



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-10005-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-015344-15-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015344-15-4 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PAXIL CR / PAROXETINA CLORHIDRATO HEMIHDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA, PAROXETINA (COMO CLORHIDRATO HEMIHDRATO) 12,5 mg – 25 mg, aprobada por Certificado N° 50.588.

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

Que 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PAXIL CR / PAROXETINA CLORHIDRATO HEMIHDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION CONTROLADA, PAROXETINA (COMO CLORHIDRATO HEMIHDRATO) 12,5 mg – 25 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-18862718-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-18862877-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015344-15-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.09.18 09:57:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI
3071517564
Date: 2017.09.18 09:57:21 -0300



PROYECTO DE PROSPECTO

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).

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

Trastorno Disfórico Premenstrual:

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

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

La paroxetina es un derivado de la fenilpiperidina no relacionado con los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos. En estudios de unión a receptores, la paroxetina no exhibió afinidad significativa por receptores adrenérgicos (α_1 , α_2 , β), dopaminérgicos, serotoninérgicos (5HT₁, 5HT₂) o histaminérgicos de la membrana cerebral de la rata. Fue evidente una afinidad débil por el receptor muscarínico de acetilcolina. Los principales metabolitos de la paroxetina son esencialmente inactivos como inhibidores de la recaptación de 5-HT.

Propiedades Farmacocinéticas:

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

Absorción





El clorhidrato de paroxetina se absorbe por completo después de la administración oral de una solución de la sal clorhidrato. En un estudio en el cual hombres y mujeres normales ($n=23$) recibieron dosis únicas de PAXIL[®] CR en cuatro concentraciones (12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg y 50 mg), la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC_{0-inf} de paroxetina aumentaron en forma desproporcionada en relación a la dosis (como también se observó con las formulaciones de liberación inmediata). Los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} con estas dosis fueron 2,0; 5,5; 9,0 y 12,5 ng/ml y 121; 261; 338 y 540 ng·h/ml, respectivamente. La $T_{m\acute{a}x}$ se observó típicamente entre 6 y 10 horas después de la dosis, lo que refleja una disminución de la velocidad de absorción en comparación con las formulaciones de liberación inmediata. La vida media de eliminación de paroxetina fue de 15 a 20 horas en este rango de dosis únicas de PAXIL[®] CR. La biodisponibilidad de 25 mg de PAXIL[®] CR no se ve afectada por los alimentos. Durante la administración repetida de PAXIL[®] CR (25 mg una vez al día), el estado estacionario se alcanzó dentro de las 2 semanas (es decir, comparable a la formulación de liberación inmediata). En un estudio a dosis repetida en el cual pacientes normales masculinos y femeninos ($n=23$) recibieron PAXIL[®] CR (25 mg diarios), los valores promedio en el estado estacionario de $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$, y ABC_{0-24} fueron 30 ng/ml, 20 ng/ml, y 550 ng·h/ml, respectivamente.

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

En estudios de dosis de proporcionalidad en estado estacionario involucrando pacientes 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 cierta no linealidad en ambas poblaciones, reflejando nuevamente una vía metabólica saturable. En comparación con valores de $C_{m\acute{i}n}$ luego de 20 mg diarios, los valores luego de 40 mg diarios fueron sólo alrededor de 2 a 3 veces mayor que el duplicado.

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

Distribución

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

Metabolismo

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

El metabolismo de paroxetina es realizado en parte por 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 medicamentosas potenciales (Ver **Interacciones medicamentosas**).

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

Excreción

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

Poblaciones y condiciones especiales

Pacientes ancianos:

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

Insuficiencia hepática:

Los resultados de un estudio farmacocinético de dosis múltiple con paroxetina de liberación inmediata, en sujetos con insuficiencia hepática severa, sugieren que el clearance de paroxetina está marcadamente disminuido en este grupo de pacientes (Ver Tabla 1). Debido a que la eliminación de paroxetina depende del

Handwritten mark.

Stamp: **GlaxoSmithKline**, **APN-DERM#ANMAT**, **MP 20210**, **página 2 de 35**



extenso metabolismo hepático, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia renal:

En un estudio farmacocinético de dosis única en pacientes con insuficiencia renal leve a severa, los niveles plasmáticos de paroxetina tendieron a aumentar con el deterioro de la función renal (Ver Tabla 2). Debido a que no se realizaron estudios farmacocinéticos de dosis múltiple en pacientes con enfermedad renal, la paroxetina debe utilizarse con precaución en estos pacientes (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

	Sujetos jóvenes sanos [n = 22]	Sujetos ancianos sanos [n = 22]	Sujetos con disfunción hepática* [n = 10]
C _{máx} (ss) (ng/ml)	41 (12-90)	87 (18-154)	87 (11-147)
T _{máx} (ss) (horas)	5,0 (3-7)	5,0 (1-10)	6,4 (2-11)
C _{mín} (ss) (ng/ml)	21 (4-51)	58 (9-127)	66 (7-128)
ABC (ss) (ng.h/ml)	660 (179-1436)	1580 (221-3286)	1720 (194-3283)
T _{1/2} (hora)	19 (8-43)	31 (13-92)	66 (17-152)

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

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

	^a Insuficiencia renal severa [n = 6]	^b Insuficiencia renal moderada [n = 6]	^c Sujetos jóvenes sanos [n = 10]
C _{máx} (ng/ml)	46,2 (35,9-56,7)	36 (3,6-59,4)	19,8 (1,4-54,8)
T _{máx} (horas)	6,5 (4,0-11,0)	4,8 (1,5-9,0)	4,3 (1-7)
ABC- (ng.h/ml)	2046 (605-3695)	1053 (48-2087)	574 (21-2196)
T _{1/2} (hora)	29,7 (10,9-54,8)	18,3 (11,2-32,0)	17,3 (9,6-25,1)

^a Clearance de creatinina = 13-27 ml/min

^b Clearance de creatinina = 32-46 ml/min

^c Clearance de creatinina > 100 ml/min

Abreviaturas:

C_{máx} = concentración plasmática máxima. T_{máx} = tiempo hasta alcanzar la C_{máx}

ABC = área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo hasta el infinito

T_{1/2} = vida media de eliminación

Estudios Clínicos:

Trastorno de Depresión Mayor:

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

Un estudio en pacientes ambulatorios con Trastorno de Depresión Mayor, quienes han respondido a los comprimidos de liberación inmediata de paroxetina (HDRS puntuación total 28) durante una fase inicial de

M

Paroxetina de Liberación Controlada S.A.
Ejército de los Andes, 18804718
Unión de los Ríos, Uruguay
APN-DERM#ANMAT



tratamiento abierto de 8 semanas y fueron luego randomizados para continuar con comprimidos de liberación inmediata de paroxetina o placebo por un año, demostró que una proporción significativamente menor de pacientes tratados con comprimidos de liberación inmediata de paroxetina (15%) cumplió los criterios de recaída parcial¹ en comparación con los pacientes tratados con placebo (39%). Un porcentaje significativamente menor de pacientes tratados con comprimidos de liberación inmediata de paroxetina (12%), en comparación con los pacientes tratados con placebo (28%), cumplieron los criterios de recaída completa². La efectividad fue similar para pacientes masculinos y femeninos.

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

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

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

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

Trastorno de Ansiedad Social:

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

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

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

Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM):

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

En 3 estudios, las pacientes (n = 1030) fueron tratadas con **PAXIL® CR** 12,5 o 25 mg/día o placebo en forma continua durante todo el ciclo menstrual por un periodo de 3 meses. En el cuarto estudio, las pacientes (n = 366) fueron tratadas durante las 2 semanas previas al comienzo de la menstruación (administración en la fase lútea, también conocida como administración intermitente) con **PAXIL® CR** a 12,5 o 25 mg/día o con placebo por un periodo de 3 meses. La variable primaria de medición de la eficacia fue el puntaje de la Escala Visual Analógica (EVA) – Estado de Ánimo, que consiste en los puntajes medios de la EVA para los 4 síntomas centrales del TDPM: irritabilidad, tensión, estado de ánimo deprimido y labilidad afectiva. **PAXIL® CR** a 25 mg/día administrado continuamente y en la fase lútea fue significativamente más efectivo que el placebo,

M



medido por el cambio desde la fase lútea basal en el puntaje de la EVA-Estado de Ánimo en los 4 estudios. PAXIL® CR a 12,5 mg/día fue significativamente más efectivo que el placebo, medido por el cambio desde la fase lútea basal en el puntaje de la EVA-Estado de Ánimo en 2 de los 3 estudios de administración continua y en un estudio de administración en la fase lútea.

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Generalidades

PAXIL® CR no está indicado para menores de 18 años (Ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Se recomiendan dosis iniciales más bajas de PAXIL® CR para pacientes ancianos y debilitados y para pacientes con insuficiencia renal o hepática (Ver **Poblaciones especiales**).

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

Discontinuación del tratamiento con PAXIL® CR

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

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

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

Adultos

Trastorno de Depresión Mayor

Dosis inicial usual:

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.

Terapia de mantenimiento:

No hay evidencia disponible para dar respuesta a la pregunta de cuánto tiempo el paciente tratado con PAXIL® CR para los síntomas de depresión debe mantener dicho 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 la eutimia.

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

Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico)

Dosis inicial usual:

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

Terapia de mantenimiento:

El Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) es una condición crónica, y es razonable considerar la continuación para los pacientes respondedores. Deben hacerse ajustes de la dosis para mantener al paciente

M7



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:

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

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:

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

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

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

Terapia de mantenimiento:

La efectividad de PAXIL® CR en el uso prolongado, por un periodo mayor a 3 ciclos menstruales no ha sido evaluada en estudios clínicos. Por lo tanto, el médico que decide utilizar PAXIL® CR por periodos prolongados deberá reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco en cada paciente.

Uso prolongado de PAXIL® CR:

La efectividad de PAXIL® CR en el uso prolongado (es decir, más de 12 semanas para Depresión, Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) y Ansiedad/Fobia Social y más de 3 ciclos menstruales para el Trastorno Disfórico Premenstrual) aún no se ha comprobado en estudios controlados para la Depresión, el Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico), la Ansiedad/Fobia Social o el Trastorno Disfórico Premenstrual. El médico que decida utilizar PAXIL® CR por periodos prolongados en estas indicaciones deberá reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco en cada paciente.

Poblaciones especiales

Tratamiento de mujeres embarazadas

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

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

12



trimestre.

Uso en pacientes ancianos (> 65 años) o debilitados

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

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

Uso en pediatría

El uso de **PAXIL® CR** no está indicado para menores de 18 años (Ver **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia renal/hepática

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

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad

PAXIL® CR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paroxetina o a cualquiera de los excipientes de **PAXIL® CR** (Ver **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**).

Inhibidores de monoamino oxidasa

En pacientes que reciben inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en combinación con un inhibidor de la MAO se informaron reacciones serias, en ocasiones fatales, incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios del estado mental que incluyen agitación extrema que progresa a delirio y coma. Estas reacciones también se informaron en pacientes que recientemente habían discontinuado el tratamiento con ISRS y comenzaron con un inhibidor de MAO. Algunos casos se presentaron con características semejantes a un síndrome serotoninérgico o un síndrome neuroléptico maligno (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Por lo tanto, **PAXIL® CR** no debe utilizarse en combinación con inhibidores de MAO [incluyendo linezolid, un antibiótico que es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)] o, como mínimo, dentro de 2 semanas de la finalización del tratamiento con inhibidores de MAO. Entonces, el tratamiento con **PAXIL® CR** deberá iniciarse con cautela y aumentar la dosis gradualmente hasta alcanzar la respuesta óptima. Los inhibidores de MAO no deben introducirse hasta después de 2 semanas de la finalización del tratamiento con **PAXIL® CR**.

Tioridazina

La administración de tioridazina en monoterapia produce prolongación del intervalo QTc, que se asocia con arritmias ventriculares serias, como arritmias del tipo torsade de pointes y muerte súbita. Este efecto estaría relacionado con la dosis. Un estudio *in vivo* sugiere que los fármacos que inhiben a P450 2D6, incluidos ciertos ISRS como paroxetina, fluoxetina y fluvoxamina, elevarán los niveles plasmáticos de tioridazina. Por lo tanto, **PAXIL® CR** no debe utilizarse en combinación con tioridazina o dentro de un mínimo de 2 semanas después de la finalización del tratamiento con tioridazina. Se debe permitir un periodo de al menos 2 semanas después de la discontinuación del tratamiento con **PAXIL® CR** antes de iniciar un tratamiento con tioridazina.

Pimozida

El uso concomitante de **PAXIL® CR** y pimozida está contraindicado debido a que se demostró que la paroxetina aumenta los niveles plasmáticos de pimozida. La elevación de la concentración sanguínea de pimozida puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias severas, incluyendo torsade de pointes (Ver **Interacciones medicamentosas**).

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

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

M

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
IP-2017-18862719-4-EPN-DERM#ANMAT
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 20170
página 7 de 35

a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;

c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

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

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

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

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

Paroxetina no está indicada en menores de 18 años.

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

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

Pacientes pediátricos: datos de estudios clínicos controlados con placebo

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

Pacientes adultos y pediátricos: datos adicionales

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

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

Un metaanálisis de la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) de estudios clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos de 18 a 24 años de edad con



trastornos psiquiátricos reveló un mayor riesgo de conductas suicidas con los antidepresivos que con placebo.

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

Discontinuación del tratamiento con PAXIL® CR

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

Tratamiento con PAXIL® CR durante el embarazo y efectos sobre los recién nacidos

Los estudios epidemiológicos de resultados de los embarazos después de la exposición materna a antidepresivos en el primer trimestre informaron incremento del riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (por ejemplo, defectos del tabique interventricular e interauricular), asociadas con el uso de paroxetina. Si una paciente quedara embarazada durante el tratamiento con PAXIL® CR, se deberá considerar el cambio por otras opciones terapéuticas. El tratamiento con PAXIL® CR sólo deberá continuarse en una paciente embarazada si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. El inicio de un tratamiento con paroxetina en mujeres que planean un embarazo o que se encuentran en su primer trimestre de gestación sólo deberá considerarse una vez que se hayan evaluado otras opciones de tratamiento (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Los informes posteriores a la comercialización indican que algunos recién nacidos expuestos a PAXIL® CR, los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) o a otros antidepresivos más nuevos al final del tercer trimestre presentaron complicaciones que requirieron hospitalizaciones prolongadas, apoyo respiratorio y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden aparecer de inmediato después del parto. Cuando trate con PAXIL® CR a una mujer embarazada durante el tercer trimestre, el médico deberá evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

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

Disfunción psicomotriz

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

Riesgo de fracturas óseas

Los estudios epidemiológicos muestran mayor riesgo de fracturas óseas después de la exposición a algunos antidepresivos, incluidos los ISRS. Los riesgos serían mayores en las etapas iniciales del tratamiento, pero también se observaron riesgos significativos en etapas posteriores del tratamiento. La posibilidad de fractura deberá considerarse en la atención de pacientes tratados con PAXIL® CR. Se debe informar a los pacientes

M

ancianos y aquellos con factores de riesgo importantes para fracturas óseas sobre la posibilidad de eventos adversos que aumentan el riesgo de caídas, como mareos e hipotensión ortostática, en especial en las etapas iniciales del tratamiento pero también, poco tiempo después de la discontinuación. Los datos preliminares de estudios de observación muestran una asociación entre ISRS y una densidad mineral ósea baja en hombres y mujeres mayores. Hasta que se disponga de más información no es posible excluir un posible efecto sobre la densidad mineral ósea con el tratamiento prolongado con ISRS, incluido PAXIL® CR y podría ser un motivo de preocupación potencial para pacientes con osteoporosis o factores de riesgo mayores para fracturas óseas.

Cardiovasculares

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

Enfermedades concomitantes

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

Riesgo de dependencia

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

Endocrinas y metabólicas

Elevación del colesterol sérico: varios estudios de dominio público demostraron elevación de los niveles de colesterol LDL de ~ 10% en voluntarios y pacientes que tomaron paroxetina por 8 a 12 semanas, los que en general se normalizaron después de la discontinuación de paroxetina. Además, entre los pacientes de estudios clínicos controlados con placebo en quienes se realizaron mediciones en la evaluación basal y durante el tratamiento, los niveles séricos de colesterol total exhibieron una media de aumento de ~1,5 mg/dl en pacientes tratados con paroxetina (n = 653), en comparación con una media de descenso de ~5,0 mg/dl en pacientes tratados con placebo (n = 379). Se registraron aumentos desde la medición basal de 45 mg/dl o más en 6,6% de los pacientes tratados con paroxetina, contra 2,6% de los pacientes tratados con placebo (Ver **Monitorización y pruebas de laboratorio**).

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

Hematológicas

Sangrado anormal: los ISRS, incluyendo PAXIL® CR pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado mediante la producción de agregación plaquetaria anormal. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico (AAS), fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), warfarina y otros anticoagulantes pueden contribuir a este riesgo. Informes de casos y estudios epidemiológicos (diseño de casos y controles y de cohortes) demostraron una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y la producción de sangrado gastrointestinal. Los eventos de sangrado relacionados con el uso de ISRS variaron desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente fatales. También se informó sangrado gastrointestinal y ginecológico después del tratamiento con PAXIL® CR.

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de PAXIL® CR y AINE, AAS u otros fármacos que afectan la coagulación (Ver **Interacciones Medicamentosas**, Fármacos que afectan la función plaquetaria). Se recomienda proceder con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos de sangrado o afecciones predisponentes (por ejemplo, trombocitopenia) (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Hepáticas/biliares/pancreáticas

Insuficiencia hepática: estudios farmacocinéticos de paroxetina de liberación inmediata en sujetos con insuficiencia hepática clínicamente significativa sugieren que en este grupo de pacientes son esperables una prolongación de la vida media de eliminación y aumento de los niveles plasmáticos. PAXIL® CR debe utilizarse con precaución y administrar las dosis del extremo inferior del rango en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

M



Neurológicas

Epilepsia: como con otros antidepresivos, **PAXIL® CR** debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia.

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

Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno: en raras ocasiones se produjeron eventos similares al síndrome serotoninérgico o al síndrome neuroléptico maligno asociados con el tratamiento con **PAXIL® CR**, particularmente cuando se administraron en combinación con otros fármacos serotoninérgicos y/o neurolépticos/antipsicóticos. Debido a que estos síndromes pueden conducir a la aparición de afecciones potencialmente fatales, el tratamiento con **PAXIL® CR** debe discontinuarse si los pacientes presentan una combinación de síntomas que posiblemente incluyan hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental incluyendo confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma y deberá iniciarse un tratamiento sintomático de sostén. Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno, no debe utilizarse **PAXIL® CR** en combinación con inhibidores de MAO [incluyendo linezolida, un antibiótico que es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y cloruro de metilitionio (azul de metileno)] o precursores de serotonina (como L-triptófano, oxitriptano) y se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben otros fármacos serotoninérgicos (por ejemplo, triptanos, litio, tramadol, hierba de San Juan, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos) o neurolépticos/ antipsicóticos (Ver **CONTRAINDICACIONES** e **Interacciones Medicamentosas**).

Oftalmológicas

Glaucoma: como otros ISRS, **PAXIL® CR** puede causar midriasis y se debe utilizar con precaución en pacientes con presión intraocular elevada o con glaucoma de ángulo estrecho.

Psiquiátricas

Suicidio: la posibilidad de un intento de suicidio es propia de la depresión y puede persistir hasta que se produzca la remisión. Los pacientes con depresión pueden experimentar agravamiento de sus síntomas depresivos y/o surgimiento de ideas y conductas suicidas (tendencia suicida), estén tomando o no medicamentos antidepresivos. No obstante, los pacientes de alto riesgo deben ser controlados estrictamente durante todo el tratamiento, considerando adecuadamente la necesidad de hospitalización. Con el fin de minimizar la oportunidad de sobredosificación, las prescripciones de **PAXIL® CR** deben extenderse por la menor cantidad posible de fármaco compatible con un buen manejo del paciente.

Debido a la comprobada comorbilidad entre depresión y otros trastornos psiquiátricos, se deben adoptar las mismas precauciones cuando se tratan pacientes con otros trastornos psiquiátricos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Asociación potencial con cambios de conducta y emocionales, incluyendo lesiones autoinfligidas).

Activación de manía/hipomanía: durante la realización de pruebas clínicas en una población de pacientes constituida principalmente por pacientes con depresión unipolar, aproximadamente 1% de los tratados con paroxetina de liberación inmediata experimentaron reacciones maníacas. Cuando los pacientes bipolares se consideraron como subgrupo, la incidencia de manía fue de 2%. Como todos los fármacos efectivos en el tratamiento de la depresión, **PAXIL® CR** se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

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

Terapia electroconvulsiva (TEC): no se ha estudiado la eficacia y seguridad del uso concomitante de **PAXIL® CR** y la TEC.

Renales

Hiponatremia: se informaron varios casos de hiponatremia. La hiponatremia habría sido reversible cuando se discontinuó la paroxetina de liberación inmediata. La mayoría de estos casos se produjeron en individuos

13



ancianos, en algunos pacientes que tomaban diuréticos o que presentaban disminución de volumen por otras causas.

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

Función sexual/Reproducción

Algunos estudios clínicos demostraron que los ISRS (incluyendo PAXIL® CR) pueden afectar la calidad de los espermatozoides. Este efecto sería reversible después de la discontinuación del tratamiento. Los cambios en la calidad de los espermatozoides podrían afectar la fertilidad en algunos hombres (Ver también **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas y recién nacidos

Riesgo de malformaciones cardiovasculares después de la exposición a ISRS en el primer trimestre:

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

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

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

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

Inicio del tratamiento con paroxetina:

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

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

Los informes posteriores a la comercialización indican que algunos recién nacidos expuestos a PAXIL® CR, los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) o a otros antidepresivos más nuevos al final del tercer trimestre presentaron complicaciones que requirieron hospitalizaciones prolongadas, apoyo respiratorio y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden aparecer de inmediato después del parto. Los hallazgos clínicos informados incluyeron dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblor, intranquilidad, irritabilidad y llanto constante. Estas características son congruentes con un efecto tóxico directo de los ISRS u otros antidepresivos más nuevos o posiblemente, un síndrome de discontinuación del fármaco. Cabe señalar que, en algunos casos, el cuadro clínico es compatible con un síndrome serotonérgico (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Síndrome serotonérgico/ Síndrome neuroléptico maligno**). Cuando trate a una mujer embarazada con PAXIL® CR, durante el tercer trimestre, el médico deberá considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento (Ver **POSOLOGÍA Y MODO**

M3



DE ADMINISTRACIÓN).

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

Riesgo de HPPRN y exposición a ISRS (incluyendo paroxetina):

Los estudios epidemiológicos sobre hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) demostraron que el uso de ISRS (incluyendo PAXIL® CR) en el embarazo, particularmente al final de la gestación, se asoció con mayor riesgo de HPPRN. La HPPRN se produce en 1-2 por 1000 nacidos vivos en la población general y se asocia con morbilidad y mortalidad neonatales sustanciales. En un estudio retrospectivo de casos y controles en 377 mujeres cuyos niños habían nacido con HPPRN y 836 mujeres con niños saludables, el riesgo de desarrollar HPPRN fue aproximadamente seis veces mayor en niños expuestos a ISRSs después de la 20ª semana de gestación que en aquellos que no habían estado expuestos a antidepresivos durante el embarazo [Odds ratio (cociente de probabilidades) 6,1, IC 95% 2,2-16,8]. Un estudio que utilizó datos del Registro Médico de Nacimientos Sueco para 831.324 niños nacidos entre 1997 y 2005 halló un riesgo de HPPRN aproximadamente 2 veces mayor asociado con el uso materno de ISRS informados por los pacientes en el primer trimestre de gestación (índice de riesgo 2,4, IC 95% 1,2-4,3) y un mayor riesgo de HPPRN aproximadamente 4 veces mayor asociado con una combinación de uso materno de ISRS en el primer trimestre informado por los pacientes y una prescripción prenatal de ISRS en etapas más avanzadas de la gestación (índice de riesgo 3,6, IC 95% 1,2-8,3).

Mujeres que amamantan:

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

Uso en pediatría (< 18 años de edad): PAXIL® CR no está indicado para utilizar en pacientes menores de 18 años (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Véase también INDICACIONES, POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN)

Estudios clínicos controlados en depresión no pudieron demostrar la eficacia y no apoyan el uso de paroxetina en el tratamiento de niños menores de 18 años con depresión. Además, durante estudios clínicos controlados en depresión, TOC y trastorno de ansiedad social se informó una mayor incidencia de eventos adversos relacionados con cambios de conducta y emocionales, incluyendo lesiones autoinfligidas, durante el tratamiento con paroxetina que con placebo (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Uso geriátrico (≥ 65 años de edad):

La administración de PAXIL® CR a ancianos se asocia con niveles plasmáticos más elevados y prolongación de la vida media de eliminación en relación con adultos más jóvenes (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). En ancianos, se debe iniciar y mantener el tratamiento con la dosis diaria más baja de paroxetina que se asocia con eficacia clínica (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

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

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

Monitorización y pruebas de laboratorio

Elevación del colesterol sérico: entre los pacientes incluidos en estudios clínicos controlados con placebo en quienes se realizaron mediciones al inicio y durante el tratamiento, se registraron aumentos desde la evaluación basal de 45 mg/dl o más en 6,6% de los pacientes tratados con paroxetina contra 2,6% de los tratados con placebo (Ver REACCIONES ADVERSAS, Cambios de laboratorio – Colesterol y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Endocrinas y metabólicas).

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

W3

Interacciones medicamentosas:

Interacciones medicamentosas serias

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

Descripción general

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

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

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

No se ha estudiado el uso concomitante de **PAXIL® CR** y alcohol.

Interacciones

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

Tioridazina: el uso combinado de **PAXIL® CR** y tioridazina está contraindicado debido al riesgo de elevación de los niveles plasmáticos de tioridazina. El tratamiento con tioridazina sola produce prolongación del intervalo QTc, que se asocia con arritmias ventriculares serias, como arritmias tipo torsade de pointes y muerte súbita (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Pimozida: en un estudio abierto con voluntarios sanos, la administración concomitante de una dosis única de 2 mg de pimozida en condiciones de equilibrio de **PAXIL® CR** (con titulación a 60 mg diarios) se asoció con incrementos medios del ABC de pimozida de 151% y de la C_{max} de 62%, en comparación con pimozida administrada sola. Probablemente esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas de la paroxetina sobre el CYP2D6. Debido al estrecho índice terapéutico de pimozida y a su conocida capacidad para prolongar el intervalo QT y producir arritmias cardíacas severas, incluyendo torsade de pointes, el uso concomitante de pimozida y **PAXIL® CR** está contraindicado (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

El uso concomitante de **PAXIL® CR** con otros fármacos metabolizados por el CYP2D6 no se ha estudiado formalmente pero podrían requerirse dosis más bajas que las indicadas habitualmente para **PAXIL® CR** o para el otro fármaco. Los fármacos metabolizados por CYP2D6 incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (por

13

Oficina de Asesoría Jurídica
 IF-2017-18862718-APN-DERM#ANMAT
 F. Mendieta, L. Domínguez
 CH-UNFICID-1-A TECNICA
 M.P. 20210
 página 14 de 35



ejemplo, nortriptilina, amitriptilina, imipramina y desipramina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, fluoxetina), neurolépticos fenotiazínicos (por ejemplo, perfenazina), risperidona, atomoxetina, antiarrítmicos tipo IC (por ejemplo propafenona y flecainida) y metoprolol. Debido al riesgo de arritmias ventriculares serias y muerte súbita asociado potencialmente con niveles plasmáticos elevados de tioridazina, no deben administrarse PAXIL® CR y tioridazina en forma concomitante (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

Tamoxifeno: el tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, producido por el CYP2D6 y que contribuye en forma significativa a la eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible del CYP2D6 por la paroxetina produce disminución de las concentraciones plasmáticas de endoxifeno (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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

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

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

Drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas: dado que 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.

Alcohol: no se ha estudiado el uso concomitante de PAXIL® CR o paroxetina de liberación inmediata y alcohol y no se recomienda. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten el alcohol mientras se encuentran en tratamiento con PAXIL® CR.

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

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

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

MS



Anticonvulsivantes: en un número limitado de pacientes con epilepsia en tratamiento prolongado con anticonvulsivantes (carbamazepina 600-900 mg/día, n=6; fenitoína 250-400 mg/día, n=6); valproato sódico 300-2500 mg/día, n=8) la administración concomitante de paroxetina de liberación inmediata (30 mg/día por 10 días) no tuvo efectos significativos sobre las concentraciones plasmáticas de estos anticonvulsivantes. En voluntarios sanos, la administración concomitante de paroxetina con fenitoína se asoció con niveles plasmáticos disminuidos de paroxetina y mayor incidencia de experiencias adversas. Sin embargo, no se considera necesario realizar un ajuste inicial de la dosis de **PAXIL® CR** cuando el fármaco se administra en forma concomitante con inductores conocidos de enzimas que metabolizan fármacos (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, valproato sódico) y cualquier ajuste ulterior deberá ser guiado por el efecto clínico. La administración concomitante de **PAXIL® CR** con agentes anticonvulsivantes puede asociarse con una mayor incidencia de experiencias adversas.

Fármacos antipsicóticos/síndrome neuroléptico maligno: como con otros ISRS, **PAXIL® CR** debe utilizarse con cautela en pacientes que ya están recibiendo antipsicóticos/neurolépticos, debido a que se informaron casos sugestivos de síndrome neuroléptico maligno con esta combinación (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Síndrome serotoninérgico/Síndrome neuroléptico maligno).

Fármacos serotoninérgicos: sobre la base del mecanismo de acción de la paroxetina y el potencial de desarrollo de síndrome serotoninérgico, se recomienda proceder con precaución cuando se administra **PAXIL® CR** junto con otros fármacos o agentes que podrían afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos, como triptófano, triptanos, inhibidores de la recaptación de serotonina, litio, fentanilo y sus análogos, dextrometofano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina o hierba de San Juan. (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Síndrome serotoninérgico/ Síndrome neuroléptico maligno). El uso concomitante de **PAXIL® CR** e inhibidores de la MAO (incluyendo linezólida, un antibiótico que es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO) está contraindicado (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Fármacos que afectan la función plaquetaria (por ejemplo, AINE, AAS y otros anticoagulantes): la liberación de serotonina por las plaquetas desempeña un papel importante en la hemostasia. Estudios epidemiológicos con diseño de casos y controles y de cohortes que demostraron una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de serotonina y con la ocurrencia de sangrado gastrointestinal superior también demostraron que el uso concomitante de AINE, AAS y otros anticoagulantes podría potenciar el riesgo de sangrado.

Se informó alteración de los efectos anticoagulantes, incluyendo aumento del sangrado cuando los ISRS se administran en forma concomitante con warfarina. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes que reciben tratamiento con warfarina cuando se inicia o discontinúa el tratamiento con **PAXIL® CR** (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Litio: en un estudio de pacientes deprimidos estabilizados con litio no se observó interacción entre paroxetina y litio. Sin embargo, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, se recomienda proceder con precaución cuando **PAXIL® CR** se administra en forma concomitante con litio.

Triptanos: se informaron raros casos posteriores a la comercialización que describían pacientes con debilidad, hiperreflexia e incoordinación después del uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y el agonista 5HT₁, sumatriptán. Si está clínicamente justificado el tratamiento concomitante con un triptano y un ISRS (por ejemplo, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina), se recomienda observar atentamente al paciente. También deberá considerarse la posibilidad de estas interacciones si es necesario utilizar otros agonistas de 5HT₁ en combinación con ISRS (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Síndrome serotoninérgico/Síndrome neuroléptico maligno).

Triptófano: el triptófano puede metabolizarse a serotonina. Como con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, el uso de **PAXIL® CR** junto con triptófano podría producir reacciones adversas que consisten, principalmente, en cefaleas, náuseas, sudoración y mareos, así como síndrome serotoninérgico. En consecuencia, no se recomienda el uso concomitante de **PAXIL® CR** con triptófano (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Síndrome serotoninérgico/Síndrome neuroléptico maligno).

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

M



PAXIL® CR administrado en forma concomitante con estos fármacos debe utilizarse con precaución.

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

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

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

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

Interacciones con alimentos: en estado de equilibrio, la biodisponibilidad de 25 mg de **PAXIL® CR** no es afectada por los alimentos.

Interacciones con productos a base de hierbas: hierba de San Juan: al igual que con otros ISRS, pueden producirse interacciones farmacodinámicas entre paroxetina y la planta medicinal hierba de San Juan y podría resultar en un aumento de reacciones adversas.

Interacciones con pruebas de laboratorio: no se establecieron interacciones con pruebas de laboratorio.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

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

Toxicidad aguda

En relación con la dosis clínica, la DL₅₀ de la paroxetina es muy elevada, tanto en ratones como en ratas (aproximadamente 350 mg/kg).

Toxicidad a largo plazo

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

Carcinogenicidad

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

Estudios de reproducción y alteración de la fertilidad

Se sabe que la 5-hidroxitriptamina y los compuestos que regulan esta amina afectan la función reproductiva en animales y en niveles de dosis elevados producen toxicidad acentuada manifiesta. Se demostró que la

10

ANMAT
F. Orens
IIR 2017-188627-18-12-12
M P 2020
TECNICA
P-N-DERM#ANMAT
página 17 de 35



paroxetina en dosis de 15 y 50 mg/kg (sal clorhidrato) altera la función reproductiva en ratas.

Estudios teratológicos

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

Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos en dosis de hasta 42 y 5 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos (60 mg) sobre una base de mg/kg. Estas dosis son 8,3 (ratas) y 1,7 (conejos) mayores que la dosis máxima recomendada en el ser humano sobre una base de mg/m². Estos estudios no revelaron evidencias de efectos teratogénicos ni de toxicidad selectiva para el embrión.

Estudios de inmunogenicidad

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

Descripción general de las reacciones adversas

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 3**) fueron: eyaculación anormal, visión anormal, constipación, disminución de la libido, diarrea, mareos, trastornos genitales femeninos, náuseas, somnolencia, sudoración, trauma, temblor, y bostezos. Usando el mismo criterio, los eventos adversos asociados con el uso de PAXIL® CR en un estudio de pacientes mayores con trastorno de depresión mayor fueron: eyaculación anormal, constipación, apetito disminuido, boca seca, impotencia, infección, disminución de la libido, sudoración, y temblor.

Trastorno de angustia (trastorno de pánico):

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, disminución de la libido, temblor, sudoración y trastornos genitales femeninos (generalmente anorgasmia o dificultad para llegar al orgasmo).

Trastorno de ansiedad social

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

Trastorno disfórico pre-menstrual:

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

M



En el estudio de TDPM con tratamiento durante la fase lútea, el cual empleó dosis de 12,5 mg/día o 25 mg/día de PAXIL® CR limitado a las 2 semanas previas al inicio de la menstruación durante 3 ciclos menstruales consecutivos, 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%), y astenia (2,0% versus 0,8%).

Eventos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento

La información incluida bajo la sección "Eventos adversos que condujeron a la discontinuación del tratamiento" está basada en datos de 7 estudios clínicos controlados por placebo, a corto plazo. Tres de estos estudios fueron llevados a cabo en pacientes con trastorno de depresión mayor, tres estudios fueron hechos en pacientes con trastorno de angustia (trastorno de pánico), un estudio fue llevado a cabo en pacientes con trastorno de ansiedad social. Se agrupan dos de estos estudios en trastorno de depresión mayor, en los cuales se reclutaron pacientes de entre 18 y 65 años de edad. La información del tercer estudio de trastorno de depresión mayor, el cual estaba enfocado en pacientes 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 del estudio de trastorno de ansiedad social. La información sobre eventos adversos adicionales asociados con PAXIL® CR y la formulación de liberación inmediata de paroxetina es incluida en una sección separada (Ver *Otros eventos observados durante el desarrollo clínico de paroxetina*).

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 frecuentes ($\geq 1\%$) asociados con la discontinuación y considerados relacionados con la droga (es decir, aquellos eventos asociados con deserción a una tasa aproximadamente el doble o mayor 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:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Fiorella H. Domínguez
CO-0746104A TECNICA

IF-2017-18862708-APN-DERM#ANMAT

M3



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

Trastorno de ansiedad social:

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

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

Trastorno disfórico premenstrual:

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

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

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

GlaxoSmithKline, S.A. - México
 F. Arellano, J. Domínguez
 SU. DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA
 IP-2017-10862718-APN-DERM#ANMAT
 M.P. 20270

M3



Diarrea	0,9%	1,2%	0,0%	-	-	-
---------	------	------	------	---	---	---

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

Eventos adversos posteriores a la discontinuación del tratamiento (o de la disminución de la dosis)

Estudios clínicos

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

Los siguientes eventos adversos se informaron con una incidencia de 2% o más para paroxetina de liberación inmediata y fueron al menos dos veces más frecuentes que los informados para placebo: sueños anormales (2,3 vs. 0,5%), parestesias (2,0 vs. 0,4%) y mareos (7,1 vs. 1,5%). La mayoría de estos eventos fueron leves a moderados, autolimitados y no requirieron intervención médica. Estos eventos adversos se observaron en estudios clínicos en GAD y PTSD que utilizaron un régimen de disminución gradual de la dosis para la discontinuación del tratamiento. Este régimen incluyó un descenso gradual de la dosis diaria de 10 mg/día a intervalos semanales. Cuando alcanzaban una dosis diaria de 20 mg/día, los pacientes continuaron con esta dosis por 1 semana antes de suspender el tratamiento.

Poscomercialización

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

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

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los estudios clínicos con otros fármacos. La información sobre reacciones adversas medicamentosas de estudios clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco y para obtener tasas aproximadas.

Incidencia en estudios clínicos controlados:

Adultos

La **Tabla 3** 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 4** enumera los eventos adversos reportados a una incidencia

M



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 5** 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 6** 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 7** 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 saber que estas cifras no pueden ser usadas para predecir la incidencia de efectos adversos durante la práctica médica habitual, donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que prevalecieron en los estudios clínicos. En forma similar, las frecuencias citadas no pueden ser comparadas con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas incluyendo diferentes tratamientos, usos e investigadores. No obstante, las cifras citadas brindan cierta base al profesional que prescribe para calcular la contribución relativa a la tasa de incidencia de efectos adversos en la población estudiada de factores relacionados y no relacionados con el fármaco.

Tabla 3. 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}

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%

173

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia M. Domínguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2017-118862708-ABN-DERM#ANMAT



- i. Basado en el número de hombres o mujeres.
- j. Mayormente anorgasmia o eyaculación retrasada.
- k. Mayormente anorgasmia u orgasmo retrasado.

Tabla 4. Eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurren en $\geq 5\%$ 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%
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%
Temblor	7%	0%
Piel y Apéndices		
Sudoración	10%	<1%
Sistema Urogenital		
Eyaculación 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 eyaculación retrasada.

Tabla 5. Eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurren en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con PAXIL® CR en una agrupación de 3 estudios de Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) ^{a, b}

M

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 F. Oriencia H. Domínguez
 CA-DIRE-TU-A-TECN-0062718-APN-DERM#ANMAT
 M.R. 20210



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%
Constipación	9%	6%
Apetito disminuido	8%	6%
Trastornos Metabólicos / Nutricionales		
Pérdida de peso	1%	0%
Sistema Musculo-esquelético		
Mialgia	5%	3%
Sistema Nervioso		
Insomnio	20%	11%
Somnolencia	20%	9%
Libido disminuida	9%	4%
Nerviosismo	8%	7%
Tembor	8%	2%
Ansiedad	5%	4%
Agitación	3%	2%
Hipertonía ^e	2%	<1%
Miclonías	2%	<1%
Sistema Respiratorio		
Sinusitis	8%	5%
Bostezos	3%	0%
Piel y Apéndices		
Sudoración	7%	2%
Sentidos Especiales		
Visión anormal ^f	3%	<1%
Sistema Urogenital		
Eyacuación anormal ^{g,h}	27%	3%
Impotencia ^g	10%	1%

M



Sistema corporal / Evento adverso	% Eventos reportados	
	PAXIL® CR (n=444)	Placebo (n=445)
Trastornos genitales en mujeres ^{1, j}	7%	1%
Frecuencia urinaria	2%	<1%
Discapacidad para orinar	2%	<1%
Vaginitis ¹	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.
- 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 6. 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%

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Patricia M. Domínguez
 IF-2017-188627-18-PSR-
 MP 202/0
 DERM#ANMAT



Sistema corporal / Evento adverso	% Eventos reportados	
	PAXIL® CR (n=186)	Placebo (n=184)
Sistema corporal / Evento adverso		
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%
Temblor	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		
Sudoración	14%	3%
Eccemas	1%	0%
Sentidos Especiales		
Visión anormal ^a	2%	0%
Acomodación anormal	2%	0%
Sistema Urogenital		
Eyaculación anormal ^{f,g}	15%	1%
Impotencia ^f	9%	0%
Trastornos genitales en mujeres ^{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 eyaculación retrasada.

h. Basado en el número de pacientes femeninos.

i. Mayormente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo.

13



Tabla 7. Eventos adversos emergentes del tratamiento con una ocurrencia $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con PAXIL® CR en una agrupación de tres estudios del Trastorno Disfórico Premenstrual^{a, b} o en un estudio de Trastorno Disfórico Premenstrual con dosificación en fase lútea

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%
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 Musculoquelético				
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%	-	-

M3



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)
Depresión	-	-	2%	<1%
Vértigo	-	-	2%	<1%
Sueños anormales	1%	<1%	-	-
Amnesia	-	-	1%	0%
Sistema Respiratorio				
Sinusitis	-	-	4%	2%
Bostezos	2%	<1%	-	-
Bronquitis	-	-	2%	0%
Aumento de la tos	1%	<1%	-	-
Piel y Apéndices				
Sudoración	7%	<1%	6%	<1%
Sentidos Especiales				
Visión anormal	-	-	1%	0%
Sistema Urogenital				
Trastornos genitales en mujeres ^c	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.

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

c. Mayormente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo.

Eventos adversos dependientes de la dosis:

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

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

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

MB



	PAXIL® CR 25 mg (n=348)	PAXIL® CR 12,5 mg (n=333)	Placebo (n=349)
Eventos Adversos Frecuentes			
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 eventos adversos más frecuentes 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 en fase lútea y en la agrupación de tres estudios controlados por placebo de dosis continua en mujeres con TDPM, son los siguientes:

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

	Trastorno de Depresión Mayor		Trastorno de Angustia (Pánico)		Trastorno de Ansiedad Social		TDPM Tratamiento Continuo		TDPM Tratamiento en Fase Lútea	
	PAXIL® CR	Placebo	PAXIL® CR	Placebo	PAXIL® CR	Placebo	PAXIL® CR	Placebo	PAXIL® CR	Placebo
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.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

IF 2017-18862718-APN-DERM#ANMAT

CO-DIRECTO A TÉCNICA

M.P. 202/0



Cambios en análisis de laboratorio – Colesterol

Se observaron aumentos clínicamente y estadísticamente relevantes de los niveles de colesterol en estudios que utilizaron paroxetina (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Entre los pacientes incluidos en estudios clínicos controlados con placebo en quienes se realizaron mediciones basales y durante el tratamiento, los niveles séricos de colesterol total exhibieron una media de aumento de ~ 1,5 mg/dl en pacientes tratados con paroxetina (n = 653) en comparación con una disminución media de ~ 5,0 mg/dl en pacientes tratados con placebo (n = 379). Se registraron aumentos desde la medición basal de 45 mg/dl o más en 6,6% de los pacientes tratados con paroxetina, contra 2,6% de los pacientes tratados con placebo.

Uso pediátrico

En estudios clínicos controlados con placebo realizados con pacientes pediátricos de 7 a 18 años de edad con trastorno de depresión mayor, TOC y trastorno de ansiedad social (que incluyeron a 633 pacientes tratados con paroxetina y 542 pacientes tratados con placebo), se informaron los siguientes eventos adversos en al menos 2% de los pacientes pediátricos tratados con paroxetina de liberación inmediata y con una frecuencia al menos dos veces mayor que en los pacientes pediátricos que recibieron placebo: labilidad emocional (incluyendo lesiones autoinfligidas, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad (predominantemente agresión, conducta de oposición e ira), disminución del apetito, temblor, sudoración, hiperquinesia y agitación.

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

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 esta evaluación precomercialización en trastorno de depresión mayor, trastorno de angustia (trastorno de pánico), trastorno de ansiedad social, y TDPM, se administraron dosis múltiples de **PAXIL® CR** a 1.627 pacientes en estudios de fase 3, doble ciego, controlados y pacientes ambulatorios. 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 3 a 8** 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 precomercialización de paroxetina de liberación inmediata en estudios de fase 2 y 3 de trastorno de depresión mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de angustia (trastorno de pánico), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, y trastorno de estrés posttraumático. 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
IF 2017-18862718-APN-**DERM#ANMAT**

CU-DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 20270

página 31 de 35



de liberación controlada son incluidos. Se desconoce la medida en la cual estos eventos pueden estar asociados con el tratamiento con **PAXIL® CR**.

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

Cuerpo como un todo:

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

Raros fueron abscesos, hipotermia, síndrome anticolinérgico.

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

Sistema cardiovascular:

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

Raros fueron bloqueo de rama.

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

Sistema digestivo:

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

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

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

Sistema endocrino:

Poco frecuentes fueron dolor testicular, quiste ovárico.

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 del sistema inmune

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

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Frecuentes: aumento en los niveles del colesterol.

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

Raros fueron bilirrubinemia, deshidratación, hiperkalemia, obesidad.

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

Sistema musculoesquelético:

Poco frecuentes fueron artritis, bursitis, tendinitis.

Raros fueron miastenia, miopatía, miositis.

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

Sistema nervioso:

M

Staxo-Minklin Argentina S.A.
E. Oriente H. L. Quiroz
IP 32017-18862718-APN/DERM#ANMAT
M.P. 20278

página 32 de 35



Frecuente: 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, torticolis.

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, psicosis, reacción maníaca, reacción maníaca-depresiva, reflejos disminuidos, reflejos aumentados, síndrome extrapiramidal, 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 exfoliativa, erupción pustular, furunculosis, seborrea.

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

Muy raras fueron reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

Sentidos especiales:

Poco frecuentes fueron conjuntivitis, dolor de oído, fotofobia, hemorragia retinal, midriasis, queratoconjuntivitis, 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 Poscomercialización:

Después del lanzamiento al mercado se informaron eventos adversos no enumerados previamente en pacientes que tomaban paroxetina de liberación inmediata que incluyeron: pancreatitis aguda, eventos hepáticos como elevación de enzimas hepáticas y hepatitis, en ocasiones asociados con ictericia y/o insuficiencia hepática (en muy raras circunstancias, con desenlaces fatales), síndrome de Guillain-Barré, priapismo, trombocitopenia, hipertensión agravada, síndrome de secreción inadecuada de HAD, síntomas sugestivos de hiperprolactinemia y galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea), visión borrosa, síntomas extrapiramidales que incluyeron acatisia (caracterizada por una sensación interna de inquietud y agitación psicomotriz, como incapacidad para permanecer sentado o de pie, generalmente asociadas con sufrimiento subjetivo), bradicinesia, rigidez en rueda dentada, distonía, hipertonia, crisis oculogíras que se han asociado con el uso concomitante de pimozida, temblor y trismo, sueños anormales (incluyendo pesadilla), síndrome de las piernas inquietas (SP), vómitos, eventos similares al síndrome neuroléptico maligno; síndrome serotoninérgico (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, Síndrome

M



serotoninérgico/ Síndrome neuroléptico maligno). hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN; Ver también **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se informó un caso de elevación del nivel de fenitoína después de 4 semanas de administración concomitante de paroxetina de liberación inmediata y fenitoína. Se informó un caso de hipotensión severa cuando se agregó paroxetina de liberación inmediata al tratamiento crónico con metoprolol. No se ha establecido la relación causal entre paroxetina de liberación inmediata y el surgimiento de estos eventos.

Se registraron reportes espontáneos de eventos adversos tras la discontinuación de **PAXIL® CR** y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (en particular cuando es abrupta) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**).

SOBREDOSIFICACIÓN:

La mayor ingestión conocida acompañada de recuperación del paciente es de 2000 mg. La menor dosis conocida de paroxetina sola asociada con un desenlace fatal es de 400 mg aproximadamente.

Síntomas de sobredosis

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

También se informaron eventos tales como coma y cambios en el ECG.

Tratamiento de la sobredosis

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN:

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

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

CONSERVACIÓN:

Conservar a una temperatura inferior a los 25°C.

"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.

M3

Página 34 de 41

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Florencia H. Domínguez

UB Nº 110-A-15-11-CA

IF-2017-18862518-APN-DERM#ANMAT

M.P. 20270

página 34 de 35



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.

Canadá (Noviembre 2014)

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

13

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florescia Cominquez
CO-DIRECTORA TECNICA
M.E. 30270
IF-2017-18862718-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18862718-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Septiembre de 2017

Referencia: 15344-15-4 PROSPECTO PAXIL CR 50588

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.01 12:14:34 -0300

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.01 12:14:35 -0300



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Venta Bajo Receta Archivada
PSICOTRÓPICO LISTA IV

Elaborado en Canadá

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

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

ACERCA DE ESTE MEDICAMENTO

Para qué se utiliza este medicamento:

Trastorno de Depresión Mayor:

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

Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico):

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

Trastorno de Ansiedad Social:

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

Trastorno Disfórico Premenstrual:

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

Qué hace:

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

Cuándo no debe utilizarse:

No utilice **PAXIL® CR** si usted:

- Es alérgico al medicamento o a cualquiera de los componentes de su formulación. Vea la lista de componentes al final de esta sección.
- Actualmente está tomando o ha tomado recientemente antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (por ejemplo, sulfato de fenelzina, moclobemida) o linezolida, un antibiótico inhibidor de la monoamino oxidasa.
- Actualmente está tomando o ha tomado recientemente tioridazina o pimozida.

Cuál es la composición

Cada comprimido de **PAXIL® CR** 12,5 mg contiene:

Clorhidrato de Paroxetina (equivalente a 12,5 mg de Paroxetina) 14,25 mg;
Excipientes: Lactosa monohidrato; Hidroxipropilmetilcelulosa; Povidona K29-32; Dióxido de silicio; Estearato de magnesio; Compitrol 888; Óxido de hierro amarillo; Eudragit L30 D-55; Talco; Trietil citrato; Opadry amarillo YS-1-2007.

Cada comprimido de **PAXIL® CR** 25 mg contiene:

Clorhidrato de Paroxetina (equivalente a 25 mg de Paroxetina) 28,51 mg;
Excipientes: Lactosa monohidrato; Hidroxipropilmetilcelulosa; Povidona K29-32; Dióxido de silicio; Estearato de magnesio; Compitrol 888; Óxido de hierro rojo; Eudragit L30 D-55; Talco; Trietil citrato; Opadry rosa Y-1-1262.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Durante el tratamiento con este tipo de medicamentos es importante que usted y su médico establezcan una buena comunicación continua sobre cómo se está sintiendo.

13

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Tel: 2047-18862899
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 20270
 ANMAT
 #ANMAT

página 1 de 6



PAXIL® CR no se debe utilizar en menores de 18 años.

Cambios en los sentimientos y la conducta:

Es importante que usted tenga buena comunicación con su médico sobre cómo se siente. También es útil hablar sobre sus sentimientos y su tratamiento con un amigo o familiar, quienes le podrán decir si creen que usted está empeorando.

Algunos pacientes pueden sentirse peor cuando comienzan a tomar por primera vez o cuando cambian la dosis de medicamentos como **PAXIL® CR**. Usted podría sentirse más ansioso o tener pensamientos relacionados con dañarse a sí mismo o a otras personas, en especial si antes había tenido pensamientos relacionados con dañarse a usted mismo. Estos cambios en los sentimientos pueden suceder en pacientes tratados con medicamentos similares a **PAXIL® CR** por cualquier enfermedad y a cualquier edad, aunque son más probables si tiene entre 18 y 24 años. **Si algo de esto sucede, consulte a su médico de inmediato.** No deje de tomar **PAXIL® CR** por su cuenta.

El tratamiento con **PAXIL® CR** podría aumentar el riesgo de fracturarse un hueso si usted es una persona anciana o tiene osteoporosis o algún otro factor de riesgo mayor para sufrir fracturas. Usted deberá adoptar precauciones adicionales para evitar caídas, en especial si experimenta mareos o tiene presión sanguínea baja.

Los medicamentos como **PAXIL® CR** podrían afectar a su esperma. La fertilidad en algunos hombres puede estar disminuida mientras toman **PAXIL® CR**.

ANTES de utilizar PAXIL® CR informe a su médico o farmacéutico:

- Todas sus dolencias médicas, incluyendo los antecedentes de convulsiones, enfermedades del hígado o del riñón, problemas cardíacos
- Todos los medicamentos (recetados o no) que esté tomando o que hubiese tomado recientemente, en especial antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa (por ejemplo, sulfato de fenelzina, moclobemida) o cualquier otro antidepresivo, tioridazina, pimozida, medicamentos utilizados para prevenir las convulsiones (anticonvulsivantes), medicamentos para la enfermedad de Parkinson o medicamentos que contienen triptófano
- Si usted está tomando tamoxifeno (utilizado para el tratamiento del cáncer de mama)
- Si alguna vez experimentó reacciones alérgicas a medicamentos, alimentos, etc.
- Si está tomando anticonceptivos hormonales orales y le están recetando **PAXIL® CR** para el Trastorno Disfórico Premenstrual
- Cualquier producto natural o a base de hierbas que estuviese tomando (por ejemplo, hierba de San Juan)
- Si está embarazada o planea un embarazo o si está amamantando
- Sus hábitos de ingesta de alcohol y/o consumo de drogas ilícitas
- Si conduce un vehículo o realiza tareas peligrosas durante su trabajo
- Si ha experimentado recientemente una fractura de un hueso o si le informaron que tiene osteoporosis o factores de riesgo para osteoporosis
- Si ha presentado un trastorno de sangrado o le han dicho que tiene las plaquetas bajas
- Si tiene glaucoma o presión ocular elevada.

Efectos sobre el embarazo y la lactancia

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

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

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas o en periodo de lactancia durante el tratamiento con **PAXIL® CR** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

INTERACCIONES CON ESTE MEDICAMENTO

No tome **PAXIL® CR** si está tomando o ha tomado recientemente (en las 2 últimas semanas) inhibidores de monoamino oxidasa, cloruro de metiltioninio (azul de metileno), tioridazina o pimozida.

Debe informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier medicamento (recetado o no o medicamentos naturales/a base de hierbas), en especial:

- Otros antidepresivos, como ISRS y ciertos tricíclicos
- Otros medicamentos que afectan a la serotonina, como litio, linezolid, tramadol, triptófano, hierba de San Juan

M 11

IE 2017-18862877-APN-DERM#ANMAT

M.P. 20210



- Juan. triptanos utilizados para el tratamiento de las migrañas
- Ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor, como fentanilo (utilizado en anestesia o para el tratamiento del dolor crónico), tramadol, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina
- Tamoxifeno, que se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama o los problemas de fertilidad
- Ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento de pacientes con latidos cardíacos irregulares (arritmias)
- Ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia
- Ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión bipolar, como el litio
- Una combinación de fosamprenavir y ritonavir, utilizada para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Proclidina, que se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson u otros trastornos del movimiento
- Metoprolol, que se utiliza para el tratamiento de la presión arterial elevada y la angina de pecho
- Ciertos medicamentos que pueden afectar la coagulación sanguínea e incrementar el sangrado, como anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, dabigatran), ácido acetilsalicílico (por ejemplo, aspirina) y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, ibuprofeno)
- Ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia
- En general, debe limitarse al mínimo o evitar por completo la ingestión de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con **PAXIL® CR**
- Ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento de la tos, como dextrometorfano

USO CORRECTO DE ESTE MEDICAMENTO

Dosis habitual:

Cómo tomar **PAXIL® CR**

- Trastorno de depresión mayor, trastorno de angustia (trastorno de pánico) y fobia social (trastorno de ansiedad social): es muy importante que tome **PAXIL® CR** exactamente como le indicó su médico. La dosis inicial para la depresión es de 25 mg una vez por día y para el trastorno de ansiedad, es de 12,5 mg una vez por día. En general, la mayoría de las personas toman entre 12,5 mg y 37,5 mg de **PAXIL® CR** por día para la fobia social (trastorno de ansiedad social).
- Trastorno disfórico premenstrual (TDPM): la dosis habitual es de 12,5 mg una vez por día, comenzando 14 días antes del comienzo esperado de su periodo menstrual y deteniéndose en el primer día de su periodo menstrual. Su médico podría cambiarle la dosis o el esquema de dosificación, según como sea su respuesta al medicamento. El TDPM es una afección que no debe confundirse con los síntomas del Síndrome Premenstrual (SPM). Su médico debe confirmar el diagnóstico de TDPM antes de que usted pueda tomar **PAXIL® CR**.
- Tome sus comprimidos a la mañana, preferiblemente con alimentos. Debe tragar los comprimidos enteros con agua. No los mastique ni triture.
- Debe continuar tomando el medicamento aunque no se sienta mejor, porque puede tardar algunas semanas que el medicamento haga efecto.
- Continúe tomando sus comprimidos, como le indicaron, hasta que el médico le diga que los suspenda.
- Debe conversar con su médico antes de suspender la medicación por su cuenta.

Recuerde: este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas dado que podrían experimentar reacciones adversas, que podrían ser serias.

Dosis omitida:

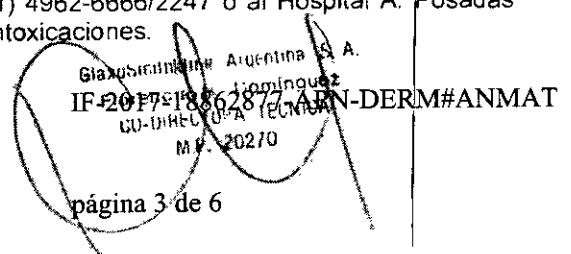
Si olvidó tomar un comprimido a la mañana, tómelo en cuanto le sea posible. Tome la dosis siguiente en el horario normal la mañana siguiente y luego continúe como lo hacía antes. No intente compensar una dosis salteada tomando una dosis doble en la siguiente ocasión.

Sobredosis:

Si ha tomado una gran cantidad de comprimidos en una sola vez, comuníquese con su médico o concurra al departamento de urgencias del hospital más cercano o los centros abajo mencionados, aunque no se sienta enfermo. Muestre al médico su envase de comprimidos.

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

M



REACCIONES ADVERSAS Y QUÉ HACER CON ELLAS

Como todos los medicamentos, **PAXIL® CR** puede producir algunas reacciones adversas. Tal vez no experimente todas ellas, en la mayoría de los pacientes estas reacciones adversas son menores y transitorias. Sin embargo, algunas pueden ser serias. Algunas de estas reacciones adversas pueden estar relacionadas con la dosis. Consulte a su médico si experimenta estas u otras reacciones adversas, debido a que podría requerirse un ajuste de la dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes con **PAXIL® CR** son:

- Náuseas/vómitos
- Sequedad de boca
- Somnolencia
- Debilidad
- Mareos
- Sudoración
- Temblor
- Nerviosismo
- Sensación de agitación
- Visión borrosa
- Alteraciones del sueño
- Aumento de peso
- Problemas sexuales
- Aunque los trastornos psiquiátricos a menudo se asocian con disminución del deseo, el desempeño y la satisfacción sexuales, el tratamiento con este medicamento podría producir mayores disminuciones.

Otros efectos podrían incluir pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea, sueños anormales (incluyendo pesadillas), cefaleas y trastornos del período menstrual (incluyendo periodos intensos, sangrado entre periodos y ausencia de periodos).

PAXIL® CR por lo general no afecta las actividades normales de las personas. Sin embargo, algunas experimentan somnolencia durante el tratamiento, en cuyo caso no deberán conducir vehículos ni operar maquinarias.

PAXIL® CR puede aumentar los niveles de colesterol en algunos pacientes.

Otras reacciones adversas serias poco frecuentes (ocurren en 1/100 a 1/1.000 pacientes) incluyen: Alucinaciones (visiones o sonidos extraños), movimientos incontrolables del cuerpo o la cara, incapacidad para orinar o pérdida de control vesical (incontinencia urinaria), plaquetas bajas (hematomas o sangrado inusual en la piel u otras áreas), pupilas dilatadas y presión arterial baja (puede causar mareos, vahidos o desvanecimiento al ponerse de pie desde la posición sedente o al estar recostado). **Si experimenta alguna de estas reacciones contacte a su médico o farmacéutico de inmediato.**

Otras reacciones adversas serias raras (ocurren en menos de 1/1.000 pacientes) incluyen: reacciones alérgicas severas (sarpullido rojo, picazón, urticaria, inflamación de labios, cara, lengua, garganta, problemas para respirar, sibilancias, falta de aliento, erupción cutánea, colapso o pérdida de la consciencia), reacciones alérgicas (erupción cutánea sola), nivel bajo de sodio en sangre (síntomas de cansancio, debilidad, confusión combinado con músculos doloridos, rígidos o incoordinados), acatisia (sensación de inquietud e incapacidad para permanecer quieto estando sentado o de pie), manía (comportamiento y pensamientos hiperactivos), convulsiones (pérdida de consciencia con sacudidas incontrolables), síndrome de las piernas inquietas (urgencia irresistible por mover las piernas), glaucoma (aumento de la presión ocular, dolor de ojos y visión borrosa), secreción anormal de leche en hombres y mujeres, aumento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol, inflamación de las manos, tobillos o pies y alteraciones del período menstrual (incluyendo periodos intensos, sangrado entre periodos y ausencia de periodos). Si usted experimenta reacciones alérgicas serias y/o convulsiones, busque atención de urgencia de inmediato. Si padece aumento de la sensibilidad de la piel al sol, contacte a su médico o farmacéutico de inmediato sólo en los casos severos. **Si usted experimenta cualquier otra de las reacciones adversas serias raras contacte a su médico o farmacéutico de inmediato, en todos los casos.**

Otras reacciones adversas serias muy raras incluyen: síndrome serotoninérgico y síndrome neuroléptico maligno (una combinación de la mayoría o todos los siguientes síntomas: confusión, inquietud, sudoración, temblor, escalofríos, fiebre elevada, alucinaciones, sacudidas súbitas de los músculos, rigidez muscular, sensación de agitación o irritabilidad intensas, latidos cardíacos rápidos). La severidad puede aumentar,

M



conduciendo a la pérdida de la consciencia), aumento de la presión de los ojos (síntomas de dolor ocular y visión borrosa), sangrado gastrointestinal (vómitos o deposiciones con sangre), trastornos hepáticos (los síntomas incluyen: náuseas, vómitos, pérdida de apetito combinada con picazón, ojos o piel amarilla, orina oscura), una erupción generalizada severa con ampollas y descamación de la piel, a menudo con úlceras o dolor en la boca o en los ojos y una erupción cutánea, que podría formar ampollas y con aspecto similar a pequeños blancos de tiro (puntos oscuros centrales rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde), llamado eritema multiforme. Si usted padece aumento en la presión de los ojos y/o trastornos hepáticos contacte a su médico o farmacéutico de inmediato en todos los casos. **Si usted padece cualquiera de las otras reacciones adversas serias muy raras busque atención de urgencia de inmediato.**

Si usted experimenta cambios en los sentimientos o conducta (ira, ansiedad, pensamientos suicidas o violentos) y/o pensamientos de muerte o suicidio consulte a su médico o farmacéutico de inmediato en todos los casos y busque atención de urgencia de inmediato.

Síntomas de discontinuación

Comuníquese con su médico antes de suspender o disminuir su dosis de **PAXIL® CR**. Se informaron síntomas tales como mareos, vahídos, náuseas, vómitos, agitación/inquietud, ansiedad, sudoración, dolor de cabeza, alteraciones del sueño, sensaciones de choque eléctrico, tinnitus (zumbidos, crujidos, silbidos, campanileo u otros ruidos persistentes en los oídos) y otros síntomas después de la suspensión del tratamiento, la disminución de la dosis de **PAXIL® CR** o cuando se saltea una dosis. Estos síntomas por lo general desaparecen sin necesidad de tratamiento. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de estos síntomas u otros. Su médico podrá ajustar la dosis de **PAXIL® CR** para aliviar los síntomas. Para mayor información vea **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**.

Efectos sobre los recién nacidos

Algunos recién nacidos cuyas madres tomaron un ISRS (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) o un antidepresivo más nuevo, como **PAXIL® CR** durante el embarazo presentaron síntomas tales como dificultad respiratoria y para alimentarse, temblores y llanto constante. Si su bebé experimenta alguno de estos síntomas comuníquese con su médico lo antes posible.

Esta no es una lista completa de las reacciones adversas. Por cualquier reacción adversa inesperada mientras toma **PAXIL® CR** contacte a su médico o farmacéutico.

Informe de reacciones adversas

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

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

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

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

CÓMO CONSERVAR ESTE MEDICAMENTO

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.

MÁS INFORMACIÓN

Usted podría necesitar leer este prospecto nuevamente. Por favor, no lo tire hasta que haya terminado su medicamento.

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

M3

IF-2017-18862877-ARN-DERM#ANMAT
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
E. Lorencia A. Domínguez
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
página 5 de 6



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.

Canadá (Noviembre 2014)

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

13

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Patencia H. Cominque
C.O. DIRECTORA TECNICA
MAY 20210
IE-2017-18862877-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-18862877-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Septiembre de 2017.

Referencia: 15344-15-4 IN PACIENTE PAXIL CE 50588

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.01 12:15:14 -0300

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.01 12:15:14 -0300