



"2013 – Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **0551**

BUENOS AIRES, **25 ENE 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022547-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma **ASTRAZENECA S.A.**, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada **DATEVAN / PAROXETINA (COMO CLORHIDRATO)**, Forma farmacéutica y concentración: **COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg – 40 mg**, aprobada por Certificado Nº 50.875.

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 Nº: 5904/96.

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.

Que a fojas 301 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

055/11

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 DATEVAN / PAROXETINA (COMO
CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS 20 mg - 40 mg, aprobada por Certificado Nº 50.875 y
Disposición Nº 2862/03, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos
textos constan de fojas 256 a 300.

5.
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT Nº 2862/03 los prospectos autorizados por las fojas 256 a 270, 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
disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.875 en los
términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

MS



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **0551**

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022547-11-1

DISPOSICIÓN N°

js

MB

0551


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





"2013 – Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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 N°.....**0551**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.875 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DATEVAN / PAROXETINA (COMO CLORHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg – 40 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2862/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004467-02-3.-

8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1474/05.-	Prospectos de fs. 256 a 300, corresponde desglosar de fs. 256 a 270.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

50.875 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **25 ENE 2013**, del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-022547-11-1

DISPOSICIÓN Nº

Js

0551

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

MS



PROYECTO DE PROSPECTO

DATEVAN®
PAROXETINA
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
Psicotrópico Lista IV

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

COMPOSICIÓNCada comprimido recubierto de **DATEVAN®** 20 mg contiene:

Paroxetina (como clorhidrato) 20,00 mg. Excipientes: Fosfato dicálcico dihidrato; Almidón glicolato de sodio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Estearato de magnesio; Opadry® Y -1-7000 blanco.

Cada comprimido recubierto de **DATEVAN®** 40 mg contiene:

Paroxetina (como clorhidrato) 40,00 mg. Excipientes: Fosfato dicálcico dihidrato; Almidón glicolato de sodio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Estearato de magnesio; Opadry® Y -1-7000 blanco.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: N06A B05.

Antidepresivos - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

INDICACIONES

Tratamiento de:

- Trastorno Depresivo Mayor (según DSM IV)
- Trastorno Obsesivo Compulsivo (según DSM IV)
- Trastorno de Angustia (trastorno de pánico) con y sin agorafobia (según DSM IV)
- Trastornos de Ansiedad Social / Fobia Social (según DSM IV)
- Trastorno de Ansiedad Generalizada (según DSM IV)
- Trastorno por Estrés Postraumático (según DSM IV)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS**Propiedades Farmacodinámicas***Mecanismo de acción*

La Paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) y se cree que su acción antidepresiva y eficacia en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, Trastorno de Ansiedad Social / Fobia Social, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno por Estrés Postraumático y Trastorno de Pánico está relacionada con la inhibición específica de la recaptación de 5-HT por las neuronas del cerebro.


La Paroxetina no está químicamente relacionada con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos u otros antidepresivos disponibles.

La Paroxetina tiene afinidad baja por los receptores colinérgicos muscarínicos y estudios en animales han indicado solamente propiedades anticolinérgicas débiles.

De acuerdo con esta acción selectiva, los estudios *in vitro* han indicado que, a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, la Paroxetina tiene poca afinidad por los adrenorreceptores alfa1, alfa2 y beta, receptores de dopamina (D2), análogos 5-HT1, 5-HT2 y de histamina (H1). Esta falta de interacción con los receptores postsinápticos *in vitro* se comprueba por los estudios *in vivo* que demuestran la falta de propiedades depresoras del SNC e hipotensoras.

La Paroxetina no altera la función psicomotora ni potencia el efecto depresor del etanol.

MS


CLAUDIA BRUNO MAGNASCLO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Como con otros inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT, la Paroxetina produce síntomas de excesiva estimulación de los receptores 5-HT cuando se administra a animales a los que se dio previamente inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o triptófano.

Los estudios de comportamiento y del EEG indican que la Paroxetina es débilmente estimulante en dosis generalmente superiores a las requeridas para inhibir la recaptación de 5-HT. Las propiedades estimulantes no son de naturaleza "tipo anfetamina".

Los estudios en animales indican que la Paroxetina es bien tolerada por el sistema cardiovascular. La Paroxetina no produce cambios clínicamente significativos en la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el ECG después de la administración a sujetos sanos.

Los estudios indican que, a diferencia de antidepresivos que inhiben la recaptación de la noradrenalina, la Paroxetina tiene menor propensión a inhibir los efectos antihipertensivos de la guanetidina.

En el tratamiento de los trastornos depresivos, la Paroxetina exhibe una eficacia comparable a los antidepresivos estándar.

También hay alguna evidencia de que la Paroxetina puede ser de valor terapéutico en pacientes que no han respondido a la terapia estándar.

La dosificación matutina de Paroxetina no tiene ningún efecto perjudicial sobre la calidad ni la duración del sueño. Además, los pacientes suelen experimentar una mejoría del sueño, en la medida que responden a la terapia con Paroxetina.

Análisis de tendencias suicidas en adultos

Un análisis específico para Paroxetina de ensayos controlados con placebo en adultos con trastornos psiquiátricos mostró una frecuencia mayor de comportamiento suicidas en adultos jóvenes (de 18 - 24 años) tratados con Paroxetina, en comparación con placebo (2,19 % frente a 0,92 %). En los grupos de edad mayor, no se observó dicho aumento. En adultos con trastorno depresivo mayor (todas las edades), hubo un aumento en la frecuencia de la conducta suicida en pacientes tratados con Paroxetina, en comparación con placebo (0,32% frente a 0,05%), todos los eventos fueron intentos de suicidio. Sin embargo, la mayoría de estos intentos para Paroxetina (8 de 11) fueron en adultos jóvenes (ver Advertencias y Precauciones).

Respuesta a la dosis

En los estudios de dosis fija hay una curva dosis respuesta plana, lo cual no proporciona sugerencia de ventaja en términos de eficacia para el uso de dosis superiores a las recomendadas. Sin embargo, existen algunos datos clínicos que sugieren que un aumento gradual de la dosis puede ser beneficioso para algunos pacientes.

Eficacia a largo plazo

La eficacia a largo plazo de Paroxetina en depresión ha sido demostrada en un estudio de mantenimiento de 52 semanas con diseño de prevención de recaídas: el 12% de los pacientes que recibieron Paroxetina (20-40mg diarios) tuvieron recidiva, frente al 28% de los pacientes tratados con placebo.

La eficacia a largo plazo de Paroxetina en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo se ha examinado en tres estudios de 24 semanas de mantenimiento con un diseño de prevención de recaídas. Uno de los tres estudios obtuvo una diferencia significativa en la proporción de recaídas entre Paroxetina (38%) en comparación con placebo (59%).

La eficacia a largo plazo de Paroxetina en el tratamiento del trastorno de pánico se ha demostrado en un estudio de mantenimiento de 24 semanas con diseño de prevención de recaídas: el 5% de los pacientes que recibieron Paroxetina (10-40mg diarios) tuvieron recidiva, frente al 30% de los pacientes tratados con placebo. Esto fue respaldado por un estudio de mantenimiento de 36 semanas.

La eficacia a largo plazo de Paroxetina en el tratamiento del trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno por estrés post-traumático no ha sido suficientemente demostrada.

Eventos Adversos de los Ensayos Clínicos Pediátricos

En ensayos clínicos a corto plazo (de hasta 10-12 semanas) en niños y adolescentes, se observaron los siguientes eventos adversos en pacientes tratados con Paroxetina con una frecuencia de al menos 2% de los pacientes y con una tasa de al menos dos veces la del

CLAUDIA BRUNO MAGNASSO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



placebo: aumento de comportamiento relacionado al suicidio (incluyendo intentos de suicidio y pensamientos suicidas), comportamientos de auto-lesión y aumento de la hostilidad. Los pensamientos suicidas e intentos de suicidio se observaron principalmente en ensayos clínicos en adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor. Se produjo aumento de la hostilidad particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo, y especialmente en niños menores de 12 años de edad. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en el grupo de Paroxetina, en comparación con el de placebo fueron: disminución del apetito, temblores, sudoración, hiperquinesia, agitación, labilidad emocional (incluyendo llanto y cambios del estado de ánimo).

En estudios que utilizaron un régimen de disminución, los síntomas reportados durante la fase de disminución gradual o tras la interrupción del tratamiento con Paroxetina con una frecuencia de al menos 2% de los pacientes y con una tasa de al menos dos veces la del placebo fueron: labilidad emocional (incluyendo llanto fluctuaciones del estado de ánimo, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (ver Advertencias y Precauciones).

En cinco estudios de grupos paralelos, con una duración de ocho semanas hasta ocho meses de tratamiento, se observaron eventos adversos relacionados con sangrado, sobre todo de la piel y las membranas mucosas, en pacientes tratados con Paroxetina con una frecuencia de 1,74% en comparación con el 0,74% observado en los pacientes tratados con placebo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La Paroxetina es bien absorbida después de la administración oral y sufre metabolismo de primer paso. Debido al metabolismo de primer paso, la cantidad de Paroxetina disponible en circulación sistémica es menor que la absorbida en el tracto gastrointestinal. La saturación parcial del efecto de primer paso y la reducción del clearance plasmático se producen a medida que la carga corporal aumenta con dosis únicas mayores o en dosis múltiples. Esto da como resultado un aumento desproporcionado en las concentraciones plasmáticas de Paroxetina y por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos no son constantes, produciendo una cinética no lineal. Sin embargo, la no-linealidad es generalmente pequeña y se limita a aquellos individuos que logran bajos niveles plasmáticos a dosis bajas.

Los niveles sistémicos del estado estacionario se alcanzan 7 a 14 días después de iniciar el tratamiento con formulaciones de liberación inmediata o controlada y la farmacocinética no parece modificarse durante el tratamiento a largo plazo.

Distribución

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

Aproximadamente el 95% de la Paroxetina presente está unido a proteínas en concentraciones terapéuticas.

No se ha encontrado correlación entre las concentraciones plasmáticas de Paroxetina y su efecto clínico (Reacciones Adversas y Eficacia).

Metabolismo

Los metabolitos principales de la Paroxetina son productos polares y conjugados de oxidación y metilación que son fácilmente aclarados. En vista de su relativa falta de actividad farmacológica, es muy poco probable que éstos contribuyan a los efectos terapéuticos de Paroxetina.

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

Eliminación

La excreción urinaria de Paroxetina inalterada es normalmente menos del 2% de la dosis, mientras que la de los metabolitos de aproximadamente el 64% de la dosis. Alrededor del 36% de la dosis se excreta en las heces, probablemente a través de la bilis, del cual la Paroxetina inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por lo tanto, la Paroxetina se elimina casi en su totalidad mediante metabolismo.



La excreción de metabolitos es bifásica, siendo inicialmente un resultado del metabolismo de primer paso y, posteriormente, controlada por la eliminación sistémica de la Paroxetina. La vida media de eliminación es variable, pero generalmente es de 1 día.

Poblaciones especiales de pacientes

Ancianos y Pacientes con Insuficiencia Renal/Hepática

Se produce aumento de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina en sujetos de edad avanzada y en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa o en aquellos con insuficiencia hepática, pero el rango de las concentraciones plasmáticas se superpone con el de adultos sanos.

Datos pre-clínicos de seguridad

Se han realizado estudios toxicológicos en monos rhesus y ratas albinas; en ambos, la vía metabólica es similar a la descrita en humanos. Como se anticipaba para las aminas lipofílicas, incluyendo los antidepresivos tricíclicos, se detectó fosfolipidosis en las ratas. No se observó fosfolipidosis en estudios con primates de hasta un año de duración, a dosis que fueron 6 veces más alto que el rango recomendado de dosis clínicas.

Carcinogénesis: En estudios de dos años realizados en ratones y ratas, la Paroxetina no presentó efecto tumorigénico.

Genotoxicidad: No se observó genotoxicidad en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas han demostrado que Paroxetina afecta la fertilidad masculina y femenina. En las ratas, se observó un aumento de la mortalidad de crías y retardo de la osificación. Estos últimos efectos probablemente estuvieron relacionados con la toxicidad materna y no se consideraron un efecto directo sobre el feto/neonato.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se recomienda que **DATEVAN®** se administre una vez al día por la mañana con la comida.

Trastorno depresivo mayor

La dosis recomendada es de 20 mg al día. En general, la mejoría de los pacientes comienza después de una semana, pero sólo puede llegar a ser evidente a partir de la segunda semana de tratamiento.

Al igual que con todos los fármacos antidepresivos, la dosificación debe ser revisada y ajustada si es necesario dentro de las 3 a 4 semanas del inicio del tratamiento y después de eso como se considere clínicamente adecuado. En algunos pacientes, con respuesta insuficiente a 20 mg, la dosis puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 50 mg al día en etapas de 10 mg de acuerdo a la respuesta del paciente.

Los pacientes con depresión deben tratarse durante un periodo suficiente de al menos 6 meses para asegurar que están libres de síntomas.

Trastorno obsesivo-compulsivo

La dosis recomendada es 40 mg al día. Los pacientes deben comenzar con 20 mg/día y la dosis puede incrementarse gradualmente en aumentos de 10 mg hasta la dosis recomendada. Si después de algunas semanas con la dosis recomendada se observa respuesta insuficiente, algunos pacientes pueden beneficiarse de aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día.

Los pacientes con TOC deben ser tratados por un período suficiente para asegurar que están libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más. (Ver Propiedades Farmacodinámicas)

Trastorno de angustia (trastorno de pánico)

La dosis recomendada es 40 mg al día. Los pacientes deben comenzar con 10 mg/día y aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg de acuerdo con la respuesta del paciente hasta la dosis recomendada. Se recomienda una dosis inicial baja, para reducir al mínimo el posible empeoramiento de la sintomatología de pánico, que generalmente se reconoce que ocurre cuando se inicia en el tratamiento de este trastorno. Si después de algunas semanas con la dosis recomendada se observa respuesta insuficiente, algunos pacientes pueden beneficiarse de aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día.

M3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



Los pacientes con trastorno de pánico deben ser tratados por un período suficiente para asegurar que están libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más (ver Propiedades Farmacodinámicas)

Trastorno de ansiedad social/fobia social

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Si después de algunas semanas con la dosis recomendada se observa respuesta insuficiente, algunos pacientes pueden beneficiarse de aumentar la dosis gradualmente en aumentos de 10 mg hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Si después de algunas semanas con la dosis recomendada se observa respuesta insuficiente, algunos pacientes pueden beneficiarse de aumentar la dosis gradualmente en aumentos de 10 mg hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Trastorno de estrés postraumático

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Si después de algunas semanas con la dosis recomendada se observa respuesta insuficiente, algunos pacientes pueden beneficiarse de aumentar la dosis gradualmente en aumentos de 10 mg hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente (ver Propiedades Farmacodinámicas).

Información General

Síntomas de Abstinencia Observados al discontinuar Paroxetina

La interrupción brusca debe evitarse (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas). El régimen de fase de disminución gradual utilizado en los ensayos clínicos incluyó la disminución de la dosis diaria en 10 mg a intervalos semanales. Si se producen síntomas intolerables después de una disminución en la dosis o tras la interrupción del tratamiento, puede considerarse restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual.

Poblaciones especiales

• Ancianos

En personas mayores se produce aumento de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina, pero el rango de concentraciones se superpone con el observado en sujetos más jóvenes. La dosificación debe comenzar con la dosis de inicio de adultos. El aumento de la dosis puede ser útil en algunos pacientes, pero la dosis máxima no debe exceder los 40 mg al día.

• Niños y adolescentes (7-17 años)

DATEVAN® no debe utilizarse para el tratamiento de niños y adolescentes, dado que los ensayos clínicos controlados han encontrado que el uso de Paroxetina se asocia con mayor riesgo de comportamiento suicida y hostilidad. Además, en estos ensayos la eficacia no ha sido suficientemente demostrada (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

• Niños menores de 7 años

El uso de Paroxetina no ha sido estudiado en niños menores de 7 años. **DATEVAN®** no debe utilizarse, en tanto la seguridad y eficacia en este grupo de edad no hayan sido establecidas.

• Insuficiencia renal/hepática

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min) o en aquellos con insuficiencia hepática se produce aumento de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina. Por lo tanto, la dosis debe ser restringida al extremo inferior del rango de dosificación.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la Paroxetina o a cualquiera de los excipientes

DATEVAN® no debe ser utilizado en menores de 18 años con Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

DATEVAN® está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). En circunstancias excepcionales, se puede administrar linezolid (un antibiótico que es un IMAO no selectivo reversible) en combinación con Paroxetina, siempre que existan

ms

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°32264
 AstraZeneca S.A.

instalaciones para la observación estrecha de los síntomas del síndrome serotoninérgico y control de la presión arterial (ver Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción).

El tratamiento con **DATEVAN®** puede iniciarse:

- dos semanas después de interrumpir el tratamiento con un IMAO irreversible, o
- al menos 24 horas después de la interrupción de un IMAO reversible (p.ej. moclobemida, linezolid).

Debe transcurrir al menos una semana entre la interrupción del tratamiento con Paroxetina y el inicio del tratamiento con cualquier IMAO.

DATEVAN® no debe utilizarse en combinación con tioridazina, porque, como con otros fármacos que inhiben la enzima hepática CYP450 2D6, la Paroxetina puede elevar los niveles plasmáticos de tioridazina (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La administración de tioridazina sola puede conducir a la prolongación del intervalo QTc con arritmia ventricular grave asociada tal como "torsade de pointes" y muerte súbita.

DATEVAN® no debe utilizarse en combinación con pimozida (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

- 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.
- Que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados.
- 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.

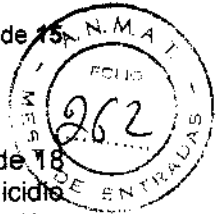
Ensayos clínicos controlados no han mostrado eficacia y no pueden sustentar el uso de Paroxetina en niños con Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

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 terminar el tratamiento con un IMAO irreversible o 24 horas después de terminar el tratamiento con un inhibidor reversible de la MAO. La dosis de Paroxetina debe aumentarse gradualmente hasta que se alcance una respuesta óptima (ver Contraindicaciones y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12263
AstraZeneca S.A.



Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad

DATEVAN® no debe utilizarse en el tratamiento de los niños y adolescentes menores de 18 años (ver Contraindicaciones). Se observaron comportamientos relacionados con suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si, en base a las necesidades clínicas, no obstante se tomara la decisión de tratar, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación con el crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. Es una experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de recuperación.

Otras condiciones psiquiátricas para las que se prescribe la Paroxetina pueden también estar asociadas con un mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser co-mórbidas con el trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones consideradas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor deben, por lo tanto, ser consideradas al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartido tanto como 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 pacientes con antecedentes de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, se encuentran en riesgo mayor de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento.

Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad (ver Características Farmacológicas).

Una estrecha vigilancia de los pacientes y, en particular en aquellos de alto riesgo debe acompañar la terapia farmacológica especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios de dosis. Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto a los síntomas descritos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

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 en Posología, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de Paroxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, que se caracteriza por una sensación interna de agitación psicomotriz y la inquietud tal como la incapacidad para sentarse o permanecer quieto de pie por lo general asociado a un malestar subjetivo. Esto es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Síndrome serotoninérgico/síndrome neuroléptico maligno

M3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



En raras ocasiones puede ocurrir el desarrollo de un síndrome serotoninérgico o evento semejantes a síndrome neuroléptico maligno en asociación al tratamiento con Paroxetina particularmente cuando se administran en combinación con otros fármacos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Dado que estos síndromes pueden dar como resultados condiciones potencialmente mortales, el tratamiento con Paroxetina debe interrumpirse si aparecen tales eventos (caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, alteraciones mentales incluyendo confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma) y debe iniciarse tratamiento sintomático de apoyo. **DATEVAN®** no debe utilizarse en combinación con precursores de serotonina (como L-triptófano, oxitriptán) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (Ver Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Manía

Como con todos los antidepresivos, la Paroxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedente de manía. **DATEVAN®** debe interrumpirse en cualquier paciente que esté iniciando una fase maniaca.

Insuficiencia renal/hepática

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal severa o en aquellos con insuficiencia hepática (Ver Posología y Modo de Administración)

Diabetes

En los pacientes con diabetes, el tratamiento con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) puede alterar el control glucémico. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o hipoglucemiantes orales.

Epilepsia

Al igual que con otros antidepresivos, **DATEVAN®** debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia.

Convulsiones

En general, la incidencia de convulsiones es menor del 0,1% en pacientes tratados con Paroxetina. El fármaco debe ser discontinuado en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Terapia Electroconvulsivante (TEC)

Hay poca experiencia clínica sobre la administración concomitante de Paroxetina con TEC.

Glaucoma

Al igual que con otros ISRSs, la Paroxetina puede causar midriasis y debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o antecedente de glaucoma.

Afecciones Cardíacas

Deben observarse las precauciones habituales en pacientes con afecciones cardíacas.

Hiponatremia

Raramente se ha informado hiponatremia, predominantemente en los ancianos. También debe tenerse precaución en aquellos pacientes con riesgo de hiponatremia por ejemplo, a partir de medicación concomitante y cirrosis. Generalmente la hiponatremia revierte al interrumpir el tratamiento con Paroxetina.

Hemorragia

Se han notificado casos de anomalías cutáneas hemorrágicas tales como equimosis y púrpura con ISRSs. Se han reportado otras manifestaciones hemorrágicas por ejemplo, hemorragia gastrointestinal. Los pacientes ancianos pueden tener un riesgo mayor.

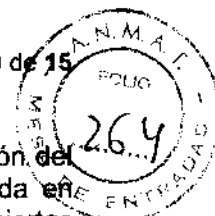
Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRSs concomitantemente con anticoagulantes orales, fármacos que afectan la función plaquetaria y otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (p.ej. antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, AINEs, inhibidores COX-2) así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o estados que puedan predisponer al sangrado.

Fármacos que afectan el pH gástrico

En pacientes que reciben suspensión oral, las concentraciones plasmáticas de Paroxetina pueden estar influenciadas por el pH gástrico.

M3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.



Los datos *in vitro* han demostrado que se requiere un ambiente ácido para la liberación del fármaco activo desde la suspensión, por lo tanto, la absorción puede estar reducida en pacientes con un pH gástrico alto o aclorhidria, como por ejemplo después del uso de ciertos fármacos (fármacos antiácidos, antagonistas de los receptores H₂ de histamina, inhibidores de la bomba de protones), en ciertos estados de enfermedad (por ejemplo, gastritis atrofica, anemia perniciosa, infección crónica por *Helicobacter pylori*), y después de cirugía (vagotomía, gastrectomía). La dependencia del pH se debe tomar en cuenta cuando se cambia la formulación de Paroxetina (por ejemplo, la concentración plasmática de Paroxetina puede disminuir después de cambiar desde comprimidos a suspensión oral en pacientes con un pH gástrico alto). Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes cuando inician o finalizan tratamiento con fármacos que aumentan el pH gástrico. En este tipo de situaciones pueden ser necesarios ajustes de dosis.

Interacciones con tamoxifeno

La Paroxetina puede llevar a reducir la eficacia de tamoxifeno (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se recomienda que los prescriptores consideren el uso de un antidepresivo alternativo con un mínimo de actividad CYP2D6.

Síntomas de abstinencia al discontinuar el tratamiento con Paroxetina

Los síntomas de abstinencia cuando se discontinúa el tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es abrupta (ver Reacciones Adversas). En los ensayos clínicos se produjeron eventos adversos al discontinuar el tratamiento en el 30% de los pacientes tratados con Paroxetina en comparación con el 20% de los pacientes tratados con placebo. La aparición de los síntomas de abstinencia no es lo mismo que cuando se produce adicción al fármaco o dependencia al mismo.

El riesgo de síntomas de abstinencia puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis.

Se han reportado mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias, sensación de shock eléctrico y tinnitus), alteraciones del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Generalmente se producen en los primeros días de interrupción del tratamiento, pero ha habido informes raros de estos síntomas en pacientes que inadvertidamente olvidaron tomar una dosis. Generalmente estos síntomas son auto-limitados y suelen desaparecer en dos semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por tanto se aconseja que se disminuya Paroxetina gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver "Síntomas de Abstinencia Observados al Discontinuar Paroxetina", Posología y Modo de Administración).

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Fármacos serotoninérgicos

Al igual que con otros ISRSs, la administración conjunta con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados a 5-HT (síndrome serotoninérgico: ver Advertencias y Precauciones). Se recomienda precaución y es necesaria una vigilancia clínica más estrecha cuando se combinan medicamentos serotoninérgicos (como L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolid, ISRSs, litio, petidina y preparados de Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) con Paroxetina. También se recomienda precaución con fentanilo utilizado en anestesia general o en el tratamiento del dolor crónico. El uso concomitante de Paroxetina e IMAOs está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver Contraindicaciones).

Pimozida

Se ha demostrado un aumento de los niveles de pimozida en un promedio de 2,5 veces en un estudio de dosis única baja de pimozida (2 mg) cuando se co-administra con 60 mg de Paroxetina. Esto puede ser explicado por las propiedades inhibitorias conocidas de Paroxetina sobre CYP2D6. Debido al estrecho índice terapéutico de pimozida y a su

M3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

capacidad conocida de prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de pimozida y Paroxetina está contraindicado (ver Contraindicaciones).

Enzimas que metabolizan el fármaco

El metabolismo y la farmacocinética de Paroxetina pueden verse afectados por la inducción o la inhibición de las enzimas que metabolizan el fármaco.

Cuando la Paroxetina se administra conjuntamente con un inhibidor conocido de la enzima que metaboliza el fármaco, se debe considerar la posibilidad de utilizar dosis de Paroxetina en el extremo inferior del rango.

No se considera necesario el ajuste de la dosificación inicial cuando el fármaco se administra conjuntamente con inductores conocidos de enzimas que metabolizan el fármaco (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína) o con fosamprenavir/ritonavir. Cualquier ajuste de dosificación de Paroxetina (ya sea después del inicio o tras de la suspensión de un inductor enzimático) debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir: La coadministración de fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día con Paroxetina 20 mg al día en voluntarios sanos durante 10 días disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de Paroxetina en aproximadamente un 55%. Los niveles plasmáticos de fosamprenavir/ritonavir durante la coadministración de Paroxetina fueron similares a los valores de referencia de otros estudios, lo que indica que Paroxetina no tuvo efectos significativos sobre el metabolismo de fosamprenavir/ritonavir. No hay datos disponibles sobre los efectos de la coadministración de Paroxetina y fosamprenavir/ritonavir a largo plazo superior a 10 días.

Prociclidina: La administración diaria de Paroxetina aumenta significativamente los niveles plasmáticos de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, la dosis de prociclidina debe reducirse.

Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína, valproato sódico. La administración concomitante no parece tener ningún efecto en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en pacientes epilépticos.

Potencia inhibitoria de Paroxetina sobre CYP2D6

Al igual que con otros antidepresivos, incluyendo otros ISRSs, la Paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450. La inhibición del CYP2D6 puede conducir a concentraciones plasmáticas elevadas de los fármacos co-administrados que se metabolizan por esta enzima. Estos incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo clomipramina, nortriptilina y desipramina), neurolepticos fenotiazínicos (por ejemplo, perfenazina y tioridazina, ver Contraindicaciones), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos Tipo 1c (por ejemplo, propafenona y flecainida) y metoprolol. No se recomienda el uso de Paroxetina en combinación con metoprolol cuando se administra en insuficiencia cardíaca, debido a la estrecho índice terapéutico de metoprolol para esta indicación.

El tamoxifeno es un pro-fármaco que requiere la activación metabólica mediante CYP2D6. La inhibición del CYP2D6 por la Paroxetina puede llevar concentraciones plasmáticas reducidas de un metabolito activo y por lo tanto, a eficacia reducida de tamoxifeno, especialmente en los metabolizadores rápidos. Se recomienda que los prescriptores consideren el uso de un antidepresivo alternativo con un mínimo de actividad CYP2D6.

Alcohol

Al igual que con otros fármacos psicotrópicos, los pacientes deben ser aconsejados de evitar el consumo de alcohol mientras están tomando DATEVAN®.

Anticoagulantes orales

Puede ocurrir una interacción farmacodinámica entre la Paroxetina y los anticoagulantes orales. El uso concomitante de Paroxetina y anticoagulantes orales puede conducir a un aumento de la actividad anticoagulante y riesgo de hemorragia. Por lo tanto, la Paroxetina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales (ver Advertencias y Precauciones).

AINES y ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios

M3



Puede ocurrir una interacción farmacodinámica entre Paroxetina y AINEs/ácido acetilsalicílico. El uso concomitante de Paroxetina y AINEs/ácido acetilsalicílico puede conducir a un aumento del riesgo de hemorragias (ver Advertencias y Precauciones).

Se recomienda precaución en pacientes que tomaban ISRSs concomitantemente con anticoagulantes orales, fármacos que afectan la función plaquetaria o aumentan el riesgo de hemorragia (p.ej. antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, AINEs, inhibidores COX-2), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o afecciones que puedan predisponer al sangrado.

Fármacos que afectan el pH gástrico

Los datos *in vitro* han demostrado que la disociación de Paroxetina de la suspensión oral depende del pH. Por lo tanto, los fármacos que alteran el pH gástrico (como los medicamentos antiácidos, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas del receptor H2 de histamina) pueden afectar las concentraciones plasmáticas de Paroxetina en pacientes tratados con la suspensión oral (ver Advertencias y Precauciones).

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Algunos estudios clínicos han demostrado que los ISRSs (incluyendo Paroxetina) pueden afectar la calidad del esperma. Este efecto parece ser reversible después de interrumpir el tratamiento. Estos estudios no han examinado el impacto sobre la fertilidad, pero los cambios en la calidad del esperma pueden afectar la fertilidad en algunos hombres.

Embarazo

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (por ejemplo, defectos del tabique ventricular y auricular) asociados con el uso de Paroxetina durante el primer trimestre. El mecanismo es desconocido. Los datos sugieren que el riesgo de tener un bebé con un defecto cardiovascular después de la exposición materna a Paroxetina es menor que 2/100 en comparación con una tasa esperada para esos defectos de aproximadamente 1/100 en la población general.

DATEVAN® sólo debe usarse durante el embarazo cuando esté estrictamente indicado. El médico tratante necesitará sopesar la opción de tratamientos alternativos en las mujeres que están embarazadas o planean quedar embarazadas. La interrupción abrupta debe evitarse durante el embarazo (ver "Síntomas de Abstinencia al Discontinuar el Tratamiento de Paroxetina ", Posología y Modo de Administración).

Los neonatos deben ser observados si el uso materno de **DATEVAN®** continúa en las últimas etapas del embarazo, especialmente durante el tercer trimestre.

Los siguientes síntomas pueden ocurrir en el neonato después del uso materno de Paroxetina en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, letargo, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos ya sea a efectos serotoninérgicos o a síntomas de abstinencia. En la mayoría de los casos, las complicaciones comienzan inmediatamente o pronto (<24 horas) después del parto.

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRSs durante el embarazo, especialmente en los últimos meses del embarazo, puede tener un riesgo mayor de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general se producen de 1 a 2 casos de HPPRN por cada 1000 embarazos.

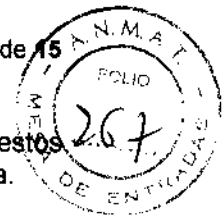
Los estudios en animales muestran toxicidad reproductiva pero no indican efectos nocivos directos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver Datos Preclínicos de Seguridad).

Lactancia

Pequeñas cantidades de Paroxetina se excretan en la leche materna. En estudios publicados, las concentraciones séricas en niños amamantados fueron indetectables (<2

M3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N° 22262
 AstraZeneca S.A.



ng/ml) o muy bajas (<4 ng/ml), y no se observaron signos de efectos del fármaco en estos lactantes. Dado que no se anticipan efectos, la lactancia materna puede ser considerada.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

La experiencia clínica ha demostrado que el tratamiento con Paroxetina no está asociado con un deterioro de la función cognitiva o psicomotora. Sin embargo, como con todos los fármacos psicoactivos, los pacientes deben ser advertidos acerca de su capacidad para conducir un automóvil u operar maquinaria.

Aunque Paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y motoras causado por el alcohol, no es aconsejable el uso concomitante de Paroxetina y alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

Algunas de las reacciones adversas al fármaco enumeradas a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado y generalmente no conducen a la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas al fármaco se enumeran a continuación por sistema de clase de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$), incluyendo reportes aislados.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Poco frecuente: hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas (principalmente equimosis).

Muy rara: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune

Muy rara: reacciones alérgicas (incluyendo urticaria y angioedema).

Trastornos endocrinos

Muy rara: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuente: aumento de niveles de colesterol, disminución del apetito.

Rara: hiponatremia.

La hiponatremia se ha reportado predominantemente en pacientes ancianos y algunas veces debido al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: somnolencia, insomnio, agitación, sueños anormales (incluyendo pesadillas).

Poco frecuente: confusión, alucinaciones.

Rara: reacciones maníacas, ansiedad, despersonalización, ataques de pánico, acatisia (ver Advertencias y Precauciones).

Frecuencia no conocida: ideación suicida y comportamiento suicida.

Los casos de ideación y comportamiento suicida se notificaron durante el tratamiento con Paroxetina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).

Estos síntomas también pueden deberse a la enfermedad subyacente

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: mareos, temblor, dolor de cabeza.

Poco frecuente: trastornos extrapiramidales.

Rara: convulsiones, síndrome de piernas inquietas

Muy rara: síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonus, taquicardia escalofríos y temblor).

Se han recibido reportes de trastornos extrapiramidales incluyendo distonía oro-facial en los pacientes a veces con trastornos subyacentes del movimiento o que estaban usando medicación neuroléptica.

Trastornos oculares

Frecuente: visión borrosa.

Poco frecuente: midriasis (ver Advertencias y Precauciones).

Muy rara: glaucoma agudo.

Trastornos del oído y el laberinto

Frecuencia no conocida: tinnitus.

M3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: taquicardia sinusal.

Rara: bradicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuente: aumentos o disminuciones transitorias de la presión arterial, hipotensión postural.

Se han reportado aumentos o disminuciones transitorias de la presión arterial después del tratamiento con Paroxetina, generalmente en pacientes con hipertensión preexistente o ansiedad.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: bostezos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: náuseas.

Frecuente: estreñimiento, diarrea, vómitos, sequedad de boca.

Muy rara: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepato-biliares

Rara: aumento de enzimas hepáticas.

Muy rara: eventos hepáticos (tales como hepatitis, algunas veces relacionados con ictericia y/o insuficiencia hepática).

Se ha reportado elevación de las enzimas hepáticas. Muy raramente se han recibido también reportes de eventos hepáticos post-comercialización (como hepatitis, algunas veces relacionados con ictericia y/o insuficiencia hepática). Debe considerarse la interrupción de Paroxetina si hay elevación prolongada de los resultados de pruebas de función hepática.

Piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: sudoración.

Poco frecuente: rash cutáneos, prurito

Muy rara: reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos del sistema reproductor y la mama

Muy frecuente: disfunción sexual.

Rara: hiperprolactinemia/galactorrea.

Muy rara: priapismo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Rara: artralgia, mialgia

Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 años de edad o más, indican un mayor riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRSs y ATCs. El mecanismo que conduce a este riesgo es desconocido.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Frecuente: astenia, aumento del peso corporal

Muy rara: edema periférico.

Síntomas de abstinencia observados al discontinuar del tratamiento con Paroxetina

Frecuente: Mareos, alteraciones sensoriales, trastornos del sueño, ansiedad, dolor de cabeza.

Poco frecuente: agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, inestabilidad emocional, trastornos visuales, palpitaciones, diarrea, irritabilidad.

La interrupción del tratamiento con Paroxetina (particularmente si es abrupta) frecuentemente conduce a síntomas de abstinencia. Se han informado mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesias, sensación de shock eléctrico y tinnitus), alteraciones del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.

En general, estos eventos son leves a moderados y auto-limitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser severos y/o prolongados. Por lo tanto, se recomienda que cuando el tratamiento con Paroxetina ya no es necesario, se lleve a cabo la suspensión por reducción

N3

CLAUDIA BRUNO MAGNASCIO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



gradual de la dosis (ver Posología y Método de Administración y Advertencias y Precauciones).

Eventos adversos de ensayos clínicos pediátricos

Se observaron los siguientes eventos adversos:

Aumento de conductas de tipo suicida (incluyendo intentos de suicidio y pensamientos suicidas), comportamientos de auto-lesión y aumento de la hostilidad. Se observaron pensamientos suicidas e intentos de suicidio principalmente en ensayos clínicos de adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor. Se produjo aumento de la hostilidad particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo, y especialmente en niños menores de 12 años de edad.

Los eventos adicionales que se observaron fueron: disminución del apetito, temblores, sudoración, hiperquinesia, agitación, labilidad emocional (incluyendo llanto y cambios del estado de ánimo, eventos adversos relacionados con sangrado, predominantemente de la piel y de las membranas mucosas).

Los eventos observados después la de interrupción/disminución gradual de la Paroxetina son: labilidad emocional (incluyendo llanto, fluctuaciones del estado de ánimo) autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (ver Advertencias y Precauciones).

Ver la sección Características farmacológicas para más información sobre los ensayos clínicos pediátricos.

SOBREDOSIS*Síntomas y signos*

A partir de la información disponible sobre sobredosis de Paroxetina es evidente la existencia de un margen de seguridad amplio.

La experiencia con Paroxetina en sobredosis ha indicado que, además de los síntomas mencionados en "Reacciones adversas", han sido reportados fiebre y contracciones musculares involuntarias. Los pacientes se recuperaron generalmente sin secuelas graves incluso cuando las dosis de hasta 2000 mg se tomaron solas. Ocasionalmente se han registrado eventos tales como coma o cambios del ECG y, muy raramente con un desenlace mortal, pero por lo general cuando Paroxetina se tomó en combinación con otros fármacos psicotrópicos, con o sin alcohol.

Tratamiento

No se conoce antídoto específico.

El tratamiento debe consistir en aquellas medidas generales empleadas en el tratamiento de la sobredosis con cualquier antidepresivo. Puede considerarse la administración de 20-30 g de carbón activado, si es posible dentro de unas pocas horas después de la ingesta de la sobredosis para disminuir la absorción de la Paroxetina. Se indica tratamiento de sostén con vigilancia frecuente de los signos vitales y observación cuidadosa del paciente. El manejo del paciente debe ser el que esté clínicamente indicado.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 10, 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

MS

CLAUDIA BRUNO MAGNARCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Certificado N° 50.875

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Buenos Aires.

AstraZeneca S.A., Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.


Tel.: 0800 333 1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.

Fecha de revisión: Mayo 2012

Disposición ANMAT N°

MB


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.