



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 3717

BUENOS AIRES, 08 MAY 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003538-14-9 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 LIBERACION CONTROLADA, PAROXETINA 12,5 mg - 25 mg, 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 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.

hf.



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

DISPOSICIÓN Nº

5717

Que a fojas 597 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 LIBERACION CONTROLADA, PAROXETINA 12,5 mg - 25 mg, aprobada por Certificado Nº 50.588 y Disposición Nº 7104/02 propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 483 a 596.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7104/02 los prospectos autorizados por las fojas 483 a 520, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 3717

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 N° 50.588 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.


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 a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003538-14-9

DISPOSICIÓN N° 3717

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rp.




Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**3717**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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 LIBERACION CONTROLADA, PAROXETINA 12,5 mg - 25 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 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° 0268/11.	Prospectos de fs. 483 a 596, corresponde desglosar de fs. 483 a 520.

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 GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Rp.



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

Autorización N° 50.588 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días....., del mes de... **08 MAY 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-003538-14-9

DISPOSICIÓN N° **3717**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

3717



PROYECTO DE PROSPECTO

08 MAY 2015

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

Venta Bajo Receta Archivada
 PSICOTRÓPICO LISTA IV

Elaborado en Canadá

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:

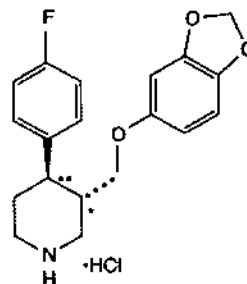
Clorhidrato de Paroxetina (equivalente a 25 mg de Paroxetina) 28,51 mg; Lactosa monohidrato malla #200 109,64 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 48,07 mg; Povidona K29-32 6,5 mg; Dióxido de silicio 0,82 mg; Estearato de magnesio 2,05 mg; Compitrol 888 15,04 mg; Óxido de hierro rojo 0,02 mg; Eudragit L30 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).

DESCRIPCIÓN:

PAXIL® CR (clorhidrato de paroxetina) es un psicotrópico de administración oral con una estructura química no relacionada con otros inhibidores de la recaptación de serotonina o antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos, u otros antidepresivos disponibles o agentes antipánico. Es la sal hidrociorada de una fenilpiperidina identificada químicamente como (-)-trans-4R-(4'-fluorofenil)-3S-[(3',4'-metilendioxfenoxi)metil] piperidina hidrocioruro hemihidrato y tiene la fórmula empírica $C_{19}H_{20}FNO_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$. El peso molecular es 374,8 (329,4 como base libre). La fórmula estructural de clorhidrato de paroxetina es:



Clorhidrato de paroxetina es un polvo blanco inodoro, con un rango de punto de fusión de 120°C a 138°C y una solubilidad en agua de 5,4 mg/ml.

INDICACIONES:**Trastorno de Depresión Mayor:**

PAXIL® CR (Clorhidrato de Paroxetina) está indicado para el tratamiento del trastorno de depresión mayor (según DSM IV).

Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico):

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

Trastorno de Ansiedad Social:

PAXIL® CR ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/

Fobia Social. La efectividad de **PAXIL® CR** en el tratamiento a largo plazo del Trastorno de Ansiedad Social no ha sido evaluada. Por este motivo, si **PAXIL® CR** debe administrarse por periodos prolongados en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social, el médico debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de **PAXIL® CR** para el paciente individual (según DSM IV).

Trastorno Disfórico Premenstrual:

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:

La eficacia de paroxetina en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico), Trastorno de Ansiedad Social, y Trastorno Disfórico Premenstrual se presume estar ligada a la potenciación de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central resultante de la inhibición de la recaptación neuronal de serotonina (5-hidroxi-triptamina, 5-HT). Estudios a dosis clínicamente relevantes en humanos han demostrado que paroxetina bloquea la recaptación de serotonina en las plaquetas humanas. Estudios *in vitro* en animales también sugieren que paroxetina es un potente y altamente inhibitorio selectivo de la recaptación neuronal de serotonina y tiene sólo un efecto muy débil en la recaptación de norepinefrina y dopamina. Estudios *in vitro* de unión de radioligando indican que paroxetina tiene una pequeña afinidad por los receptores muscarínicos, adrenérgicos alfa1, alfa2 y beta, dopaminérgicos (D2), 5-HT1, 5-HT2 e histamínicos (H1); el antagonismo sobre los receptores muscarínicos, histaminérgicos, y alfa1-adrenérgicos ha sido asociado a varios efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares para otras drogas psicotrópicas.

Debido a las potencias relativas de los principales metabolitos de paroxetina son a lo sumo 1/50 de la del compuesto original, son esencialmente inactivos.

Propiedades Farmacocinéticas:

Clorhidrato de paroxetina es completamente absorbido luego de la administración oral de una solución de la sal hidroclorada. La vida media de eliminación es aproximadamente 15 a 20 horas luego de una dosis única de **PAXIL® CR**. Paroxetina es extensamente metabolizada y los metabolitos son considerados inactivos. Se observa una no linealidad en la farmacocinética con los incrementos de la dosis. El metabolismo de paroxetina es mediado en parte por CYP2D6, y los metabolitos son principalmente excretados en orina y en cierta medida en las heces. No se ha evaluado el comportamiento farmacocinético de paroxetina en sujetos quienes son deficientes en CYP2D6 (metabolizadores pobres).

Absorción y Distribución:

Los comprimidos de **PAXIL® CR** contienen una matriz polimérica degradable (Geomatrix) diseñada para controlar la velocidad de disolución de paroxetina por un periodo de tiempo de aproximadamente 4 a 5 horas. Adicionalmente al control de la velocidad de liberación de la droga *in vivo*, una cubierta entérica demora el inicio de la liberación de la droga hasta que los comprimidos de **PAXIL® CR** haya dejado el estómago.

Clorhidrato de paroxetina es completamente absorbido luego de la administración oral de una solución de la sal hidroclorada. En un estudio en el cual hombres y mujeres normales (n=23) recibieron dosis únicas orales de **PAXIL® CR** a 4 concentraciones (12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg y 50 mg), $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-inf} de paroxetina aumentaron desproporcionadamente con la dosis (también observadas con las formulaciones de liberación inmediata). Los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-inf} a estas dosis fueron 2,0, 5,5, 9,0, y 12,5 ng/ml, y 121, 261, 338, y 540 ng·h/ml, respectivamente. $T_{m\acute{a}x}$ fue observado típicamente entre 6 y 10 horas luego de la dosis, reflejando una reducción en la velocidad de absorción comparado con la formulación de liberación inmediata. La biodisponibilidad de 25 mg de **PAXIL® CR** no se ve afectada por la comida.

Paroxetina se distribuye por todo el cuerpo, incluyendo el SNC, con sólo un remanente del 1% en plasma.

Aproximadamente el 95% y 93% de paroxetina es unida a proteínas del plasma a 100 ng/ml y 400 ng/ml, respectivamente. En condiciones clínicas, las concentraciones de paroxetina

3717



serían normalmente menores a 400 ng/ml. *In vitro*, paroxetina no altera la unión a proteínas de fenitoina o warfarina.

Metabolismo y excreción:

La vida media de eliminación media de paroxetina fue de 15 a 20 horas a lo largo del rango de dosis única de PAXIL® CR (12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, y 50 mg). Durante la administración repetida de PAXIL® CR (25 mg una vez al día), el estado estacionario se alcanzó dentro de las 2 semanas (es decir, comparable a la formulación de liberación inmediata). En un estudio a dosis repetida en el cual pacientes normales masculinos y femeninos (n=23) recibieron PAXIL® CR (25 mg diarios), los valores promedio en el estado estacionario de C_{max} , C_{min} , y AUC_{0-24} fueron 30 ng/ml, 20 ng/ml, y 550 ng·h/ml, respectivamente.

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

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

Paroxetina es ampliamente metabolizada luego de la administración oral. Los principales metabolitos son productos polares o conjugados de oxidación y metilación, los cuales son fácilmente eliminados. Los conjugados con ácido glucurónico y sulfato predominan, y se han aislado e identificado los metabolitos principales. La información indica que los metabolitos no tienen más de 1/50 de la potencia del compuesto original en la inhibición de la recaptación de serotonina. El metabolismo de paroxetina es realizado en parte por CYP2D6. La saturación de esta enzima a dosis clínicas parece dar cuenta de la no linealidad de la cinética de paroxetina con incrementos de la dosis y el incremento de la duración del tratamiento. El rol de esta enzima en el metabolismo de paroxetina también sugiere interacciones potenciales droga a droga (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Drogas metabolizadas por CYP2D6**).

Aproximadamente el 64% de una dosis de 30 mg de solución oral de paroxetina fue excretada en orina con un 2% como droga original y 62% como metabolitos durante un periodo de 10 días posteriores a la dosificación. Alrededor del 36% fue excretado en las heces (probablemente a través de la bilis), mayormente como metabolitos y menos del 1% como droga original durante un periodo de 10 días posteriores a la dosificación.

Otra información clínica farmacológica:

Poblaciones especiales:

- Insuficiencia renal y hepática:

Hubo incrementos en las concentraciones de paroxetina en sujetos con insuficiencia renal y hepática. Las concentraciones plasmáticas medias en pacientes con clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min fueron aproximadamente 4 veces mayor que la observada en voluntarios normales. Pacientes con un clearance de creatinina de 30 a 60 ml/min y pacientes con insuficiencia hepática funcional han tenido un incremento de dos veces en las concentraciones plasmáticas (AUC , C_{max}).

La dosis inicial debe entonces ser reducida en pacientes con insuficiencia severa renal o hepática, y una titulación ascendente debe ser a intervalos crecientes de ser necesario (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

- Pacientes mayores:

En un estudio de dosis múltiple en los pacientes mayores a dosis diarias de 20, 30 y 40 mg de la formulación de liberación inmediata, las concentraciones C_{min} fueron alrededor de 70% a 80% mayores a las concentraciones C_{min} respectivas en sujetos no mayores. Por lo tanto, la dosis inicial en los pacientes mayores debe ser reducida (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

- Interacciones:

Estudios de interacción *in vitro* revelaron que paroxetina inhibe CYP2D6. Los estudios clínicos de interacción se han llevado a cabo con sustratos de CYP2D6 y demostraron que



3717



paroxetina puede inhibir el metabolismo de drogas metabolizadas por CYP2D6 incluyendo desipramina, risperidona, y atomoxetina (Ver **PRECAUCIONES**: Interacciones).

Estudios Clínicos:

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

Un estudio en pacientes ambulatorios con Trastorno de Depresión Mayor, quienes han respondido a los comprimidos de liberación inmediata de paroxetina (HDRS puntuación total <8) durante una fase inicial de tratamiento abierto de 8 semanas y fueron luego randomizados para continuar con comprimidos de liberación inmediata de paroxetina o placebo por un año, demostró una tasa de recaídas significativamente menor para los pacientes que toman comprimidos de liberación inmediata de paroxetina (15%) comparado con placebo (39%). La efectividad fue similar para pacientes masculinos y femeninos.

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

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

En una extensión del estudio se demostraron los efectos de mantenimiento a largo plazo de la formulación de liberación inmediata de paroxetina en el trastorno de angustia (pánico). Los pacientes respondedores durante una fase de 10 semanas doble ciego con paroxetina de liberación inmediata y durante una fase de extensión de 3 meses doble ciego fueron randomizados tanto a paroxetina de liberación inmediata como a placebo en una fase de prevención de recaídas de 3 meses doble ciego. Los pacientes randomizados a paroxetina fueron significativamente menos propensos a la recaída en comparación con los pacientes randomizados a placebo.

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

PAXIL® CR ha demostrado superioridad estadísticamente significativa sobre el placebo en el puntaje total LSAS y el criterio respondedor Mejora CGI. Para los pacientes que completaron

el estudio, el 64% de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** comparado con el 34,7% de los pacientes tratados con placebo fueron respondedores en la Mejora CGI.

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

Trastorno Disfórico Premenstrual: La efectividad de **PAXIL® CR** en el tratamiento de TDPM utilizando un régimen de dosis continuo ha sido establecida en dos estudios controlados por placebo. Los pacientes en estos estudios cumplieron el criterio de DSM-IV para TDPM. En un pool de 1.030 pacientes, tratados con dosis diarias de **PAXIL® CR** de 12,5 o 25 mg/día o placebo, la duración media de los síntomas de TDPM fue aproximadamente 11 ± 7 años. Los pacientes que toman anticonceptivos hormonales sistémicos fueron excluidos de este estudio. Por lo tanto, la eficacia de **PAXIL® CR** en combinación con anticonceptivos hormonales sistémicos (incluyendo los orales) para la continuidad diaria del tratamiento de TDPM es desconocida. En ambos estudios positivos, los pacientes (N=672) fueron tratados con 12,5 mg/día o 25 mg/día de **PAXIL® CR** o placebo continuamente durante el ciclo menstrual por un periodo de tres ciclos menstruales. El puntaje total VAS es un instrumento de clasificación de pacientes que refleja el criterio de diagnóstico de TDPM como se identifica en DSM-IV, e incluye evaluaciones del humor, síntomas físicos, y otros síntomas. Dosis de 12,5 mg/día y 25 mg/día de **PAXIL® CR** fueron significativamente más efectivas que placebo medido como el cambio desde el nivel basal al punto final de la fase lútea en el puntaje total VAS.

En un tercer estudio empleando dosis intermitentes, los pacientes (N=366) fueron tratados durante las 2 semanas previas al inicio de la menstruación (dosificación de fase lútea, también conocida como dosificación intermitente) con 12,5 mg/día o 25 mg/día de **PAXIL® CR** o placebo por un periodo de 3 meses. Dosis de 12,5 mg/día y 25 mg/día de **PAXIL® CR**, como dosificación de fase lútea, fue significativamente más efectiva que placebo medido como el cambio desde el nivel basal en la fase lútea en el puntaje total VAS.

No hay información suficiente para determinar el efecto de la raza o la edad en los resultados de estos estudios.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Trastorno de Depresión Mayor:

Dosis inicial usual:

PAXIL® CR debe administrarse como una sola dosis diaria, generalmente en la mañana, con o sin alimentos. La dosis inicial recomendada es de 25 mg/día. Los pacientes fueron tratados en un rango de 25 mg a 62,5 mg/día en los estudios clínicos demostrando la efectividad de **PAXIL® CR** en el tratamiento del Trastorno de Depresión Mayor. Como todas las drogas efectivas en el tratamiento del Trastorno de Depresión Mayor, el efecto completo puede demorar. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 25 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12,5 mg/día, hasta un máximo de 62,5 mg/día. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de al menos una semana.

Los pacientes deben ser advertidos que **PAXIL® CR** no debe masticarse ni triturarse, y debe tragarse entero.

Terapia de mantenimiento:

No hay evidencia disponible para dar respuesta a la pregunta de cuánto tiempo el paciente tratado con **PAXIL® CR** debe mantenerse en el tratamiento. Generalmente se acuerda que los episodios agudos del Trastorno de Depresión Mayor requieren varios meses o más de tratamiento farmacológico sostenido. Se desconoce si la dosis de un antidepresivo necesaria para inducir la remisión es idéntica a la dosis necesaria para mantener y/o sostener eutimia.

La evaluación sistemática de la eficacia de paroxetina clorhidrato de liberación inmediata ha demostrado que la eficacia se mantiene por periodos de hasta 1 año con dosis que promedian 30 mg, que corresponden a 37,5 mg de dosis de **PAXIL® CR**, en base a las consideraciones de biodisponibilidad relativa (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico):**Dosis inicial usual:**

PAXIL® CR debe administrarse como una sola dosis diaria, generalmente en la mañana, con o sin alimentos. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 12,5 mg/día. Los cambios de dosis deben ocurrir en incrementos de 12,5 mg/día y a intervalos de al menos una semana. Los pacientes fueron tratados en un rango de 12,5 a 75 mg/día en los estudios clínicos demostrando la efectividad de **PAXIL® CR**. La dosis máxima no debe superar 75 mg/día. Los pacientes deben ser advertidos que **PAXIL® CR** no debe masticarse ni triturarse, y debe tragarse entero.

Terapia de mantenimiento:

La eficacia del mantenimiento a largo plazo con la formulación de liberación inmediata de paroxetina fue demostrada en un estudio de prevención de recaída de 3 meses. En este estudio, los pacientes con Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) asignados a paroxetina de liberación inmediata demostraron una menor tasa de recaídas comparado con pacientes con placebo. El Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) es una condición crónica, y es razonable considerar la continuación para los pacientes respondedores. Deben hacerse ajustes de la dosis para mantener al paciente a la menor dosis efectiva, y los pacientes deben ser evaluados periódicamente para determinar la necesidad de continuación del tratamiento.

Trastorno de Ansiedad Social:**Dosis inicial usual:**

PAXIL® CR debe administrarse como una sola dosis diaria, generalmente en la mañana, con o sin alimentos. La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día. Los pacientes fueron tratados en un rango de 12,5 mg/día a 37,5 mg/día en los estudios clínicos demostrando la efectividad de **PAXIL® CR** en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social. Si se aumenta la dosis, esto debe ocurrir a intervalos de al menos una semana. Los pacientes deben ser advertidos que **PAXIL® CR** no debe masticarse ni triturarse, y debe tragarse entero.

Terapia de mantenimiento:

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

Trastorno Disfórico Premenstrual:**Dosis inicial usual:**

PAXIL® CR debe administrarse como una sola dosis diaria, generalmente en la mañana, con o sin alimentos. **PAXIL® CR** puede ser administrado diariamente durante el ciclo menstrual o limitarlo a la fase lútea del ciclo menstrual, dependiendo del asesoramiento médico. La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día. En estudios clínicos, las dosis de 12,5 mg/día y 25 mg/día demostraron ser efectivas. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de al menos una semana.

Los pacientes deben ser advertidos que **PAXIL® CR** no debe masticarse ni triturarse, y debe tragarse entero.

Terapia de mantenimiento:

La efectividad de **PAXIL® CR** por un período mayor a 3 ciclos menstruales no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos. Sin embargo, las mujeres reportan frecuentemente que los síntomas empeoran con la edad hasta que sea aliviado por el inicio de la menopausia. Por lo tanto, es razonable considerar la continuidad en pacientes respondedoras. Las pacientes deben ser evaluadas periódicamente para determinar la necesidad de la continuidad del tratamiento.

Poblaciones especiales:**Tratamiento de mujeres embarazadas durante el tercer trimestre:**

3717



Los neonatos expuestos a **PAXIL® CR** y otros ISRSs o INRSs, durante el tercer trimestre han desarrollado complicaciones requiriendo hospitalización prolongada, soporte respiratorio, y alimentación por sonda (Ver **PRECAUCIONES** – Uso en Embarazo). Cuando se trate a mujeres con paroxetina durante el tercer trimestre, el médico debe considerar cuidadosamente los riesgos potenciales y los beneficios del tratamiento.

Dosificación para pacientes mayores o debilitados, y pacientes con Insuficiencia Severa Renal o Hepática:

La dosis inicial recomendada de **PAXIL® CR** es 12,5 mg/día para pacientes mayores, pacientes debilitados, y/o pacientes con insuficiencia renal o hepática severa. Se pueden realizar aumentos de ser indicados. La dosificación no debe superar los 50 mg/día.

Cambio de un paciente a o desde un Inhibidor de la Monoamina Oxidasa (IMAO) destinado al tratamiento de trastornos psiquiátricos:

Deben pasar al menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO destinado al tratamiento de trastornos psiquiátricos y el inicio del tratamiento con **PAXIL® CR**. A la inversa, deben dejarse transcurrir al menos 14 días luego de discontinuar **PAXIL® CR** antes de iniciar un IMAO destinado al tratamiento de trastornos psiquiátricos (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Uso de PAXIL® CR con otros IMAOs, tales como linezolida o azul de metileno:

No iniciar el tratamiento con **PAXIL® CR** en un paciente que está siendo tratado con linezolida o azul de metileno intravenoso, porque hay un riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. En un paciente que requiere un tratamiento más urgente de una condición psiquiátrica, otras intervenciones, incluyendo hospitalización, deben ser consideradas (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

En algunos casos, un paciente ya tratado con **PAXIL® CR** puede requerir un tratamiento urgente con linezolida o azul de metileno intravenoso. Si no se encuentran disponibles alternativas de tratamiento aceptables a linezolida o azul de metileno intravenoso, y el potencial beneficio del tratamiento con linezolida o azul de metileno intravenoso son juzgados de sobrepasar los riesgos del síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, debe interrumpirse inmediatamente **PAXIL® CR**, y linezolida o azul de metileno intravenoso puede ser administrado. El paciente debe ser monitoreado para síntomas del síndrome serotoninérgico durante 2 semanas o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero. El tratamiento con **PAXIL® CR** puede retomarse 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso (Ver **PRECAUCIONES**).

El riesgo de administrar azul de metileno a través de vías no endovenosas (tales como comprimidos orales o inyección local) o en una dosis intravenosa mucho menor a 1 mg/kg con **PAXIL® CR** es poco claro. El médico debe, sin embargo, estar alerta sobre la posibilidad de síntomas emergentes del síndrome serotoninérgico con tal uso (Ver **PRECAUCIONES**).

Discontinuación de Paroxetina:

Se han reportado síntomas asociados a la discontinuación de paroxetina clorhidrato de liberación inmediata o **PAXIL® CR** (Ver **PRECAUCIONES**: Discontinuación del tratamiento con **PAXIL® CR**). Los pacientes deben ser monitoreados para estos síntomas cuando se discontinúa el tratamiento, independientemente de la indicación para la cual se ha prescrito **PAXIL® CR**. Cuando sea posible se recomienda la reducción gradual de la dosis antes que interrumpir de manera abrupta el tratamiento.

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

CONTRAINDICACIONES:

El uso de IMAOs destinados al tratamiento de trastornos psiquiátricos con **PAXIL® CR** o dentro de los 14 días de discontinuar el tratamiento con **PAXIL® CR** está contraindicado debido al riesgo incrementado del síndrome serotoninérgico. El uso de **PAXIL® CR** dentro de los 14 días de haber discontinuado el tratamiento de IMAO destinado al tratamiento de trastornos psiquiátricos también está contraindicado (Ver **ADVERTENCIAS** y **POSOLOGÍA Y**



5717



MODO DE ADMINISTRACIÓN).

El inicio del tratamiento con **PAXIL® CR** en un paciente que ha sido tratado con IMAOs tales como linezolidina o azul de metileno intravenoso también está contraindicado dado el riesgo incrementado del síndrome serotoninérgico (Ver **ADVERTENCIAS** y **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

El uso concomitante con tioridazina está contraindicado (Ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

El uso concomitante en pacientes tratados con pimozida está contraindicado (Ver **PRECAUCIONES**).

PAXIL® CR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la paroxetina o a cualquiera de los excipientes en **PAXIL® CR**.

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

ADVERTENCIAS:

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 descritos 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.

Deterioro clínico y riesgo de suicidio:

Los pacientes con Trastorno de Depresión Mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación o comportamiento suicida (tendencias suicidas) o cambios inusuales en el comportamiento, estén tomando o no medicación antidepresiva, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos por sí mismos son fuertes predictores de suicidio.



3717



Ha habido por largo tiempo una preocupación, sin embargo, que los antidepresivos pueden tener un rol en inducir empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencias suicidas en ciertos pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Análisis agrupados de estudios controlados con placebo a corto plazo de antidepresivos (ISRSs y otros) demostraron que estas drogas incrementan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida (tendencias suicidas) en niños, adolescentes, y adultos jóvenes (18-24 años de edad) con Trastorno de Depresión Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Estudios a corto plazo no han demostrado un incremento en el riesgo de tendencias suicidas con antidepresivos comparado con placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción con antidepresivos comparado con placebo en adultos de 65 años de edad y mayores.

Análisis agrupados de estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con TDM, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios a corto plazo de 9 drogas antidepresivas en más de 4.400 pacientes. Análisis agrupados de estudios controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios a corto plazo (duración media de 2 meses) de 11 drogas antidepresivas en más de 77.000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de tendencias suicidas entre las drogas, pero una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes de casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de tendencias suicidas a través de las diferentes indicaciones, con una incidencia más alta en TDM. Las diferencias del riesgo (fármaco versus placebo), sin embargo, fueron relativamente estables entre los estratos etareos y a través de las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia fármaco-placebo en el número de casos de tendencias suicidas cada 1.000 pacientes tratados) se proveen en la **Tabla 1**.

Tabla 1

Rango etareo	Diferencia fármaco-placebo en número de casos de tendencias suicidas cada 1.000 pacientes tratados
Incrementos comparado con placebo	
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
Disminuciones comparado con placebo	
25-64	1 caso menos
≥65	6 casos menos

No hubo suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios en adultos, pero el número no fue suficiente como para llegar a alguna conclusión acerca del efecto del fármaco en el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de tendencias suicidas se extiende al uso a largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, hay evidencia sustancial de los estudios de mantenimiento controlado por placebo en adultos con depresión que el uso de antidepresivos pueden demorar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos para cualquier indicación deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente por empeoramiento clínico, tendencias suicidas, y cambios inusuales de comportamiento, especialmente durante los primeros meses del curso del tratamiento, o con los cambios de dosis, tanto incrementos como disminuciones.

Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, y manía, se han reportado en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para el trastorno de depresión mayor así como para otras indicaciones, ambas psiquiátricas y no psiquiátricas.

Aunque no se ha establecido causalidad entre la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación que estos síntomas sean precursores de tendencias suicidas.

Debe considerarse el cambio de régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en pacientes cuya depresión empeora persistentemente, o quienes experimentan aparición de tendencias suicidas o síntomas que pueden ser

87 17

492

precursores de empeoramiento de la depresión o tendencias suicidas, especialmente si estos síntomas son severos, de aparición abrupta, o no eran parte de los síntomas del paciente.

Si se ha tomado la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe disminuirse, tan rápido como sea posible, pero teniendo en cuenta que la discontinuación abrupta puede ser asociada a ciertos síntomas (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Discontinuación de Paroxetina** y **PRECAUCIONES**, para una descripción de los riesgos de la discontinuación de **PAXIL® CR**).

Los familiares y cuidadores de los pacientes tratados con antidepresivos para el trastorno de depresión mayor y otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser advertidos acerca de la necesidad de monitorear a los pacientes por la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento, y los otros síntomas descritos arriba, así como también la aparición de tendencias suicidas, y reportar esos síntomas inmediatamente al médico. Este monitoreo debe incluir una observación diaria por los familiares y los cuidadores.

Las prescripciones de **PAXIL® CR** deben ser escritas por la menor cantidad de comprimidos consistente con el buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Detección de pacientes para 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 controlados) 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. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos arriba representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos 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 **PAXIL® CR** no está aprobado para uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

Síndrome Serotoninérgico:

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente de riesgo para la vida se ha reportado con INRSs e ISRSs, incluyendo **PAXIL® CR**, solo pero particularmente con el uso concomitante con otras drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilos, litio, tramadol, triptófano, buspirona, y hierba de San Juan) y con drogas que alteran el metabolismo de serotonina (en particular, IMAOs, ambos con intención de tratar trastornos psiquiátricos y también otros, tales como linezolida y azul de metileno intravenoso).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones, y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados por la aparición de síndrome serotoninérgico.

Está contraindicado el uso concomitante de **PAXIL® CR** con IMAOs destinados a tratar trastornos psiquiátricos. Tampoco debe iniciarse el tratamiento con **PAXIL® CR** en pacientes quienes están siendo tratados con IMAOs tales como linezolida o azul de metileno intravenoso. Todos los reportes con azul de metileno que proporcionaron información sobre la ruta de administración involucraron la administración intravenosa en el rango de dosis de 1 mg/kg a 8 mg/kg. No hay reportes que involucren la administración de azul de metileno por otras vías (tales como comprimidos orales o inyección local) o a menores dosis. Puede haber circunstancias en las cuales sea necesario iniciar el tratamiento con un IMAO tal como linezolida o azul de metileno intravenoso en un paciente tratado con **PAXIL® CR**. Se debe discontinuar el tratamiento con **PAXIL® CR** antes de iniciar el tratamiento con el IMAO (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **CONTRAINDICACIONES**).

Si el uso concomitante de **PAXIL® CR** con ciertas otras drogas serotoninérgicas, es decir, triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano, y hierba de San Juan, está clínicamente justificado, tener precaución del riesgo potencial incrementado



3717



de síndrome serotoninérgico, particularmente durante el inicio del tratamiento e incrementos de dosis.

El tratamiento con **PAXIL® CR** y cualquier agente serotoninérgico concomitante debe ser discontinuado inmediatamente si ocurren los eventos arriba descritos y debe iniciarse un tratamiento sintomático de soporte.

Potencial interacción con Tioridazina:

La administración de tioridazina sola produce un intervalo QTc prolongado, el cual es asociado con arritmias ventriculares serias, tales como torsade de pointes tipo arritmias, y muerte súbita. Este efecto aparenta estar relacionado con la dosis.

Un estudio *in vivo* sugiere que drogas que inhiben CYP2D6, tales como paroxetina, elevarán los niveles plasmáticos de tioridazina. Por lo tanto, se recomienda que paroxetina no se use en combinación con tioridazina (Ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).

Uso en el embarazo:

Efectos teratogénicos:

Estudios epidemiológicos han demostrado que los infantes expuestos a paroxetina en el primer trimestre del embarazo tienen un riesgo incrementado de malformaciones congénitas, particularmente malformaciones cardiovasculares. Los hallazgos de estos estudios se resumen a continuación:

- Un estudio basado en los datos del registro nacional sueco demostró que los infantes expuestos a paroxetina durante el embarazo (n=815) tienen un riesgo aumentado de malformaciones cardiovasculares (2% de riesgo en infantes expuestos a paroxetina) comparado con el registro de población completo (1% de riesgo), para una tasa de probabilidad de 1,8 (intervalo de confianza del 95% de 1,1 a 2,8). No se observó un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas en general en los infantes expuestos a paroxetina. Las malformaciones cardíacas en los infantes expuestos a paroxetina fueron principalmente defectos del septo ventricular (DSVs) y defectos del septo atrial (DSAs). Los defectos del septo ranquearon en severidad desde aquellos que resolvieron espontáneamente a aquellos que requieren cirugía.
- Un estudio separado de cohorte retrospectiva de Estados Unidos (Datos de Salud de los Estados) evaluó 5.956 infantes de madres tratadas con antidepresivos durante el primer trimestre (n=815 para paroxetina). Este estudio mostró una tendencia hacia el incremento del riesgo para malformaciones cardíacas para paroxetina (riesgo del 1,5%) comparado a otros antidepresivos (riesgo del 1%), para una tasa de probabilidad de 1,5 (intervalo de confianza del 95% de 0,8 a 2,9). De los 12 infantes expuestos a paroxetina con malformaciones cardíacas, 9 tuvieron DSVs. Este estudio también sugirió un riesgo incrementado de malformaciones congénitas mayores en general incluyendo defectos cardiovasculares para paroxetina (4% de riesgo) comparado con otros antidepresivos (2% de riesgo) (tasa de probabilidad de 1,8; intervalo de confianza del 95% de 1,2 a 2,8).
- Dos estudios grandes de caso-control usando bases de datos distintas, cada uno con >9.000 casos de defectos de nacimiento y >4.000 controles, encontró que el uso materno de paroxetina durante el primer trimestre de embarazo fue asociado con un incremento de 2 a 3 veces en el riesgo de obstrucciones del tracto de salida del ventrículo derecho. En un estudio la tasa de probabilidad fue 2,5 (intervalo de confianza del 95% de 1,0 a 6,0; 7 infantes expuestos) y en el otro estudio la tasa de probabilidad fue 3,3 (intervalo de confianza del 95% de 1,3 a 8,8; 6 infantes expuestos).

Otros estudios han encontrado resultados variables en cuanto a si hubo un aumento del riesgo en malformaciones en general, cardiovasculares, o malformaciones congénitas específicas. Un meta análisis de datos epidemiológicos sobre un periodo de 16 años (1992 a 2008) sobre el uso de paroxetina en el primer trimestre de embarazo y malformaciones congénitas incluyó los estudios detallados arriba adicionalmente a otros (n=17 estudios que incluyeron malformaciones generales y n=14 estudios que incluyeron malformaciones cardiovasculares; n=20 distintos estudios). Mientras que sujeta a limitaciones, este meta análisis sugiere una mayor incidencia de malformaciones cardiovasculares (tasa de probabilidad de prevalencia de 1,5; intervalo de confianza del 95% de 1,2 a 1,9) y malformaciones generales (tasa de probabilidad de prevalencia de 1,2; intervalo de confianza del 95% de 1,1 a 1,4) con paroxetina usada durante el primer trimestre. En este meta-análisis

no fue posible determinar el grado en que la prevalencia observada de malformaciones cardiovasculares podría haber contribuido a la de malformaciones generales, tampoco fue posible determinar si algún tipo específico de malformaciones cardiovasculares podría haber contribuido a la prevalencia observada de todas las malformaciones cardiovasculares.

Si una paciente queda embarazada mientras toma paroxetina, ella debe ser advertida del daño potencial para el feto. Salvo que los beneficios de paroxetina para la madre justifiquen el tratamiento continuo, debe considerarse tanto la discontinuación de paroxetina como cambiar a otro antidepresivo (Ver PRECAUCIONES – Discontinuación del tratamiento de PAXIL® CR). Para las mujeres con intenciones de quedar embarazadas o que están durante el primer trimestre de embarazo, paroxetina debe iniciarse sólo luego de la consideración de otras opciones terapéuticas disponibles.

Hallazgos en animales:

Se llevaron a cabo estudios de reproducción a dosis de hasta 50 mg/kg/día en ratas y 6 mg/kg/día en conejos administrados durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente 8 (ratas) y 2 (conejos) veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) sobre una base de mg/m². Estos estudios no revelan evidencia de efectos teratogénicos. Sin embargo, en ratas, hubo un incremento en cachorros muertos durante los primeros 4 días de lactancia cuando la dosificación ocurrió durante el último trimestre de gestación y continuado durante la lactancia. Este efecto ocurrió una dosis de 1 mg/kg/día o aproximadamente una sexta parte de MRHD sobre una base de mg/m². La dosis de no efecto para la mortalidad de cachorros de rata no fue determinada. La causa de estas muertes es desconocida.

Efectos no teratogénicos:

Neonatos expuestos a PAXIL® CR y otros ISRSs o inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina, en el tercer trimestre tardío han desarrollado complicaciones requiriendo hospitalización prolongada, soporte respiratorio, y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente luego del parto. Los hallazgos clínicos reportados han incluido distress respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, y llanto constante. Estas características son consistentes con un efecto tóxico directo de ISRSs y INRSs o, posiblemente, un síndrome de discontinuación de la droga. Debe notarse que, en algunos casos, el cuadro clínico es consistente con un síndrome serotoninérgico (Ver **ADVERTENCIAS – Síndrome serotoninérgico**).

Los infantes expuestos a ISRSs en el embarazo pueden tener un riesgo incrementado de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN). PPHN ocurre en 1 – 2 por 1.000 nacimientos vivos en la población general y es asociado con una morbilidad y mortalidad neonatal sustancial. Varios estudios epidemiológicos recientes sugieren una asociación estadística positiva entre el uso de ISRS (incluyendo PAXIL® CR) en embarazo y PPHN. Otros estudios no muestran una asociación estadísticamente significativa.

Los médicos deben también notar los resultados de un estudio longitudinal prospectivo de 201 embarazadas con un antecedente de depresión mayor, quienes fueron tratadas o con antidepresivos o han recibido antidepresivos menos de 12 semanas previo a su último periodo menstrual, y estaban en remisión. Las mujeres que discontinuaron la medicación antidepresiva durante el embarazo mostraron un incremento significativo de recaídas de su depresión mayor comparado con aquellas mujeres que se mantuvieron tratadas con antidepresivos durante el embarazo.

Cuando se trata a una mujer embarazada con PAXIL® CR, el médico debe considerar cuidadosamente tanto el potencial riesgo de tomar un ISRS, junto con los beneficios establecidos del tratamiento de la depresión con un antidepresivo. Esta decisión puede ser sólo tomada caso por caso (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS – Reportes post-comercialización**).

PRECAUCIONES:

General:

Activación de Manía/Hipomanía:

3717



Durante la evaluación pre-comercialización de clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata, ocurrieron hipomanía o manía en aproximadamente el 1,0% de los pacientes unipolares tratados con paroxetina comparado con 1,1% de control activo y 0,3% de pacientes unipolares tratados con placebo. En un subgrupo de pacientes clasificados como bipolares, la tasa de episodios maniacos fue de 2,2% para paroxetina de liberación inmediata y 11,6% para el grupo de combinación de control activo. Entre 1.627 pacientes con trastorno de depresión mayor, trastorno de angustia (pánico), trastorno de ansiedad social, o TDPM tratados con **PAXIL® CR** en estudios clínicos controlados, no hubo reportes de manía o hipomanía. Como con todas las drogas efectivas en el tratamiento del trastorno de depresión mayor, **PAXIL® CR** debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Convulsiones:

Durante el testeo pre-comercialización de paroxetina clorhidrato de liberación inmediata, las convulsiones ocurrieron en 0,1% de los pacientes tratados con paroxetina, una tasa similar a la asociada con otras drogas efectivas en el tratamiento del trastorno de depresión mayor. Entre los 1.627 pacientes quienes recibieron **PAXIL® CR** en estudios clínicos controlados en trastorno de depresión mayor, trastorno de angustia (pánico), trastorno de ansiedad social, o TDPM, 1 paciente (0,1%) experimentaron una convulsión. **PAXIL® CR** debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. Debe ser discontinuado en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Discontinuación del tratamiento con PAXIL® CR:

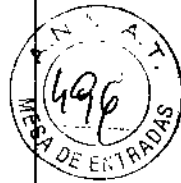
Los eventos adversos durante la discontinuación del tratamiento con **PAXIL® CR** no fueron evaluados sistemáticamente en la mayoría de los estudios clínicos; sin embargo, en recientes estudios clínicos controlados por placebo utilizando dosis diarias de **PAXIL® CR** hasta 37,5 mg/día, se evaluaron los eventos adversos reportados espontáneamente durante la discontinuación del tratamiento con **PAXIL® CR**. Los pacientes que recibieron 37,5 mg/día fueron sometidos a una disminución gradual de la dosis diaria en 12,5 mg/día hasta una dosis de 25 mg/día durante 1 semana antes de discontinuar el tratamiento. Para los pacientes que recibían 25 mg/día o 12,5 mg/día, el tratamiento fue discontinuado sin una disminución gradual de la dosis. Con este régimen en esos estudios, los siguientes eventos adversos fueron reportados para **PAXIL® CR**, con una incidencia de 2% o mayor para **PAXIL® CR** y fueron al menos el doble de lo reportado para el placebo: Mareos, náuseas, nerviosismo, y síntomas adicionales descritos por el investigador como asociados a la disminución gradual o discontinuación de **PAXIL® CR** (por ejemplo, labilidad emocional, cefalea, agitación, sensaciones de shock eléctrico, fatiga, y trastornos de sueño). Estos eventos fueron reportados como serios en 0,3% de los pacientes que discontinuaron el tratamiento con **PAXIL® CR**.

Durante la comercialización de **PAXIL® CR** y otros ISRSs e INRSs, ha habido reportes espontáneos de eventos adversos que ocurrieron luego de la discontinuación de estas drogas, (especialmente cuando fue abrupta), incluyendo los siguientes: Humor disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias tales como sensaciones de shock eléctrico y tinitus), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, e hipomanía. Mientras que estos eventos son generalmente autolimitados, ha habido reportes de síntomas serios de discontinuación.

Los pacientes deben ser monitoreados por estos síntomas cuando discontinúan el tratamiento con **PAXIL® CR**. Cuando sea posible se recomienda una reducción gradual en la dosis antes que el cese abrupto. Si ocurren síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o tras la discontinuación del tratamiento, entonces debe considerarse retomar la dosis prescrita previa. Subsecuentemente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis pero a una tasa más gradual (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). También ver **PRECAUCIONES** – Uso pediátrico, para los eventos adversos reportados luego de la discontinuación del tratamiento con paroxetina en pacientes pediátricos.

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). Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar este riesgo. Es incierto si la coadministración de paroxetina y tamoxifeno tiene un efecto adverso significativo en la eficacia de tamoxifeno. Un estudio sugiere que el 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.

Acatisia:

Se ha asociado el uso de paroxetina 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.

Hiponatremia:

Puede ocurrir hiponatremia como un resultado del tratamiento con ISRSs e INRSs, incluyendo **PAXIL® CR**. En muchos casos, esta hiponatremia aparenta ser el resultado del síndrome de una secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Se han reportado casos con sodio sérico menor que 110 mmol/l. Los pacientes ancianos pueden estar a un riesgo mayor de desarrollar hiponatremia con ISRSs e INRSs. También, pacientes tratados con diuréticos o quienes están con una depleción de volumen pueden presentar un riesgo incrementado (Ver **PRECAUCIONES** - Uso geriátrico). Se debe considerar la discontinuación de **PAXIL® CR** en pacientes con hiponatremia sintomática y debe instituirse una intervención médica apropiada.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, falla de memoria, confusión, debilidad, e inestabilidad, lo cual puede conducir a caídas. Los signos y síntomas asociados con casos más severos y/o agudos han incluido alucinación, síncope, mareos, coma, paro respiratorio, y muerte.

Sangrado anormal:

Los ISRSs e INRSs, incluyendo paroxetina, pueden incrementar el riesgo de eventos de sangrado. El uso concomitante de aspirina, anti-inflamatorios no esteroideos, warfarina, y otros anticoagulantes pueden incrementar este riesgo. Estudios de reportes de casos y epidemiológicos (caso-control y diseño de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso de drogas que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionados con el uso de ISRSs e INRSs oscilaron entre equimosis, hematomas, epistaxis, y petequias hasta hemorragias con riesgo de vida. Los pacientes deben ser advertidos acerca del riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de paroxetina y AINEs, aspirina, u otras drogas que afectan la coagulación.

Fracturas óseas:

Estudios epidemiológicos sobre el riesgo de fracturas óseas luego de la exposición a algunos antidepresivos, incluyendo ISRSs, han reportado una asociación entre el tratamiento con antidepresivos y fracturas. Hay múltiples causas posibles para esta observación y se desconoce en qué medida es directamente atribuible el riesgo de fractura al tratamiento con ISRS. La posibilidad de una fractura patológica, esto es una fractura producida por un trauma mínimo en un paciente con una densidad mineral ósea disminuida, debe considerarse en pacientes tratados con paroxetina quienes presentan un dolor óseo inexplicable, punto de sensibilidad, hinchazón, o hematomas.

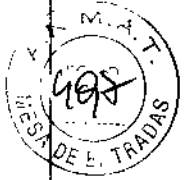
Uso en pacientes con enfermedad concomitante:

Es limitada la experiencia clínica con paroxetina clorhidrato de liberación inmediata en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes. Se recomienda precaución en el uso de **PAXIL® CR** en pacientes con enfermedades o condiciones que pueden afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas.

Como con otros ISRSs, se ha reportado midriasis poco frecuentemente en estudios pre-comercialización con paroxetina clorhidrato. Unos pocos casos de glaucoma de ángulo estrecho agudo asociado con el tratamiento con paroxetina de liberación inmediata han sido reportados en la literatura. Como la midriasis puede provocar el cierre del ángulo agudo en



5/11



pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, se debe tener precaución cuando se prescribe **PAXIL® CR** a pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

PAXIL® CR o la formulación de liberación inmediata no ha sido evaluada o usada en cualquier medida apreciable en pacientes con un antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos durante el testeo pre-comercialización. Sin embargo, la evaluación de los electrocardiogramas de 682 pacientes quienes recibieron paroxetina clorhidrato de liberación inmediata en estudios doble ciegos, controlados por placebo, no indicó que paroxetina esté asociada con el desarrollo de anormales significativas en ECG. Similarmente, paroxetina clorhidrato no causa ningún cambio clínicamente importante en el ritmo cardíaco o presión sanguínea.

Concentraciones incrementadas en el plasma de paroxetina ocurren en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min) o insuficiencia hepática severa. En estos pacientes debe usarse una dosis de inicio menor (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Información para pacientes:

PAXIL® CR no debe ser masticado o partido, y debe ser tragado entero.

Los pacientes deben tener precaución acerca del riesgo del síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de **PAXIL® CR** y triptanos, tramadol, u otros agentes serotoninérgicos.

Los prescriptores u otros profesionales de la salud deben informar al paciente, sus familiares, y sus cuidadores acerca de los beneficios y riesgos asociados con el tratamiento con **PAXIL® CR** y debe aconsejarlos en su uso apropiado. El prescriptor o profesional de la salud debe instruir a los pacientes, sus familiares, y sus cuidadores a leer este prospecto y asistirlos en el entendimiento de su contenido. Los pacientes deben tener la oportunidad de discutir los contenidos de este prospecto y a obtener las respuestas a las preguntas que puedan tener.

Los pacientes deben ser advertidos de los siguientes temas y solicitarles que informen a su médico si éstos ocurren mientras toman **PAXIL® CR**.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:

Los pacientes, sus familiares, y sus cuidadores deben ser alentados a estar alerta a la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en el comportamiento, e ideación suicida, especialmente al comienzo del tratamiento antidepressivo y cuando la dosis es ajustada hacia arriba o hacia abajo. Los familiares y cuidadores de los pacientes deben ser advertidos de observar la aparición de dichos síntomas sobre una base día a día, ya que los cambios pueden ser abruptos. Dichos síntomas deben ser reportados al prescriptor o profesional de la salud del paciente, especialmente si son severos, abruptos en su inicio, o no eran parte de los síntomas presentes en el paciente. Síntomas tales como estos pueden ser asociados con un riesgo incrementado de pensamiento y comportamiento suicidas e indicar la necesidad de un monitoreo estrecho y la posibilidad de cambios en la medicación.

Drogas que interfieren con la hemostasis (por ejemplo, AINEs, aspirina, y warfarina):

Los pacientes deben ser advertidos acerca del uso concomitante de paroxetina y AINEs, aspirina, warfarina, u otras drogas que afectan la coagulación ya que el uso combinado de drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de serotonina y estos agentes han sido asociados con un riesgo incrementado de sangrado.

Interferencia con el rendimiento cognitivo y motor:

Cualquier droga psicoactiva puede alterar el juicio, pensamiento, o habilidades motoras. Aunque en estudios clínicos controlados paroxetina clorhidrato de liberación inmediata no ha demostrado que altere el rendimiento psicomotor, los pacientes deben ser advertidos acerca de operar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, hasta que tengan la certeza que el tratamiento con **PAXIL® CR** no afecta su habilidad para ocuparse en dichas actividades.

Curso de tratamiento completo:

Mientras los pacientes pueden notar una mejora con el uso de **PAXIL® CR** en 1 a 4 semanas, deben ser advertidos de continuar el tratamiento tal como se indicó.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

37 17



Medicaciones concomitantes:

Los pacientes deben ser advertidos de informar a su médico si están tomando, o planean tomar, cualquier medicamento de prescripción o de venta libre, dado que hay interacciones potenciales.

Alcohol:

Aunque paroxetina clorhidrato de liberación inmediata no ha demostrado un incremento del deterioro de habilidad mental y motor causado por alcohol, los pacientes deben ser advertidos de evitar alcohol mientras toman **PAXIL® CR**.

Embarazo:

Las pacientes deben ser advertidas de notificar a su médico se quedaron embarazadas o tienen intención de quedar embarazadas durante el tratamiento (Ver **ADVERTENCIAS – Uso en el embarazo: Efectos teratogénicos y Efectos no teratogénicos**).

Lactancia:

Las pacientes deben ser advertidas de notificar a su médico si están amamantando un infante (Ver **PRECAUCIONES - Lactancia**).

Interacciones:

Triptófano:

Como con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, puede ocurrir una interacción entre paroxetina y triptófano cuando son coadministradas. Experiencias adversas, consistiendo principalmente de cefalea, náuseas, sudación, y mareos, han sido reportadas cuando triptófano fue administrado a pacientes que tomaban paroxetina de liberación inmediata.

Consecuentemente, no se recomienda el uso concomitante de **PAXIL® CR** con triptófano (Ver **ADVERTENCIAS – Síndrome Serotoninérgico**).

Inhibidores de la monoamino oxidasa:

Ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**.

Pimozida:

En un estudio controlado en voluntarios sanos, luego que paroxetina clorhidrato de liberación inmediata fue titulada a 60 mg diarios, la coadministración de una única dosis de 2 mg de pimozida fue asociada con incrementos medios en el AUC de pimozida del 151% y C_{máx} de 62%, comparado con la pimozida administrada sola. El incremento en el AUC y C_{máx} se debe a las propiedades inhibitorias 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**).

Drogas serotoninérgicas:

Basado en el mecanismo de acción de los ISRSs e INRSs, incluyendo paroxetina clorhidrato, y el potencial síndrome serotoninérgico, se aconseja precaución cuando **PAXIL® CR** se coadministre con otras drogas que puedan afectar los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos, tales como triptanos, litio, fentanilo, tramadol, o hierba de San Juan (Ver **ADVERTENCIAS – Síndrome Serotoninérgico**).

El uso concomitante **PAXIL® CR** con IMAOs (incluyendo linezolida y azul de metileno intravenoso) está contraindicado (Ver **CONTRAINDICACIONES**). El uso concomitante de **PAXIL® CR** con otros ISRSs, INRSs o triptófano no está recomendado (Ver **PRECAUCIONES – Interacciones: Triptofano**).

Tioridazina:

Ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**.

Warfarina:

Los datos preliminares sugieren que puede haber una interacción farmacodinámica (que



causa un incremento de la diátesis hemorrágica ante un tiempo de protrombina alterado entre paroxetina y warfarina. Dado que hay poca experiencia clínica, la administración concomitante de **PAXIL® CR** y warfarina debe ser tomada con precaución (Ver **PRECAUCIONES – Drogas que interfieren con la hemostasis**).

Triptanos:

Ha habido reportes post-comercialización de síndrome serotoninérgico con el uso de un ISRS y un triptano. Si está clínicamente justificado el uso concomitante de **PAXIL® CR** con un triptano, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento e incrementos de la dosis (Ver **ADVERTENCIAS – Síndrome Serotoninérgico**).

Drogas que afectan el metabolismo hepático:

El metabolismo y farmacocinética de paroxetina puede verse afectada por la inducción o inhibición de enzimas metabolizadoras de drogas.

Cimetidina:

Cimetidina inhibe muchas enzimas de citocromo P450 (oxidativo). En un estudio donde se administró paroxetina de liberación inmediata (30 mg una vez al día) oralmente durante 4 semanas, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de paroxetina fueron incrementados en aproximadamente 50% durante la coadministración con cimetidina oral (300 mg tres veces al día) durante la última semana. Por lo tanto, cuando estas drogas se administren concomitantemente, el ajuste de la dosis de **PAXIL® CR** luego de la dosis de inicio debe ser guiado por los efectos clínicos. No se han estudiado los efectos de paroxetina sobre la farmacocinética de cimetidina.

Fenobarbital:

Fenobarbital induce muchas enzimas de citocromo P450 (oxidativo). Cuando se administró una dosis única de 30 mg de paroxetina de liberación inmediata al estado estacionario de fenobarbital (100 mg una vez al día durante 14 días), se redujeron el AUC y $T_{1/2}$ de paroxetina (en un promedio de 25% y 38%, respectivamente) comparado con paroxetina administrada sola. No se estudió el efecto de paroxetina en la farmacocinética de fenobarbital. Dado que paroxetina exhibe una farmacocinética no lineal, los resultados de este estudio pueden no abordar el caso donde las dos drogas estén siendo administradas crónicamente. No se considera necesario un ajuste inicial de la dosis con **PAXIL® CR** cuando es coadministrado con fenobarbital; cualquier ajuste subsecuente debe ser guiado por el efecto clínico.

Fenitoina:

Cuando una única dosis oral de 30 mg de paroxetina de liberación inmediata fue administrada al estado estacionario de fenitoina (300 mg una vez al día durante 14 días), se redujeron el AUC y $T_{1/2}$ de paroxetina (en un promedio de 50% y 35%, respectivamente) comparado con paroxetina de liberación inmediata administrada sola. En un estudio separado, cuando una dosis única de 300 mg de fenitoina fue administrada al estado estacionario de paroxetina (30 mg una vez al día durante 14 días), se redujo levemente el AUC de fenitoina (en promedio 12%) comparado con fenitoina administrada sola. Dado que ambas drogas exhiben una farmacocinética no lineal, los estudios mencionados pueden no abordar el caso donde las dos drogas estén siendo administradas crónicamente. No se considera necesario un ajuste inicial de la dosis cuando **PAXIL® CR** es coadministrado con fenitoina; cualquier ajuste subsecuente debe ser guiado por el efecto clínico (Ver **REACCIONES ADVERSAS – Reportes post-comercialización**).

Drogas metabolizadas por CYP2D6:

Muchas drogas, incluyendo la mayoría de las drogas efectivas en el tratamiento del trastorno de depresión mayor (paroxetina, otros ISRSs, y muchos tricíclicos), son metabolizadas por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Como otros agentes que son metabolizados por CYP2D6, paroxetina puede inhibir significativamente la actividad de esta isoenzima. En la mayoría de los pacientes (>90%), esta isoenzima CYP2D6 es saturada tempranamente durante el tratamiento con paroxetina. En un estudio, la dosificación diaria de paroxetina de

liberación inmediata (20 mg una vez al día) bajo condiciones de estado estacionario aumentó $C_{máx}$, AUC y $T_{1/2}$ de desipramina a dosis única (100 mg) en un promedio de aproximadamente 2, 5 y 3 veces respectivamente. El uso concomitante de paroxetina con risperidona, un sustrato de CYP2D6 también ha sido evaluado. En un estudio, dosis diarias de paroxetina de 20 mg en pacientes estabilizados con risperidona (4 a 8 mg/día) incrementó las concentraciones plasmáticas medias de risperidona en aproximadamente 4 veces, disminuyó las concentraciones de 9-hidroxisperidona en aproximadamente 10%, e incrementó las concentraciones de la fracción activa (la suma de risperidona y 9-hidroxisperidona) en aproximadamente 1,4 veces. El efecto de paroxetina en la farmacocinética de atomoxetina ha sido evaluado cuando ambas drogas estaban en estado estacionario. En voluntarios sanos quienes eran metabolizadores rápidos de CYP2D6, se administró 20 mg de paroxetina en combinación con 20 mg de atomoxetina cada 12 horas. Esto resultó en incrementos de los valores de AUC de atomoxetina en estado estacionario que fueron 6 a 8 veces mayores y en valores de $C_{máx}$ de atomoxetina que fueron 3 a 4 veces mayores que atomoxetina administrada sola. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de atomoxetina y se recomienda que atomoxetina sea iniciada a dosis reducidas cuando se administra con paroxetina.

El uso concomitante de **PAXIL® CR** con otras drogas metabolizadas por citocromo CYP2D6 no ha sido formalmente estudiado pero puede requerir dosis menores que la usualmente prescrita tanto para **PAXIL® CR** como la otra droga.

Por lo tanto, la coadministración de **PAXIL® CR** con otras drogas metabolizadas por esta isoenzima, incluyendo ciertas drogas efectivas en el tratamiento del trastorno de depresión mayor (por ejemplo, nortriptilina, amitriptilina, imipramina, desipramina, y fluoxetina), fenotiazinas, risperidona, y antiarrítmicos tipo 1C (por ejemplo, propafenona, flecainida, y encainida), o que inhiben esta enzima (por ejemplo, quinidina), debe ser abordada con precaución.

Sin embargo, dado el riesgo de arritmias ventriculares serias y potencial muerte súbita asociada con niveles plasmáticos elevados de tioridazina, paroxetina y tioridazina no deben ser coadministradas (Ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS**).

Tamoxifeno es una pro-droga que requiere activación metabólica por CYP2D6. La inhibición de CYP2D6 por paroxetina puede conducir a concentraciones plasmáticas reducidas de un metabolito activo (endoxifeno) y por lo tanto una eficacia reducida de tamoxifeno (Ver **PRECAUCIONES**).

En estado estacionario, cuando la vía de CYP2D6 está esencialmente saturada, el clearance de paroxetina se realiza por una isoenzima P450 alternativa que, a diferencia de CYP2D6, no muestra evidencia de saturación (Ver **PRECAUCIONES - Interacciones: Antidepresivos tricíclicos (ATCs)**).

Drogas metabolizadas por citocromo CYP3A4:

Un estudio de interacción *in vivo* en el que tuvo lugar la coadministración en condiciones en estado estable de paroxetina y terfenadina, un sustrato de CYP3A4, no reveló efectos de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Adicionalmente, estudios *in vitro* han mostrado que ketoconazol, un potente inhibidor de la actividad de CYP3A4, es al menos 100 veces más potente que paroxetina como inhibidor del metabolismo de varios sustratos para esta enzima, incluyendo terfenadina, astemizole, cisaprida, triazolam, y cyclosporine. Basado en la suposición que la relación entre K_i de paroxetina *in vitro* y su falta de efecto sobre el clearance de terfenadina *in vivo* predice su efecto sobre otros sustratos de CYP3A4, la medida de inhibición de paroxetina sobre la actividad de CYP3A4 no es probable que sea clínicamente significativa.

Antidepresivos tricíclicos (ATCs):

Se indica precaución en la coadministración de ATCs con **PAXIL® CR**, porque paroxetina puede inhibir el metabolismo de ATC. Las concentraciones plasmáticas de ATC pueden necesitar un monitoreo, y la dosis de ATC puede necesitar ser reducida, si un ATC es coadministrado con **PAXIL® CR** (Ver **PRECAUCIONES - Drogas metabolizadas por citocromo CYP2D6**).

Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas:

Dado que paroxetina se une altamente a proteínas plasmáticas, la administración de **PAXIL®**

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

Drogas que interfieren con la hemostasis (por ejemplo, AINES, aspirina, y warfarina):

La serotonina liberada por las plaquetas juega un importante rol en hemostasis. Estudios epidemiológicos de caso-control y de cohorte que han demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal superior han mostrado adicionalmente que el uso concurrente de un AINE o aspirina puede potenciar el riesgo de sangrado. Una alteración del efecto anticoagulante, incluyendo sangrado incrementado, han sido reportados cuando ISRSs o INRSs son coadministrados con warfarina. Los pacientes tratados con warfarina deben ser cuidadosamente monitoreados cuando se inicia o discontinúa el tratamiento con paroxetina.

Alcohol:

Aunque paroxetina no incrementa el daño de las habilidades mentales y motoras causado por el alcohol, los pacientes deben ser advertidos de evitar tomar alcohol mientras toman PAXIL® CR.

Litio:

Un estudio de dosis múltiple con paroxetina clorhidrato de liberación inmediata ha demostrado que no hay interacción farmacocinética entre paroxetina y carbonato de litio. Sin embargo, debido al potencial síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando paroxetina clorhidrato de liberación inmediata es coadministrada con litio.

Digoxina:

No se alteró la farmacocinética en estado estacionario de paroxetina cuando se administró con digoxina en estado estacionario. El AUC medio de digoxina en estado estacionario disminuyó en un 15% en presencia de paroxetina. Dado que hay poca experiencia clínica, la administración concomitante de PAXIL® CR y digoxina debe ser tomada con precaución.

Diazepam:

Bajo condiciones de estado estacionario, diazepam no aparenta afectar la cinética de paroxetina. Los efectos de paroxetina sobre diazepam no fueron evaluados.

Prociclidina:

Dosis diarias orales de paroxetina de liberación inmediata (30 mg una vez al día) incrementó los valores de AUC₀₋₂₄, C_{máx} y C_{mín} en estado estacionario de prociclidina (5 mg dosis diaria oral) en 35%, 37%, y 67%, respectivamente, comparado a prociclidina solo en estado estacionario. Si se observan efectos anticolinérgicos, la dosis de prociclidina debe ser reducida.

Beta-bloqueantes:

En un estudio donde se administró propranolol (80 mg dos veces al día) oralmente durante 18 días, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario establecido de propranolol fueron inalteradas durante la coadministración con paroxetina de liberación inmediata (30 mg una vez al día) para los últimos 10 días. Los efectos de propranolol sobre paroxetina no han sido evaluados (Ver REACCIONES ADVERSAS – Reportes post-comercialización).

Teofilina:

Se han reportado niveles de teofilina elevados asociados con el tratamiento de paroxetina de liberación inmediata. Mientras que esta interacción no ha sido formalmente estudiada, se recomienda que los niveles de teofilina sean monitoreados cuando estas drogas son concurrentemente administradas.

Fosamprenavir/Ritonavir:

La coadministración de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente

los niveles plasmáticos de paroxetina. Cualquier ajuste de dosis debe ser guiado por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Terapia Electroconvulsia (TEC):

No hay estudios clínicos del uso combinado de TEC y PAXIL® CR.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

Carcinogénesis:

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad de dos años en roedores a los cuales se le administró paroxetina en la dieta a 1, 5, y 25 mg/kg/día (ratones) y 1, 5, y 20 mg/kg/día (ratas). Estas dosis son aproximadamente 2 (ratones) y 3 (ratas) veces la MRHD sobre una base de mg/m². Hubo un número significativamente mayor de ratas macho en el grupo de dosis alta con sarcoma de células reticulares (1/100, 0/50, 0/50, y 4/50 para los grupos control, baja, media, y alta dosis, respectivamente) y un incremento significativo lineal entre los grupos de dosis para la ocurrencia de tumores linforeticulares en ratas macho. No se vieron afectadas las ratas hembra. Aunque hubo un incremento relacionado con la dosis en el número de tumores en ratones, no hubo un incremento relacionado con la droga en el número de ratones con tumores. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos.

Mutagénesis:

Paroxetina no produjo efectos genotóxicos en una batería de 5 ensayos *in vitro* y 2 *in vivo* que incluyeron lo siguiente: Ensayo de mutación bacterial, ensayo de mutación de linfoma en ratones, ensayo de síntesis de ADN no programado, y ensayos para aberraciones citogenéticas *in vivo* en médula ósea de ratones e *in vitro* en linfocitos humanos y un test dominante letal en ratas.

Trastornos de fertilidad:

Algunos estudios clínicos han demostrado que ISRSs (incluyendo paroxetina) puede afectar la calidad espermática durante el tratamiento con ISRS, lo cual puede afectar la fertilidad en algunos hombres.

Se encontró una tasa reducida de embarazos en estudios de reproducción en ratas a dosis de paroxetina de 15 mg/kg/día, lo cual es aproximadamente el doble de la MRHD sobre una base de mg/m². Ocurrieron lesiones irreversibles en el tracto reproductivo de ratas macho luego del tratamiento en estudios de toxicidad durante 2 a 52 semanas. Estas lesiones consistieron de vacuolación del epitelio de tubo epididimal a 50 mg/kg/día y cambios atróficos en los túbulos seminíferos de los testículos con espermatogénesis arrestada a 25 mg/kg/día (aproximadamente 8 y 4 veces la MRHD sobre una base de mg/m²).

Embarazo y Lactancia:

Embarazo

Categoría de embarazo D. Ver **ADVERTENCIAS – Uso en el embarazo: Efectos teratogénicos y Efectos no teratogénicos.**

Trabajo de parto y parto

Se desconoce el efecto de paroxetina en humanos sobre el trabajo de parto y parto.

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.

Uso en pacientes pediátricos:

Paroxetina no está indicada en menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica (Ver ADVERTENCIAS – Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio). Se condujeron tres estudios clínicos controlados por placebo en 752 pacientes pediátricos con TDM con paroxetina de liberación inmediata, y los datos no fueron suficientes para soportar una pretensión de uso en pacientes pediátricos. Cualquiera que considere el



3717

503

uso de **PAXIL® CR** en un niño o adolescente debe considerar el riesgo potencial con la necesidad clínica. Se han observado disminución del apetito y pérdida de peso en asociación con el uso de ISRSs. Consecuentemente, debe realizarse el monitoreo regular del peso y crecimiento en niños y adolescentes tratados con un ISRS como **PAXIL® CR**.

En estudios clínicos controlados por placebo llevados a cabo en pacientes pediátricos, se reportaron los siguientes eventos adversos en al menos 2% de los pacientes pediátricos tratados con paroxetina clorhidrato de liberación inmediata y ocurrió a una tasa de al menos el doble que para pacientes pediátricos tratados con placebo: labilidad emocional (incluyendo auto-daño, pensamientos suicidas, llanto, y cambios de humor), hostilidad, apetito disminuido, temblor, sudación, hiperquinesia, y agitación.

Los eventos reportados luego de la discontinuación del tratamiento con paroxetina clorhidrato de liberación inmediata en los estudios clínicos en pacientes pediátricos que incluyeron una fase de puesta a punto del régimen, que ocurrieron en al menos 2% de los pacientes que recibieron paroxetina clorhidrato de liberación inmediata y los cuales ocurrieron a una tasa de al menos el doble que placebo, fueron: labilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios de humor, y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas, y dolor abdominal (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN – Discontinuación del tratamiento con PAXIL® CR**).

Uso en pacientes mayores:

Los ISRSs e INRSs, incluyendo **PAXIL® CR**, han sido asociados con casos de hiponatremia clínicamente significativos en pacientes mayores, quienes pueden estar a un mayor riesgo de este evento adverso (Ver **PRECAUCIONES – Hiponatremia**).

En los estudios clínicos pre-comercialización alrededor del mundo con paroxetina clorhidrato de liberación inmediata, el 17% de los pacientes tratados con paroxetina (aproximadamente 700) tenían 65 años de edad o más. Los estudios farmacocinéticos revelaron un clearance disminuido en pacientes mayores, y se recomienda una menor dosis de inicio; no hubo, sin embargo, diferencias generales en el perfil de eventos adversos entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes, y la efectividad fue similar en pacientes jóvenes y mayores (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En un estudio controlado específicamente con foco en pacientes mayores con trastorno de depresión mayor, **PAXIL® CR** demostró ser seguro y efectivo en el tratamiento de pacientes mayores (>60 años) con trastorno de depresión mayor (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos y REACCIONES ADVERSAS – Tabla 3**).

REACCIONES ADVERSAS:

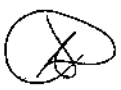
La información incluida bajo la sección "**Eventos adversos observados a corto plazo, Estudios clínicos controlados por placebo con PAXIL® CR**" está basada en datos de 11 estudios clínicos controlados por placebo. Tres de estos estudios fueron llevados a cabo en pacientes con trastorno de depresión mayor, tres estudios fueron hechos en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico), un estudio fue llevado a cabo en pacientes con trastorno de ansiedad social, y cuatro estudios fueron hechos en mujeres con TDPM. Se agrupan dos de estos estudios en trastorno de depresión mayor, en los cuales se reclutaron pacientes de entre 18 y 65 años de edad. La información del tercer estudio de trastorno de depresión mayor, el cual estaba enfocado en pacientes mayores (60 a 88 años), se presenta de manera separada así como la información de los estudios de trastorno de angustia (trastorno de pánico) y la información de los estudios de TDPM. La información sobre eventos adversos adicionales asociados con **PAXIL® CR** y la formulación de liberación inmediata de paroxetina clorhidrato es incluida en una sección separada (Ver Otros eventos observados durante el desarrollo clínico de paroxetina).

Eventos adversos observados a corto plazo, estudios clínicos controlados por placebo con PAXIL® CR:

Eventos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento:

Trastorno de depresión mayor:

El 10% (21/212) de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso en una agrupación de dos estudios en pacientes con trastorno de depresión mayor. Los eventos más comunes ($\geq 1\%$) asociados con la discontinuación y considerados relacionados con la droga (es decir, aquellos eventos asociados con deserción





a una tasa aproximadamente el doble o mayor por **PAXIL® CR** comparado con placebo) incluyeron los siguientes:

	PAXIL® CR (n=212)	Placebo (n=211)
Náuseas	3,7%	0,5%
Astenia	1,9%	0,5%
Mareos	1,4%	0,0%
Somnolencia	1,4%	0,0%

En un estudio controlado por placebo de pacientes mayores con trastorno de depresión mayor, el 13% (13/104) de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso. Los eventos de acuerdo al criterio antes mencionado incluyeron los siguientes:

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

Trastorno de angustia (trastorno de pánico):

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

	PAXIL® CR (n=186)	Placebo (n=184)
Náuseas	2,9%	0,4%
Insomnio	1,8%	0,0%
Cefalea	1,4%	0,2%
Astenia	1,1%	0,0%

Trastorno de ansiedad social:

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

	PAXIL® CR (n=444)	Placebo (n=445)
Náuseas	2,2%	0,5%
Cefalea	1,6%	0,5%
Diarrea	1,1%	0,5%



3017



Trastorno disfórico pre-menstrual:

Los eventos reportados espontáneamente fueron monitoreados en estudios tanto de dosis continua como intermitente de **PAXIL® CR** en el tratamiento de TDPM. Generalmente, hubo pocas diferencias en los perfiles de eventos adversos de los dos regímenes posológicos. El 13% (88/681) de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** en estudios de TDPM de dosis continua discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso.

Los eventos más comunes (≥1%) asociados con la discontinuación en ambos grupos tratados con **PAXIL® CR** con una tasa de incidencia que es al menos el doble que placebo en estudios de TDPM que emplearon un régimen de dosis continuo se muestran en la tabla siguiente. Esta tabla también muestra aquellos eventos que fueron dosis dependiente (indicados con un *) definidos como eventos que tienen una tasa de incidencia con 25 mg de **PAXIL® CR** que fue al menos el doble que con 12,5 mg de **PAXIL® CR** (así como también el grupo placebo).

	PAXIL® CR 25 mg (n=348)	PAXIL® CR 12,5 mg (n=333)	Placebo (n=349)
TOTAL	15%	9,9%	6,3%
Náuseas*	6,0%	2,4%	0,9%
Astenia	4,9%	3,0%	1,4%
Somnolencia*	4,3%	1,8%	0,3%
Insomnio	2,3%	1,5%	0,0%
Deterioro de la concentración*	2,0%	0,6%	0,3%
Boca seca*	2,0%	0,6%	0,3%
Mareos*	1,7%	0,6%	0,6%
Apetito disminuido*	1,4%	0,6%	0,0%
Sudación*	1,4%	0,0%	0,3%
Temblores*	1,4%	0,3%	0,0%
Bostezos*	1,1%	0,0%	0,0%
Diarrea	0,9%	1,2%	0,0%

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

Eventos adversos comúnmente observados:

Trastorno de depresión mayor:

Los eventos adversos observados más comúnmente asociados con el uso de **PAXIL® CR** en una agrupación de dos estudios (incidencia del 5,0% o mayor e incidencia para **PAXIL® CR** de al menos el doble que placebo, derivado de la **Tabla 2**) fueron: Eyaculación anormal, visión anormal, constipación, libido disminuida, diarrea, mareos, trastornos genitales femeninos, náuseas, somnolencia, sudación, trauma, temblor, y bostezos.

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

Trastorno de angustia (trastorno de pánico):

En una agrupación de estudios de trastorno de angustia (trastorno de pánico), los eventos adversos que cumplieron con este criterio fueron: Eyaculación anormal, somnolencia, impotencia, libido disminuida, temblor, sudación, y trastornos genitales femeninos (generalmente anorgasmia o dificultad para llegar al orgasmo).



Trastorno de ansiedad social:

En el estudio de trastorno de ansiedad social, los eventos adversos que cumplieron con este criterio fueron: Náuseas, astenia, eyaculación anormal, sudación, somnolencia, impotencia, insomnio, y libido disminuida.

Trastorno disfórico pre-menstrual:

Los eventos adversos más comúnmente observados con el uso de PAXIL® CR ya sea durante dosificación continua o durante la fase lútea (incidencia del 5% o mayores e incidencia para PAXIL® CR al menos el doble que para placebo, derivado de la **Tabla 6**) fueron: Náuseas, astenia, libido disminuida, somnolencia, insomnio, trastornos genitales femeninos, sudación, mareos, diarrea, y constipación.

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

Incidencia en estudios clínicos controlados:

La **Tabla 2** enumera los eventos adversos que ocurrieron a una incidencia del 1% o más entre los pacientes tratados con PAXIL® CR, entre 18 y 65 años de edad, quienes participaron en dos estudios controlados por placebo a corto plazo (12 semanas) en trastorno de depresión mayor en el cual los pacientes fueron tratados en un rango de 25 mg a 62,5 mg/día. La **Tabla 3** enumera los eventos adversos reportados a una incidencia del 5% o mayor entre los pacientes mayores (entre 60 y 88 años de edad) tratados con PAXIL® CR quienes participaron en un estudio controlado por placebo a corto plazo (12 semanas) en trastorno de depresión mayor en el cual los pacientes fueron tratados en un rango de 12,5 mg a 50 mg/día. La **Tabla 4** enumera los eventos adversos reportados a una incidencia del 1% o mayor entre los pacientes (19 a 72 años de edad) tratados con PAXIL® CR quienes participaron en un estudio controlado por placebo a corto plazo (10 semanas) en trastorno de angustia (trastorno de pánico) en el cual los pacientes fueron tratados en un rango de 12,5 mg a 75 mg/día. La **Tabla 5** enumera los eventos adversos reportados a una incidencia del 1% o mayor entre los pacientes adultos tratados con PAXIL® CR quienes participaron en un estudio controlado por placebo, a corto plazo (12 semanas), doble ciego, en trastorno de ansiedad social en el cual los pacientes fueron tratados en un rango de 12,5 mg a 37,5 mg/día. La **Tabla 6** enumera los eventos adversos que ocurrieron a una incidencia del 1% o mayor entre los pacientes tratados con PAXIL® CR quienes participaron en tres estudios controlados por placebo, de 12 semanas de duración, en TDPM en el cual los pacientes fueron tratados a 12,5 mg/día o 25 mg/día y en un estudio controlado por placebo de 12 semanas en el cual los pacientes fueron tratados por dos semanas antes del inicio de la menstruación (dosificación de fase lútea) a 12,5 mg/día o 25 mg/día. Los eventos adversos reportados fueron clasificados usando el diccionario de terminología estándar basado en COSTART.

El médico debe estar alerta que estas características no pueden ser usadas para predecir la incidencia de efectos colaterales en el curso de la práctica médica usual donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que prevalecieron en los estudios clínicos. Similarmente, las citadas frecuencias no pueden ser comparadas con los números obtenidos de otras investigaciones clínicas incluyendo diferentes tratamientos, usos, investigadores. Los citados números, sin embargo, proveen al médico prescriptor de algunas bases para estimar la contribución relativa de factores de la droga y no droga a la tasa de incidencia de los efectos adversos en la población estudiada.

Tabla 2. Eventos adversos emergentes del tratamiento con una ocurrencia $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con PAXIL® CR en una agrupación de 2 estudios en Trastorno de Depresión Mayor^{a,b}

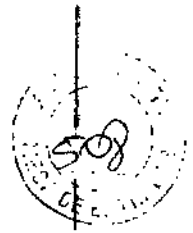
5717



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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA





Sistema corporal / Evento adverso	% Eventos reportados	
	PAXIL® CR (n=212)	Placebo (n=211)
Sudación	6%	2%
Fotosensibilidad	2%	0%
Sentidos Especiales		
Visión anormal ^h	5%	1%
Alteración del gusto	2%	0%
Sistema Urogenital		
Eyacuación anormal ^{i,j}	26%	1%
Trastornos de genitales femeninos ^{i,k}	10%	<1%
Impotencia ⁱ	5%	3%
Infección del tracto urinario	3%	1%
Trastorno menstrual ⁱ	2%	<1%
Vaginitis ⁱ	2%	0%

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

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

c. Mayormente gripe.

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

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

f. Más frecuentemente síntomas de alergia estacional.

g. Usualmente enrojecimiento.

h. Mayormente visión borrosa.

i. Basado en el número de hombres o mujeres.

j. Mayormente anorgasmia o eyacuación retrasada.

k. Mayormente anorgasmia u orgasmo retrasado.

Tabla 3. Eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurren en ≥5% de los pacientes tratados con PAXIL® CR en un estudio de pacientes mayores con Trastorno de Depresión Mayor^{a,b}

Sistema corporal / Evento adverso	% Eventos reportados	
	PAXIL® CR (n=104)	Placebo (n=109)
Cuerpo como un todo		
Cefalea	17%	13%
Astenia	15%	14%
Trauma	8%	5%
Infección	6%	2%
Sistema Digestivo		
Boca seca	18%	7%
Diarrea	15%	9%

37 17



Sistema corporal / Evento adverso	% Eventos reportados	
	PAXIL® CR (n=104)	Placebo (n=109)
Constipación	13%	5%
Dispepsia	13%	10%
Apetito disminuido	12%	5%
Flatulencia	8%	7%
Sistema Nervioso		
Somnolencia	21%	12%
Insomnio	10%	8%
Mareos	9%	5%
Libido disminuida	8%	<1%
Tembor	7%	0%
Piel y Apéndices		
Sudación	10%	<1%
Sistema Urogenital		
Eyacuación anormal ^{c,d}	17%	3%
Impotencia ^c	9%	3%

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

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

c. Basado en el número de hombres.

d. Mayormente anorgasmia o eyacuación retrasada.

Tabla 4. Eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurren en ≥1% de los pacientes tratados con PAXIL® CR en una agrupación de 3 estudios de Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico)^{a,b}

Sistema corporal / Evento adverso	% Eventos reportados	
	PAXIL® CR (n=444)	Placebo (n=445)
Cuerpo como un todo		
Astenia	15%	10%
Dolor abdominal	6%	4%
Trauma ^c	5%	4%
Sistema cardiovascular		
Vasodilatación ^d	3%	2%
Sistema Digestivo		
Náuseas	23%	17%
Boca seca	13%	9%
Diarrea	12%	9%



Sistema corporal / Evento adverso	% Eventos reportados	
	PAXIL® CR (n=444)	Placebo (n=445)
Constipación	9%	6%
Apetito disminuido	8%	6%
Trastornos Metabólicos / Nutricionales		
Pérdida de peso	1%	0%
Sistema Musculoesquelético		
Mialgia	5%	3%
Sistema Nervioso		
Insomnio	20%	11%
Somnolencia	20%	9%
Libido disminuida	9%	4%
Nerviosismo	8%	7%
Temblor	8%	2%
Ansiedad	5%	4%
Agitación	3%	2%
Hipertonía ^e	2%	<1%
Mioclónias	2%	<1%
Sistema Respiratorio		
Sinusitis	8%	5%
Bostezos	3%	0%
Piel y Apéndices		
Sudación	7%	2%
Sentidos Especiales		
Visión anormal ^f	3%	<1%
Sistema Urogenital		
Eyaculación anormal ^{g,h}	27%	3%
Impotencia ^g	10%	1%
Trastornos de genitales femeninos ^{i,j}	7%	1%
Frecuencia urinaria	2%	<1%
Discapacidad para orinar	2%	<1%
Vaginitis ⁱ	1%	<1%

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

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

c. Diversas lesiones físicas.

3717



- d. Mayormente enrojecimiento.
- e. Mayormente tensión o rigidez muscular.
- f. Mayormente visión borrosa.
- g. Basado en el número de pacientes masculinos.
- h. Mayormente anorgasmia o eyaculación retrasada.
- i. Basado en el número de pacientes femeninos.
- j. Mayormente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo.

Tabla 5. Eventos adversos emergentes del tratamiento con una ocurrencia $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con PAXIL[®] CR en un estudio del Trastorno de Ansiedad Social^{a,b}

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

30/1/7



Sistema corporal / Evento adverso	% Eventos reportados	
	PAXIL® CR (n=186)	Placebo (n=184)
Temblores	4%	2%
Ansiedad	2%	1%
Dificultad para concentrarse	2%	0%
Depresión	2%	1%
Mioclónias	1%	<1%
Parestesia	1%	<1%
Sistema Respiratorio		
Bostezos	2%	0%
Piel y Apéndices		
Sudación	14%	3%
Eccemas	1%	0%
Sentidos Especiales		
Visión anormal ^e	2%	0%
Acomodación anormal	2%	0%
Sistema Urogenital		
Eyacuación anormal ^{f,g}	15%	1%
Impotencia ^f	9%	0%
Trastornos genitales femeninos ^{h,i}	3%	0%

- a. No se incluyeron los eventos adversos para los cuales la tasa de reporte para PAXIL® CR fue menor o igual a la tasa de placebo. Estos eventos son: Dismenorrea, flatulencia, gastroenteritis, hipertensión, infección, dolor, faringitis, erupción, trastorno respiratorio, rinitis, y vómitos.
- b. <1% significa mayor a cero y menor a 1%.
- c. Diversas lesiones físicas.
- d. Más frecuentemente síntomas de alergia estacional.
- e. Mayormente visión borrosa.
- f. Basado en el número de pacientes masculinos.
- g. Mayormente anorgasmia o eyacuación retrasada.
- h. Basado en el número de pacientes femeninos.
- i. Mayormente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo.

Tabla 6. Eventos adversos emergentes del tratamiento con una ocurrencia ≥1% de los pacientes tratados con PAXIL® CR en una agrupación de tres estudios del Trastorno Disfórico Pre-Menstrual con dosificación continua o en un estudio de Trastorno Disfórico Pre-menstrual con dosificación en fase lútea^{a,b,c}

Sistema corporal / Evento adverso	% Eventos reportados			
	Dosificación continua		Dosificación en fase lútea	
	PAXIL® CR (n=681)	Placebo (n=349)	PAXIL® CR (n=246)	Placebo (n=120)
Cuerpo como un todo				
Astenia	17%	6%	15%	4%

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA I.P. 16434
 APODERADA



Sistema corporal / Evento adverso	% Eventos reportados			
	Dosificación continua		Dosificación en fase lútea	
	PAXIL® CR (n=681)	Placebo (n=349)	PAXIL® CR (n=246)	Placebo (n=120)
Cefalea	15%	12%	-	-
Infección	6%	4%	-	-
Dolor abdominal	-	-	3%	0%
Sistema Cardiovascular				
Migraña	1%	<1%	-	-
Sistema Digestivo				
Náuseas	17%	7%	18%	2%
Diarrea	6%	2%	6%	0%
Constipación	5%	1%	2%	<1%
Boca seca	4%	2%	2%	<1%
Apetito aumentado	3%	<1%	-	-
Apetito disminuido	2%	<1%	2%	0%
Dispepsia	2%	1%	2%	2%
Gingivitis	-	-	1%	0%
Trastornos Metabólicos y Nutricionales				
Edema generalizado	-	-	1%	<1%
Ganancia de peso	-	-	1%	<1%
Sistema Musculoesquelético				
Artralgia	2%	1%	-	-
Sistema Nervioso				
Libido disminuida	12%	5%	9%	6%
Somnolencia	9%	2%	3%	<1%
Insomnio	8%	2%	7%	3%
Mareos	7%	3%	6%	3%
Temblor	4%	<1%	5%	0%
Dificultad para concentrarse	3%	<1%	1%	0%
Nerviosismo	2%	<1%	3%	2%
Ansiedad	2%	1%	-	-
Falta de emoción	2%	<1%	-	-
Depresión	-	-	2%	<1%
Vértigo	-	-	2%	<1%
Sueños anormales	1%	<1%	-	-
Amnesia	-	-	1%	0%
Sistema Respiratorio				



Sistema corporal / Evento adverso	% Eventos reportados			
	Dosificación continua		Dosificación en fase lútea	
	PAXIL® CR (n=681)	Placebo (n=349)	PAXIL® CR (n=246)	Placebo (n=120)
Sinusitis	-	-	4%	2%
Bostezos	2%	<1%	-	-
Bronquitis	-	-	2%	0%
Aumento de la tos	1%	<1%	-	-
Piel y Apéndices				
Sudación	7%	<1%	6%	<1%
Sentidos Especiales				
Visión anormal	-	-	1%	0%
Sistema Urogenital				
Trastornos genitales femeninos ^d	8%	1%	2%	0%
Menorragia	1%	<1%	-	-
Moniliasis vaginal	1%	<1%	-	-
Trastorno menstrual	-	-	1%	0%

a. No se incluyeron los eventos adversos para los cuales la tasa de reporte para PAXIL® CR fue menor o igual a la tasa para placebo. Estos eventos para la dosificación continua son: Dolor abdominal, dolor de espalda, dolor, trauma, ganancia de peso, mialgia, faringitis, trastorno respiratorio, rinitis, sinusitis, prurito, dismenorrea, trastorno menstrual, infección del tracto urinario, y vómitos. Los eventos para la dosificación en fase lútea son: Reacciones alérgicas, dolor de espalda, cefalea, infección, dolor, trauma, mialgia, ansiedad, faringitis, trastorno respiratorio, cistitis, y dismenorrea.

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

c. Los estudios de dosificación continua y en fase lútea para TDPM no fueron diseñados para hacer comparaciones directas entre los dos regímenes de dosis. Por lo tanto, debe evitarse la comparación de las tasas de incidencia mostradas en la **Tabla 6** entre los dos regímenes de los estudios de TDPM.

d. Mayormente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo.

Eventos adversos dependientes de la dosis:

La **Tabla 7** muestra los resultados de estudios en TDPM de eventos adversos comunes, definidos como eventos con una incidencia de $\geq 1\%$ con 25 mg de PAXIL® CR que fue al menos el doble que con 12,5 mg de PAXIL® CR y con placebo.

Tabla 7. Incidencia de eventos adversos comunes en placebo, 12,5 mg y 25 mg de PAXIL® CR en una agrupación de tres estudios a dosis fija en TDPM

	PAXIL® CR 25 mg (n=348)	PAXIL® CR 12,5 mg (n=333)	Placebo (n=349)
Eventos Adversos Comunes			
Sudación	8,9%	4,2%	0,9%
Temblor	6,0%	1,5%	0,3%
Dificultad para concentrarse	4,3%	1,5%	0,6%

37

515

	PAXIL® CR 25 mg (n=348)	PAXIL® CR 12,5 mg (n=333)	Placebo (n=349)
Eventos Adversos Comunes			
Bostezos	3,2%	0,9%	0,3%
Parestesia	1,4%	0,3%	0,3%
Hiperquinesia	1,1%	0,3%	0,0%
Vaginitis	1,1%	0,3%	0,3%

Una comparación de las tasas de eventos adversos en un estudio a dosis fija comparando paroxetina de liberación inmediata con placebo en el tratamiento del trastorno de depresión mayor, reveló una clara dependencia de la dosis para algunos de los más comunes eventos adversos asociados con el uso de paroxetina de liberación inmediata.

Disfunción sexual masculina y femenina con ISRSs:

Aunque los cambios en el deseo sexual, rendimiento sexual, y satisfacción sexual ocurren como manifestaciones de un trastorno psiquiátrico, estos pueden ser también una consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, algunas evidencias sugieren que los ISRSs pueden causar tales experiencias sexuales adversas.

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

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

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

No hay estudios controlados adecuados para examinar la disfunción sexual con el tratamiento con paroxetina.

El tratamiento con paroxetina se ha asociado con varios casos de priapismo. En aquellos casos con un resultado conocido, los pacientes se recuperaron sin secuelas.

Mientras que es difícil saber el riesgo preciso de disfunción sexual asociada con el uso de ISRSs, los médicos deben requerir rutinariamente acerca de esas posibilidades de efectos adversos.

Cambios de peso y signos vitales:

La pérdida de peso significativa puede ser un resultado indeseable del tratamiento con paroxetina para algunos pacientes pero, en promedio, los pacientes en estudios clínicos con **PAXIL® CR** o con la formulación de liberación inmediata, han tenido una mínima pérdida de peso (acerca de 450 g). No se observaron cambios significativos en los signos vitales (presión sistólica y diastólica, pulso, y temperatura) en pacientes tratados con **PAXIL® CR**, o paroxetina clorhidrato de liberación inmediata, en estudios clínicos controlados.

Cambios en ECG:

En un análisis de ECGs obtenidos en 682 pacientes tratados con paroxetina de liberación inmediata y 415 pacientes tratados con placebo en estudios clínicos controlados, no se observaron cambios clínicamente significativos en el ECGs de ambos grupos.

Pruebas de función hepática:

En una agrupación de dos estudios clínicos controlados por placebo, los pacientes tratados con **PAXIL® CR** o placebo exhibieron valores anormales de las pruebas de función hepática a tasas comparables. En particular, las comparaciones de paroxetina de liberación controlada versus placebo para fosfatasa alcalina, GOT, GPT, y bilirrubina no revelaron diferencias en el porcentaje de pacientes con anormalidades marcadas.

En un estudio de pacientes mayores con trastorno de depresión mayor, 3 de 104 pacientes tratados con **PAXIL® CR** y ninguno de 109 pacientes tratados con placebo experimentaron elevaciones de transaminasas hepáticas de potencial interés clínico.

Dos de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** abandonaron el estudio debido a pruebas de función hepáticas anormales; el tercer paciente experimentó la normalización de los niveles de transaminasas con tratamiento continuo. Además, en la agrupación de 3 estudios de pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico), 4 de 444 pacientes tratados con **PAXIL® CR** y ninguno de 445 pacientes tratados con placebo experimentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas de potencial interés clínico. Las elevaciones en los 4 pacientes disminuyeron sustancialmente luego de la discontinuación de **PAXIL® CR**. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos.

En estudios controlados por placebo con formulación de liberación inmediata de paroxetina, los pacientes exhibieron valores anormales de las pruebas de función hepática a tasas no mayores que la observada en pacientes tratados con placebo.

Alucinaciones:

En una agrupación de estudios clínicos de paroxetina clorhidrato de liberación inmediata, se observaron alucinaciones en 22 de 9.089 pacientes tratados con el fármaco y en 4 de 3.187 pacientes tratados con placebo.

Otros eventos observados durante el desarrollo clínico de paroxetina:

Los siguientes eventos adversos fueron reportados durante el desarrollo clínico de **PAXIL® CR** y/o el desarrollo clínico de paroxetina de liberación inmediata.

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

En las tabulaciones a continuación, los eventos adversos reportados fueron clasificados usando el diccionario basado en COSTART. Las frecuencias presentadas, entonces, representan la proporción de 1.627 pacientes expuestos a **PAXIL® CR** quienes



experimentaron un evento del tipo citado en al menos una ocasión mientras estaban tratados con **PAXIL® CR**. Todos los eventos reportados se incluyen excepto aquellos ya incluidos en las **Tablas 2 a 7** y aquellos eventos cuya relación causal con la droga fue remota. Si el término **COSTART** para un evento fue tan general que resultó no informativo, éste fue eliminado o, cuando fue posible, reemplazado con un término más informativo. Es importante enfatizar que aunque los eventos reportados ocurrieron durante el tratamiento con paroxetina, éstos no fueron necesariamente causados por la misma.

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

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

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

Cuerpo como un todo:

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

Raros fueron abscesos, hipotermia, reacción anafilactoidea, síndrome anticolinérgico.

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

Sistema cardiovascular:

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

Raros fueron bloqueo de rama.

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

Sistema digestivo:

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

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

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

Sistema endocrino:

Poco frecuentes fueron dolor testicular, quiste ovárico.

Raros fueron diabetes mellitus, hipertiroidismo.

También se observaron bocio, hipotiroidismo, tiroiditis.

Sistema hemático y linfático:

Poco frecuentes fueron anemia, anemia hipocrómica, eosinofilia, leucocitosis, leucopenia,



linfadenopatía, purpura.

Raros fueron trombocitopenia.

También se observaron anemia microcítica, anemia normocítica, anisocitosis, basofilia, linfedema, linfocitosis, linfopenia, monocitosis, tiempo de sangría incrementado, trombocitemia.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Poco frecuentes fueron edema generalizado, edema periférico, GOT aumentada, GPT aumentada, hiperglicemia, hipokalemia, sed.

Raros fueron bilirrubinemia, deshidratación, hiperkalemia, obesidad.

También se observaron cetosis, creatinina fosfoquinasa aumentada, deshidrogenasa láctica aumentada, fosfatasa alcalina aumentada, gamaglobulinas aumentadas, gota, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hiponatremia, nitrógeno no protéico aumentado, nitrógeno ureico sanguíneo aumentado.

Sistema musculoesquelético:

Poco frecuentes fueron artritis, bursitis, tendinitis.

Raros fueron miastenia, miopatía, miositis.

También se observaron espasmos generalizados, osteoporosis, tenosinovitis, tetania.

Sistema nervioso:

Frecuentes fueron depresión.

Poco frecuentes fueron alucinaciones, amnesia, convulsión, despersonalización, distonía, hiperquinesia, hipestesia, hipoquinesia, incoordinación, labilidad emocional, libido aumentada, neuralgia, neuropatía, nistagmus, parálisis, vértigo.

Raros fueron ataxia, coma, diplopía, disquinesia, hostilidad, reacción paranoide, síndrome de discontinuación, tortícolis.

También se observaron acatisia, aquinesia, afasia, convulsiones de gran mal, coreoatetosis, delirio, depresión psicótica, disartria, estupor, euforia, fasciculaciones, hiperalgesia, ilusiones, irritabilidad, meningitis, mielitis, neuritis periférica, parestesia circumoral, psicosis, reacción maniaca, reacción maniaca-depresiva, reflejos disminuidos, reflejos aumentados, síndrome extrapiramidal, trastornos de la marcha, trismo.

Sistema respiratorio:

Frecuentes fueron faringitis.

Poco frecuentes fueron asma, disnea, epistaxis, laringitis, neumonía.

Raros fueron estridor.

También se observaron disfonía, edema pulmonar, enfisema, esputo aumentado, fibrosis pulmonar, gripe respiratoria, hemoptisis, hiperventilación, hipo.

Piel y apéndices:

Frecuentes fueron erupción.

Poco frecuentes fueron acné, alopecia, eccema, piel seca, prurito, urticaria.

Raros fueron dermatitis erupción pustular, exfoliativa, furunculosis, seborrea.

También se observaron angioedema, decoloración de la piel, equimosis, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción maculopapular, erupción vesiculobulosa, hipertrofia de la piel, hirsutismo, sudación disminuida, úlcera de la piel.

Sentidos especiales:

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

Raros fueron blefaritis, defecto del campo visual.

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

Sistema urogenital:

Frecuentes fueron dismenorrea*.

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



retención urinaria.

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

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

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

Reportes post-comercialización:

Los reportes voluntarios de eventos adversos en pacientes que toman paroxetina clorhidrato de liberación inmediata que han sido recibidos desde la introducción al mercado y no se listaron previamente que pueden no tener una relación causal con la droga incluyen pancreatitis agudas, pruebas de función hepática elevadas (los casos más severos fueron muertes debidas a necrosis hepática, y transaminasas gravemente elevadas asociadas con una disfunción hepática severa), síndrome Guillain-Barré, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, priapismo, síndrome de secreción inapropiada de ADH, síntomas sugestivos de prolactinemia y galactorrea; síntomas extrapiramidales que han incluido acatisia, bradiquinesia, rigidez de rueda dentada, distonía, hipertonía, crisis oculológicas las cuales han sido asociadas con el uso concomitante de pimozida; temblor y trismo; *status epilepticus*, insuficiencia renal aguda, hipertensión pulmonar, alveolitis alérgica, anafilaxis, eclampsia, laringismo, neuritis óptica, porfiria, síndrome de piernas inquietas, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes), trombocitopenia, anemia hemolítica, eventos relacionados con alteración de hematopoyesis (incluyendo anemia aplásica, pancitopenia, aplasia de médula ósea, y agranulocitosis), síndromes de vasculitis (tal como púrpura de Henoch-Schönlein) y nacimientos prematuros en mujeres embarazadas. Hubo un reporte de caso de un nivel elevado de fenitoina luego de 4 semanas de coadministración de paroxetina de liberación inmediata y fenitoina. Hubo un reporte de caso de hipotensión severa cuando se agregó paroxetina de liberación inmediata al tratamiento crónico de metoprolol.

ABUSO Y DEPENDENCIA A LA DROGA:

Dependencia física y psicológica:

PAXIL® CR no ha sido sistemáticamente estudiado en animales o humanos por su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Mientras los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia por cualquier comportamiento de búsqueda de drogas, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir sobre la base de esta experiencia limitada la medida en la cual una droga activa para SNC será mal usada, desviada, y/o abusada una vez comercializada. Consecuentemente, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por antecedentes de abuso de drogas, y dichos pacientes deben ser observados estrechamente por signos de mal uso o abuso de **PAXIL® CR** (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, incrementos de dosis, comportamiento de búsqueda de drogas).

SOBREDOSIFICACIÓN:

Experiencia en humanos:

Desde la introducción de paroxetina clorhidrato de liberación inmediata en Estados Unidos, se reportaron alrededor del mundo (circa 1999) 342 casos espontáneos de sobredosis deliberada o accidental durante el tratamiento con paroxetina. Estos incluyeron sobredosis con paroxetina sola y en combinación con otras sustancias. De estos, 48 casos fueron fatales y de accidentes mortales, 17 parecieron involucrar a paroxetina sola. Ocho casos fatales que documentaron la cantidad de paroxetina ingerida fueron generalmente confundidos por la ingestión de otras drogas o alcohol o la presencia de condiciones comórbidas significativas. De 145 casos no fatales con inicio conocido, la mayoría se recuperó sin secuelas. La mayor ingestión conocida involucró 2.000 mg de paroxetina (33 veces la dosis máxima diaria recomendada) en un paciente que se recuperó.

Los eventos adversos comúnmente reportados asociados con la sobredosificación de paroxetina incluyen somnolencia, coma, náuseas, temblor, taquicardia, confusión, vómitos, y mareos. Otros signos notables y síntomas observados involucrando paroxetina (sola o con otras sustancias) incluyen midriasis, convulsiones (incluyendo *status epilepticus*), disrritmias





ventriculares (incluyendo torsade de pointes), hipertensión, reacciones agresivas, síncope, hipotensión, estupor, bradicardia, distonía, rabdomiólisis, síntomas de disfunción hepática (incluyendo falla hepática, necrosis hepática, ictericia, hepatitis, y esteatosis hepática), síndrome de serotonina, reacciones maníacas, mioclonías, falla renal aguda, y retención urinaria.

Manejo de la sobredosificación:

No se conoce antídoto específico para paroxetina. El tratamiento debe consistir en aquellas medidas generales que se emplean para tratar una sobredosificación con cualquier droga efectiva en el tratamiento del trastorno de depresión mayor.

Asegurar una adecuada vía aérea, oxigenación, y ventilación. Monitorear el ritmo cardíaco y signos vitales. Se recomienda además medidas de soporte y sintomáticas generales. No se recomienda la inducción de la emesis. Debido al amplio volumen de distribución de esta droga, es poco probable que sea beneficioso forzar la diuresis, diálisis, hemoperfusión y perfusión de cambio.

Una advertencia específica involucra a los pacientes que toman o han tomado recientemente paroxetina quienes podían ingerir cantidades excesivas de un antidepresivo tricíclico. En tal caso, la acumulación del activo tricíclico y un metabolito activo puede incrementar la posibilidad de secuelas de significancia clínica y la extensión del tiempo necesario para la observación médica estrecha (Ver **PRECAUCIONES** – Drogas metabolizadas por citocromo CYP2D6).

En el manejo de la sobredosis, considerar la posibilidad de la participación de múltiples drogas. El médico debe considerar contactarse con los centros de toxicología por información adicional sobre el tratamiento de cualquier sobredosis.

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

PRESENTACIÓN:

PAXIL® CR 12,5 mg se presenta como comprimidos entéricos recubiertos de liberación controlada, amarillos en envases de 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 25°C.

"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.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Canadá

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

FDA Diciembre 2012

Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N°

