXIL® CR** e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltionina (azul de metileno)) está contraindicado (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Pimozida:

En un estudio con una única dosis baja de pimozida (2 mg) se han demostrado niveles incrementados de la misma cuando se coadministró con paroxetina.
Esto se explica por las conocidas propiedades inhibidoras de la paroxetina sobre el CYP2D6. Debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y su conocida habilidad de prolongar el intervalo QT, está contraindicado el uso concomitante de pimozida y **PAXIL® CR** (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Enzimas metabolizadoras de drogas:

Las drogas que inducen o inhiben las enzimas hepáticas metabolizadoras pueden afectar el metabolismo o la farmacocinética de la paroxetina.
Cuando se debe administrar paroxetina en forma conjunta con un conocido inhibidor de la metabolización de la droga se recomienda utilizar la dosis mínima. No se considera necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra junto con inductores conocidos de la enzima metabolizadora de la droga (carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente en la dosis debe basarse en el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir: La administración concurrente de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Cualquier ajuste de la dosificación debe realizarse monitoreando el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Prociclidina: La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

Anticonvulsivantes: Carbamazepina, fenitoína, valproato sódico. La administración concomitante no muestra ningún efecto en los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos en los pacientes epilépticos.

Potencia inhibidora de la CYP2D6 de la paroxetina:

Igual que con otros antidepresivos, incluyendo otros ISRSs, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo hepático P_{450}. La inhibición de la enzima CYP2D6 puede resultar en una elevación de las concentraciones plasmáticas de las drogas coadministradas metabolizadas por esta enzima. Éstas incluyen algunos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo: Amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (por ejemplo: Perfenazina y tioridazina, ver **CONTRAINDICACIONES**), risperidona, algunos antiarrítmicos de Tipo 1c (por ejemplo: Propafenona y flecainida) y metoprolol.
Tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, endoxifeno, producido por CYP2D6 y contribuye significativamente a la eficacia de tamoxifeno. La inhibición irreversible de CYP2D6 por paroxetina conduce a la reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

CYP3A4:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS

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 la enzima CYP3A4 del citocromo P_{450}, no reveló efectos de la paroxetina sobre los parámetros farmacocinéticos de la terfenadina. Un estudio semejante de interacción *in vivo* no reveló efectos de la paroxetina sobre los parámetros farmacocinéticos del alprazolam y viceversa. No se espera que la administración concurrente de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que son sustratos de la enzima CYP3A4 represente un peligro.

Estudios clínicos han demostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no son afectadas o sólo son afectadas marginalmente (es decir, en un nivel que no justifica el cambio del régimen posológico) por:

- **alimentos**
- **antiácidos**
- **digoxina**
- **propranolol**
- **alcohol:** La paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; sin embargo, no es aconsejable el uso concomitante de **PAXIL® CR** y alcohol.

Embarazo y Lactancia:
Fertilidad
Algunos estudios clínicos han mostrado que los ISRSs (incluyendo **PAXIL® CR**) pueden afectar la calidad del esperma. Este efecto aparenta ser reversible luego de la discontinuación del tratamiento. Los cambios en la calidad del esperma pueden afectar la fertilidad en algunos hombres.
Embarazo
Pruebas en animales no han demostrado efectos embriotóxicos selectivos o teratogénicos.
Recientes estudios epidemiológicos respecto de los efectos en el embarazo luego de la exposición materna a antidepresivos durante el primer trimestre, han reportado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (por ejemplo: Defectos ventriculares y del atrio septal) asociadas con el uso de paroxetina. Los datos sugieren que el riesgo de tener un niño con un defecto cardiovascular luego de la exposición materna a la paroxetina es aproximadamente 1/50, comparado con la tasa esperada para dichos defectos de aproximadamente 1/100 niños en la población en general.
El médico deberá considerar la opción de tratamientos alternativos en mujeres embarazadas o en aquellas que planifiquen estarlo, y deberá prescribir **PAXIL® CR** sólo si el beneficio potencial es superior al posible riesgo. Si la decisión es discontinuar el tratamiento con **PAXIL® CR** en una mujer embarazada, el médico deberá consultar **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN - Discontinuación de Paroxetina y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con paroxetina en adultos**.
Ha habido reportes de nacimientos prematuros en mujeres embarazadas expuestas a la paroxetina o a otros ISRSs, aunque no se ha establecido una relación causal con la terapia con la droga.
Los neonatos deben ser observados si el uso materno de **PAXIL® CR** se prolongó en las etapas finales del embarazo, debido a que han habido reportes de complicaciones en neonatos expuestos a paroxetina o a otros ISRSs a fines del tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, no se ha confirmado una asociación causal con la terapia con la droga. Entre los hallazgos clínicos reportados se han descripto: Distress respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas relacionados con la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargo, llanto constante y somnolencia. En algunos casos los síntomas reportados fueron descriptos como síntomas de la discontinuación en los neonatos. En la mayoría de los casos, se reportó que las complicaciones surgieron tanto inmediatamente como al poco tiempo (<24 horas) después del parto.
Estudios epidemiológicos han mostrado que el uso de ISRSs (incluyendo paroxetina) en el embarazo, particularmente el uso en el embarazo avanzado, se asoció con un incremento en el

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 31 MESA DE ENTRADAS

riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPP). Se reportó un incremento del riesgo, entre niños nacidos de mujeres que usaron ISRSs en estadíos avanzados del embarazo, de 4 a 5 veces mayor que el observado en la población general (a razón de 1 a 2 por 1.000 embarazos).

Lactancia
Pequeñas cantidades de paroxetina son excretadas en la leche materna. En estudios publicados, las concentraciones séricas en los lactantes amamantados fueron no detectables (<2 ng/ml) o muy bajas (<4 ng/ml). No se observaron signos de efectos del fármaco en estos lactantes. Sin embargo, **PAXIL® CR** no debería usarse durante la lactancia a menos que los beneficios previstos para la madre justifiquen los riesgos potenciales para el lactante.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria:
La experiencia clínica existente ha demostrado que la terapia con paroxetina no se asocia con deterioro alguno de las funciones cognoscitivas o psicomotoras. Sin embargo, al igual que con todas las drogas psicoactivas, debe advertirse a los pacientes sobre su capacidad para conducir automóviles y operar maquinaria.
Aunque la paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol, no es aconsejable el uso concomitante de **PAXIL® CR** y alcohol.

REACCIONES ADVERSAS:
La intensidad y la frecuencia de algunas de las reacciones adversas pueden disminuir con la continuidad del tratamiento y no generalmente interrumpirlo.
Las reacciones adversas se detallan a continuación clasificadas por sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100, <1/10), poco comunes (≥1/1.000, <1/100), raramente (≥1/10.000, <1/1.000), muy raramente (<1/10.000), incluyendo reportes aislados. Las frecuencias de eventos comunes y poco comunes fueron determinadas, generalmente, a partir de un pool de datos de seguridad de una población >8.000 pacientes tratados con paroxetina en un estudio clínico y citados como un exceso de incidencia sobre el placebo. Los eventos de frecuencia raramente y muy raramente fueron determinados de datos post-comercialización y se refieren a una tasa de reportes en lugar de frecuencia verdadera.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Poco comunes: Sangrado anormal, predominantemente de la piel y membranas mucosas (mayormente equimosis).
Muy raramente: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune:
Muy raramente: Reacciones alérgicas (incluyendo urticaria y angioedema).

Trastornos endócrinos:
Muy raramente: Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos metabólicos y nutricionales:
Comunes: Incremento en los niveles de colesterol, disminución del apetito.
Raramente: Hiponatremia.
Se ha reportado hiponatremia predominantemente en pacientes ancianos y a veces debido al síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos psiquiátricos:
Comunes: Somnolencia, insomnio, agitación, sueños anormales (incluyendo pesadillas).
Poco comunes: Confusión, alucinaciones.
Raramente: Reacciones maníacas.
Estos síntomas pueden deberse por una enfermedad subyacente.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

Trastornos del sistema nervioso:
Comunes: Mareos, temblor, cefalea.
Poco comunes: Trastornos extrapiramidales.
Raramente: Convulsiones, acatisia, síndrome de las piernas inquietas (SPI).
Muy raramente: Síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonos, taquicardia y temblor).
Se han recibido algunas veces reportes de trastornos extrapiramidales incluyendo distonía oro-facial en pacientes con trastornos subyacentes del movimiento o que hubieran estado recibiendo medicación neuroléptica.

Trastornos oculares:
Comunes: Visión borrosa.
Poco comunes: Midriasis (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
Muy raramente: Glaucoma agudo.

Trastornos cardíacos:
Poco comunes: Taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares:
Poco comunes: Hipotensión postural.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:
Comunes: Bostezos.

Trastornos gastrointestinales:
Muy comunes: Náuseas.
Comunes: Constipación, diarrea, vómitos, sequedad bucal.
Muy raramente: Sangrado gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares:
Raramente: Elevación de las enzimas hepáticas.
Muy raramente: Eventos hepáticos (hepatitis, algunas veces asociada con ictericia y/o falla hepática).
Debe considerarse la discontinuación de la paroxetina si se observa una prolongada elevación de los resultados de las pruebas de la función hepática.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Comunes: Sudoración.
Poco comunes: Rash cutáneo.
Muy raramente: Reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, Sindrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios:
Poco comunes: Retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos del sistema reproductivo y trastornos mamarios:
Muy comunes: Disfunción sexual.
Raramente: Hiperprolactinemia / galactorrea.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:
Comunes: Astenia, aumento de peso.
Muy raramente: Edema periférico.

Síntomas observados luego de la discontinuación del tratamiento con paroxetina:
Comunes: Mareos, trastornos sensoriales, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.
Poco comunes: Agitación, náusea, temblor, confusión, sudoración, diarrea.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 33 MESA DE ENTRADAS

Al igual que con otras drogas psicoactivas, la discontinuación de la paroxetina (particularmente de manera abrupta), puede provocar síntomas como mareos, trastornos sensoriales (incluyendo parestesia, sensaciones del tipo shock eléctrico y tinitus), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblor, confusión, diarrea y sudoración. Por lo general son síntomas leves a moderados y se autolimitan. Ningún grupo especial de paciente pareció ser más sensible a estos síntomas. Se recomienda, por lo tanto, que cuando ya no se necesite el tratamiento antidepresivo, se proceda a discontinuarlo gradualmente mediante reducción progresiva de la dosis (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Reacciones adversas en Estudios Clínicos Pediátricos:
En estudios clínicos pediátricos se reportaron las siguientes reacciones adversas las cuales ocurrieron con una frecuencia de al menos 2% de pacientes y en una proporción de al menos el doble que la observada con placebo: Inestabilidad emocional (autoagresión, pensamientos suicidas, intencionalidad suicida, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), disminución del apetito, temblor, sudoración, hiperquinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y la intencionalidad suicida se observaron principalmente en estudios clínicos en adolescentes con Episodio Depresivo Mayor. Se observó particularmente hostilidad en niños con Trastorno Obsesivo Compulsivo, y especialmente en menores de 12 años de edad.

En estudios en los que se empleó un régimen de graduación (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, a una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), se reportaron los siguientes síntomas con una frecuencia de al menos 2% de pacientes y en una proporción de al menos el doble que la observada con placebo durante la fase de graduación o cuando se discontinuó el tratamiento con paroxetina: Inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

SOBREDOSIFICACIÓN:
En la información que se dispone en cuanto a la sobredosificación con paroxetina, es evidente la existencia de un amplio margen de seguridad.
La experiencia que se tiene con paroxetina en cuanto a sobredosificación ha indicado que, además de los síntomas mencionados como Reacciones Adversas, se han reportado vómitos, fiebre, cambios en la presión arterial, contracciones musculares involuntarias, ansiedad y taquicardia.

Por lo general, los pacientes se han recuperado sin experimentar secuelas graves, aún en los casos en que las dosis de hasta 2.000 mg se tomaron solas. Ocasionalmente se han comunicado eventos, como coma o cambios en el ECG y, en muy raras ocasiones, algún desenlace fatal, pero por lo general cuando se tomó paroxetina en forma concomitante con otras drogas psicotrópicas, con o sin alcohol.

No se conoce antídoto específico.

El tratamiento debe consistir en aquellas medidas generales que se emplean para tratar una sobredosificación con cualquier agente antidepresivo. Se indica poner en práctica cuidados de soporte, con una vigilancia frecuente de los signos vitales y una observación cuidadosa. El manejo del paciente debe ser según indicación clínica.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 34 MESA DE ENTRADAS

controlada, amarillos en envases de 10, 30 y 100 comprimidos siendo el último de uso exclusivo hospitalario.
PAXIL® CR 25 mg se presenta como comprimidos entéricos recubiertos de liberación controlada, rosados en envases de 10, 30 y 100 comprimidos siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

CONSERVACIÓN:
Conservar a una temperatura inferior a los 25ºC.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

INFORMACION ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Puerto Rico.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.588.

GDS37-IPI17
Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N° .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado