

## **PAROXETINA 20mg Comprimidos Recubiertos**

### **1. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Paroxetina clorhidrato hemihidrato 22,8mg equivalente a Paroxetina base 20 mg.

Excipientes c.s.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **2. INFORMACIÓN CLÍNICA**

#### **2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Tratamiento de

- Episodio depresivo mayor
- Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)
- Trastorno de angustia con y sin agorafobia
- Trastorno de ansiedad social/Fobia social
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Trastorno de estrés postraumático

#### **2.2 DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION**

Vía de administración: Oral

Se recomienda administrar paroxetina una vez al día por la mañana a primera hora, con algo de alimento. El comprimido se debe deglutir entero (o partido) con líquido en lugar de masticado.

##### **Episodio depresivo mayor**

La dosis recomendada es de 20 mg/día. En general, la mejoría de los pacientes comienza después de la primera semana pero puede que no sea evidente hasta la segunda semana de terapia.

Como con todos los fármacos antidepresivos, la dosificación se debe revisar, y ajustar si es necesario, a las 3-4 semanas de iniciado el tratamiento, y posteriormente si se considera clínicamente apropiado. En algunos pacientes, con una respuesta insuficiente a la dosis de 20 mg, se puede aumentar gradualmente la dosis hasta un máximo de 50 mg/día con incrementos de 10 mg de acuerdo con la respuesta clínica del paciente.

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

##### **Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)**

La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 20 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg hasta alcanzar la dosis recomendada. En algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada.

En pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo se recomienda continuar el tratamiento durante un período suficiente hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más prolongado (ver sección 3.1).

### **Trastorno de angustia**

La dosis recomendada es de 40 mg/día. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg hasta alcanzar la dosis recomendada, de acuerdo con la respuesta obtenida. Se recomienda una dosis inicial baja, para minimizar el potencial incremento de los síntomas del trastorno de angustia, hecho habitual cuando se inicia el tratamiento de esta patología. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día.

En pacientes con trastorno de angustia se recomienda continuar el tratamiento durante un período suficiente hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más prolongado (ver sección 3.1).

### **Trastorno de ansiedad social/Fobia social**

La dosis recomendada es de 20 mg/día. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente (ver sección 3.1).

### **Trastorno de ansiedad generalizada**

La dosis recomendada es de 20 mg/día. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente (ver sección 3.1).

### **Trastorno de estrés postraumático**

La dosis recomendada es de 20 mg diarios. Si tras algunas semanas con la dosis recomendada se aprecia una respuesta insuficiente, en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo se debe evaluar regularmente (ver sección 3.1).

#### *Información general*

#### ***Síntomas de retirada observados tras la interrupción de paroxetina***

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento (ver secciones 2.4 y 2.8). El régimen posológico utilizado en la fase de reducción gradual de la dosis en los ensayos clínicos, ha sido una disminución de 10 mg de la dosis diaria, en intervalos semanales. Si aparecen síntomas intolerables tras una disminución en la dosis o en el momento de interrumpir el tratamiento, se puede considerar reanudar la dosis previamente prescrita. Con posterioridad, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

#### *Grupos especiales de población:*

#### **Pacientes de edad avanzada**

En ancianos las concentraciones plasmáticas de paroxetina aumentan, pero el rango de concentraciones coincide con el observado en pacientes más jóvenes. Las dosis iniciales recomendadas son las mismas que en el adulto. El aumento de dosis podría ser útil en algunos pacientes, pero la dosis máxima no debe exceder los 40 mg diarios.

#### **Pacientes con insuficiencia renal o hepática**

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

#### **Niños y adolescentes menores (7 a 17 años)**

No se debe utilizar paroxetina para el tratamiento de niños y adolescentes ya que en ensayos clínicos controlados se ha observado un aumento del riesgo de comportamiento suicida y hostilidad

con el uso de paroxetina. Además en estos ensayos la eficacia no se ha demostrado adecuadamente (ver secciones 2.4 y 2.8).

### **Niños menores de 7 años**

El uso de paroxetina no se ha estudiado en niños menores de 7 años. Paroxetina no debe usarse, hasta que no se haya establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

## **2.3 CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida a paroxetina o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

Está contraindicado el uso de paroxetina en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). En circunstancias excepcionales, linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) puede administrarse en combinación con paroxetina siempre que existan medios para una estrecha observación de los síntomas del síndrome serotoninérgico y monitorización de la presión arterial (ver sección 2.5).

El tratamiento con paroxetina puede iniciarse:

- Dos semanas después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible, o
- Al menos 24 horas después de la interrupción del tratamiento con un IMAO reversible (ej. Moclobemida, linezolid, cloruro de metiltionina (azul de metileno))

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

Paroxetina no debe utilizarse en combinación con tioridazina porque, al igual que otros fármacos que inhiben la enzima hepática CYP450 2D6, paroxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de tioridazina (ver sección 2.5). La administración de tioridazina sola puede dar lugar a una prolongación del intervalo-QT con arritmia ventricular grave asociada tal como torsades de pointes y muerte súbita.

Paroxetina no debe utilizarse en combinación con pimozida (ver sección 2.5).

## **2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

El tratamiento con paroxetina debe iniciarse con precaución pasadas dos semanas tras la finalización del tratamiento con inhibidores irreversibles de la MAO o pasadas 24 horas tras la finalización del tratamiento con un inhibidor reversible de la MAO. La dosificación de paroxetina se debe aumentar gradualmente hasta alcanzar la respuesta óptima (ver secciones 2.3 y 2.5).

### **Uso en niños y adolescentes menores de 18 años**

No se debe utilizar paroxetina para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los ensayos clínicos se ha observado un incremento del riesgo de comportamiento suicida (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (agresividad, comportamientos antagonistas e ira, predominantemente) en niños y adolescentes tratados con paroxetina con respecto a aquellos tratados con placebo.

Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

### **Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico**

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que remite de forma significativa. Dado que la mejoría puede no producirse en las primeras semanas o más, de tratamiento, se debe de realizar un estrecho seguimiento de los pacientes hasta que se detecte su

mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

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

Los pacientes con antecedentes de sucesos relacionados con el suicidio, o aquellos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, se conoce que tienen un mayor riesgo de intento de suicidio o pensamientos suicidas y deben ser objeto de una mayor vigilancia durante el tratamiento.

En un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes con trastornos psiquiátricos, se demostró que en pacientes menores de 25 años existe un aumento del riesgo de comportamiento suicida, en comparación con placebo.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes, y en particular a aquellos de alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento, y tras cambios en la dosis. Los pacientes (y los cuidadores) deben estar advertidos sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios anormales en el comportamiento, y buscar inmediatamente ayuda médica si apareciera cualquiera de estos síntomas.

#### **Acatisia**

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

#### **Síndrome serotoninérgico/Síndrome neuroléptico maligno**

En raras ocasiones puede aparecer un Síndrome Serotoninérgico o Síndrome Neuroléptico Maligno asociado al tratamiento con paroxetina, particularmente cuando se combina con otros fármacos que poseen actividad serotoninérgica y/o con neurolépticos. Como estos síndromes pueden dar lugar a estados potencialmente amenazantes para la vida, el tratamiento con paroxetina debe de interrumpirse si tales acontecimientos ocurren, iniciando un tratamiento sintomático de soporte. Estos acontecimientos están caracterizados por grupos de síntomas como hipertermia, rigidez, mioclonos, inestabilidad del sistema autónomo con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales, alteraciones mentales incluyendo confusión, irritabilidad, agitación extrema que progrese a delirio y coma. No debe de utilizarse paroxetina en combinación con precursores de serotonina (tales como L-triptófano, oxitriptán) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver secciones 2.3 y 2.5).

#### **Manía**

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

#### **Insuficiencia renal/hepática**

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o en aquellos con insuficiencia hepática (ver sección 2.2).

#### **Glaucoma**

Al igual que otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), paroxetina puede producir midriasis y debe de utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con antecedentes de glaucoma.

#### **Terapia electroconvulsivante (TEC)**

Existe muy poca experiencia clínica sobre la administración concomitante de paroxetina con TEC. Hemorragias Se han notificado casos de alteraciones cutáneas hemorrágicas tales como equimosis y púrpura durante el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). También se han descrito otras manifestaciones hemorrágicas, como hemorragias gastrointestinales. En pacientes de edad avanzada, el riesgo puede aumentar.

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

### **Diabetes**

En pacientes diabéticos, el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) puede alterar el control de la glucemia. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o hipoglucemiantes orales. Adicionalmente, ha habido estudios que sugieren que el incremento de los niveles de glucosa en sangre puede ocurrir cuando la paroxetina y la pravastatina se administran concomitantemente (ver sección 2.5).

### **Epilepsia**

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

### **Convulsiones**

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

### **Enfermedad cardíaca**

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

### **Hiponatremia**

En raras ocasiones se ha notificado hiponatremia, predominantemente en pacientes de edad avanzada. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con riesgo de hiponatremia (ej.: medicación concomitante y cirrosis). Generalmente la hiponatremia revierte al interrumpir el tratamiento con paroxetina.

### **Interacción con tamoxifeno**

Paroxetina, un potente inhibidor de CYP2D6, que puede dar lugar a concentraciones reducidas de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno. Por tanto, cuando sea posible, debe evitarse la paroxetina durante el tratamiento con tamoxifeno (ver sección 2.5).

### **Síntomas de retirada observados tras la interrupción de paroxetina**

Los síntomas de retirada del tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es brusca (ver sección 2.8). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas al interrumpir el tratamiento ocurrieron en el 30 % de los pacientes tratados con paroxetina comparado con el 20 % de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de los síntomas de retirada no es la misma que la de una droga que cree adicción o dependencia.

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

Se han notificado mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia, sensación de descarga eléctrica y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños muy vividos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son de intensidad leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Normalmente aparecen en los primeros días.

después de la interrupción del tratamiento, pero se han dado casos muy raros de aparición de tales síntomas en pacientes que han olvidado inadvertidamente una dosis del tratamiento. Generalmente, estos síntomas se resuelven espontáneamente a las dos semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se recomienda que cuando se interrumpa el tratamiento, la reducción de paroxetina se realice de forma gradual, durante un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver "Síntomas de retirada observados tras la interrupción de paroxetina" sección 2.2).

## **2.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**

### **Fármacos serotoninérgicos**

Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la administración conjunta con fármacos con actividad serotoninérgica pueden conducir a una incidencia de efectos serotoninérgicos asociados a la 5-HT (síndrome serotoninérgico: ver sección 2.4). Cuando fármacos serotoninérgicos (tales como L-triptófano, triptanes, tramadol, linezolid, cloruro de metiltionina (azul metileno), ISRSs, litio, petidina y preparaciones de Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) se combinen con paroxetina, se aconseja precaución y se requiere una estrecha monitorización del paciente. Se recomienda también precaución con fentanilo usado en anestesia general o en el tratamiento del dolor crónico. El uso concomitante de paroxetina e IMAOs está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección 2.3).

### **Pimozida**

En un estudio de dosis única de pimozida (2 mg) cuando se administra junto a 60 mg de paroxetina, se ha observado un incremento en los niveles de pimozida en 2.5 veces de promedio. Esto se puede explicar por las conocidas propiedades inhibitorias de la paroxetina sobre el CYP2D6. Debido al estrecho índice terapéutico de pimozida y su conocida propiedad para prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de pimozida y paroxetina está contraindicado (ver sección 2.3).

### **Enzimas metabolizantes del fármaco**

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

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

### **Fosamprenavir/ritonavir**

La administración conjunta de fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 veces al día con paroxetina 20 mg una vez al día en voluntarios sanos durante 10 días, demostró una disminución significativa de los niveles plasmáticos de paroxetina de aproximadamente el 55%. Los niveles de fosamprenavir/ritonavir en plasma durante la administración conjunta de paroxetina fueron similares a los valores de referencia de otros estudios, indicando que la paroxetina no tiene efectos significativos en el metabolismo de fosamprenavir/ritonavir. No hay datos disponibles sobre los efectos a largo plazo de la administración conjunta de paroxetina y fosamprenavir/ritonavir más allá de 10 días.

### **Prociclidina**

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

### **Antiepilépticos**

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

### **Inhibición del isoenzima CYP2D6**

Como con otros antidepresivos, entre los que se encuentran otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), paroxetina inhibe el isoenzima CYP2D6 del citocromo hepático P450. La inhibición del CYP2D6 puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de aquellos fármacos administrados conjuntamente que se metabolizan por dicho enzima. Estos incluyen, ciertos antidepresivos tricíclicos (ej.: clomipramina, nortriptilina, y desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (ej. : perfenazina y tioridazina, ver sección 2.3), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos Tipo 1c (ej.: propafenona y flecainida) y metoprolol. No se recomienda el uso de paroxetina en combinación con metoprolol cuando se administre a pacientes con insuficiencia cardíaca debido al estrecho margen terapéutico de metoprolol para esta indicación.

En la literatura se ha notificado una interacción farmacocinética entre inhibidores de CYP2D6 y tamoxifeno, que muestra una reducción del 65-75% en los niveles plasmáticos de una de las formas más activas de tamoxifeno, endoxifeno. En algunos estudios, se ha notificado una eficacia reducida de tamoxifeno al usarlo concomitantemente con otros antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Como no puede excluirse una reducción del efecto de tamoxifeno, cuando sea posible debe evitarse la coadministración con inhibidores potentes de CYP2D6 (incluyendo paroxetina) (ver sección 2.4).

### **Alcohol**

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

### **Anticoagulantes orales**

Puede aparecer interacción farmacodinámica entre paroxetina y los anticoagulantes orales. El uso concomitante de paroxetina con anticoagulantes orales puede conducir a un aumento de la actividad anticoagulante y del riesgo de hemorragia. Por tanto, paroxetina debe ser utilizada con precaución en pacientes tratados con anticoagulantes orales (ver sección 2.4).

### **AINES y ácido acetilsalicílico, y otros antiagregantes plaquetarios**

Puede aparecer interacción farmacodinámica entre paroxetina y AINES/ácido acetilsalicílico. El uso concomitante puede conducir a un aumento del riesgo de hemorragias (ver sección 2.4).

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

### **Pravastatina**

Se ha observado en estudios que la administración conjunta entre paroxetina y pravastatina puede conducir a un incremento de los niveles de glucosa en sangre. Pacientes con diabetes mellitus que reciben ambos medicamentos, paroxetina y pravastatina, pueden requerir de un ajuste de dosis de agentes hipoglucémicos orales/o insulina (ver sección 2.4).

## **2.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

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

Los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, especialmente en los últimos meses de embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general ocurren de 1 a 2 casos de HPPN por cada 1000 embarazos.

Paroxetina sólo debe ser utilizada durante el embarazo cuando esté estrictamente indicado. El médico deberá contemplar otros tratamientos alternativos en mujeres que están embarazadas o planean quedarse embarazadas. Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento durante el embarazo (ver "Síntomas de retirada observados tras la interrupción de paroxetina", sección 2.2). Los recién nacidos deben ser observados si la madre continua utilizando paroxetina en las etapas finales del embarazo, particularmente en el tercer trimestre.

En recién nacidos de madres expuestas a paroxetina en las últimas etapas del embarazo, pueden aparecer los siguientes síntomas: insuficiencia respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llantos constantes, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas se pueden deber a efectos serotoninérgicos o a síntomas de retirada. En la mayoría de los casos, las complicaciones aparecen inmediatamente tras el parto o poco tiempo después del parto (<24h).

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

### **Lactancia**

En la leche materna se excretan pequeñas cantidades de paroxetina. En estudios publicados, las concentraciones séricas en niños lactantes fueron indetectables (<2 ng/ml) o muy bajas (<4 ng/ml). En estos niños no se detectaron signos del efecto del fármaco. Debido a que no se esperan efectos, puede considerarse la lactancia materna.

### **Fertilidad**

La información en animales ha demostrado que paroxetina puede afectar a la calidad del esperma. Los datos *in vitro* con material humano pueden sugerir algún efecto en la calidad del esperma, sin embargo, los casos de personas comunicados con algunos ISRS (incluyendo paroxetina) han demostrado que el efecto en la calidad del esperma parece ser reversible. Hasta ahora no se ha observado un impacto en la fertilidad humana.

## **2.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA**

La experiencia clínica muestra que el tratamiento con paroxetina no está asociado a la alteración de la función cognitiva ni psicomotora. Sin embargo, como ocurre con todos los psicofármacos, los pacientes deben de ser advertidos sobre la capacidad para conducir vehículos y para manipular maquinaria. Aunque paroxetina no aumenta el deterioro que provoca el alcohol sobre la función mental y psicomotora, no se recomienda tomar simultáneamente paroxetina y alcohol.

## **2.8 REACCIONES ADVERSAS**

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

reacciones adversas se han clasificado por sistemas de órganos y frecuencias. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no pueden ser establecidas a partir de los datos disponibles) incluyendo notificaciones aisladas.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Poco frecuentes: Hemorragia anormal, predominantemente en la piel y membranas mucosas (principalmente equimosis).

Muy raras: Trombocitopenia.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy raras: Reacciones alérgicas graves y potencialmente mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

### **Trastornos endocrinos**

Muy raras: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Aumento de los niveles de colesterol, disminución del apetito.

Poco frecuentes: Se han notificado casos de alteración en el control de la glucemia en pacientes diabéticos (ver sección 2.4).

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

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Somnolencia, insomnio, agitación, sueños anormales (incluyendo pesadillas).

Poco frecuentes: Confusión, alucinaciones.

Raras: Reacciones maníacas, ansiedad, pérdida de personalidad, ataques de pánico, acatisia (ver sección 2.4).

Desconocidas: Pensamientos suicidas y comportamiento suicidas (Se han notificado casos de ideas suicidas y comportamiento suicida durante el tratamiento con paroxetina o nada más terminar el mismo (ver sección 2.4). Estos síntomas pueden ser debidos también a la enfermedad subyacente).

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Mareos, temblores, cefalea, concentración alterada.

Poco frecuentes: Trastornos extrapiramidales (se han recibido notificaciones de trastornos extrapiramidales incluyendo distonía oro-facial, en pacientes que a veces padecían trastornos del movimiento subyacentes o en aquellos tratados con neurolépticos).

Raras: convulsiones, síndrome de piernas inquietas (SPI).

Muy raras: síndrome serotoninérgico (síntomas que puede incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonos, escalofríos, taquicardias y temblores).

### **Trastornos oculares**

Frecuentes: Visión borrosa.

Poco frecuentes: Midriasis (ver sección 2.4).

Muy raras: Glaucoma agudo.

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuencia no conocida: Acúfenos.

### **Trastornos cardíacos**

Poco frecuentes: Taquicardia sinusal.

Raras: Bradicardia.

### **Trastornos vasculares**

Poco frecuentes: Aumento o disminuciones transitorias en la presión arterial. (Se ha notificado aumento o disminución transitorio en la presión arterial después del tratamiento con paroxetina, generalmente en pacientes con hipertensión o ansiedad pre-existentes), hipotensión postural.

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Bostezos

#### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Náuseas

Frecuentes: Estreñimiento, diarrea, vómitos, sequedad de boca.

Muy raras: Hemorragia gastrointestinal

#### **Trastornos hepato biliares**

Raras: Aumento de las enzimas hepáticas

Muy raras: Efectos hepáticos (tales como hepatitis, algunas veces relacionados con ictericia y/o fallo hepático). (Se han notificado casos de elevación de las enzimas hepáticas. Se han comunicado raramente otros efectos hepáticos durante la etapa post-comercialización (como hepatitis, algunas veces relacionados con ictericia y/o fallo hepático). Se debe de valorar la interrupción del tratamiento con paroxetina si las pruebas de función hepática muestran elevaciones prolongadas).

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Sudoración Poco frecuentes: Erupciones cutáneas, prurito.

Muy raras: Reacciones adversas cutáneas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

#### **Trastornos renales y urinarios**

Poco frecuentes: Retención urinaria, incontinencia urinaria.

#### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Muy frecuentes: Disfunción sexual.

Raras: Hiperprolactinemia/galactorrea.

Muy raras: Priapismo. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Raras: Artralgia y mialgia.

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Astenia, ganancia de peso.

Muy raras: Edema periférico.

#### **Efectos de clase**

En los estudios epidemiológicos, llevados a cabo principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, se observa un riesgo mayor de fracturas de hueso en los pacientes tratados con ISRSs y ATCs. Se desconoce el mecanismo por el que aumenta este riesgo.

#### **SÍNTOMAS DE RETIRADA OBSERVADOS TRAS LA INTERRUPCIÓN DE PAROXETINA**

Frecuentes: Mareos, alteraciones sensitivas, alteraciones del sueño, ansiedad, dolor de cabeza.

Poco frecuentes: Agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, inestabilidad emocional, alteraciones visuales, palpitaciones, diarrea, irritabilidad.

La interrupción del tratamiento con paroxetina (particularmente si es brusca) frecuentemente conduce a la aparición de síntomas de retirada. Se han notificado mareos, alteraciones sensitivas (incluyendo parestesias, sensación de descarga eléctrica y acúfenos), alteraciones del sueño (incluyendo sueños muy vívidos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad, y alteraciones visuales.

En la mayoría de los pacientes estas reacciones son de intensidad leve a moderada y se resuelven espontáneamente, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongadas. Por lo tanto, cuando se vaya a interrumpir el tratamiento con paroxetina se recomienda realizarlo de forma gradual, mediante la reducción progresiva de la dosis (ver secciones 2.2 y 2.4).

#### **REACCIONES ADVERSAS EN ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS**

Se observaron las reacciones adversas que se enumeran a continuación: aumento de comportamientos suicida (incluyendo intentos de suicidio y pensamientos suicidas), comportamientos autolesivos y aumento de la hostilidad. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en ensayos clínicos en adolescentes con trastorno depresivo mayor. El aumento de hostilidad apareció particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo, y especialmente en niños menores de 12 años.

Otras reacciones que se observaron: disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia, agitación, labilidad emocional (incluyendo llanto y cambios del estado de ánimo), reacciones adversas relacionadas con sangrado, predominantemente de la piel y membranas mucosas.

Los eventos vistos después de la interrupción/reducción de paroxetina: labilidad emocional (incluyendo llanto, cambios del estado de ánimo, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (ver sección 2.4).

Ver sección 3.1 para más información sobre ensayos clínicos pediátricos

## 2.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

### Signos y síntomas

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

La experiencia en casos de sobredosis con paroxetina indica que, además de los síntomas mencionados en la sección 2.8, se ha notificado fiebre y , contracciones musculares involuntarias. Los pacientes se recuperan generalmente sin secuelas graves incluso cuando han tomado dosis solas de hasta 2.000 mg. De forma ocasional se han notificado casos de reacciones tales como coma o cambios en el ECG, muy raramente con un desenlace fatal, y en general cuando se tomó paroxetina conjuntamente con otros fármacos psicótrópos, con o sin alcohol.

### Tratamiento

No se conoce antídoto específico.

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

## 3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antidepresivos-inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.  
Código ATC: N06A B05

Mecanismo de acción

Paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) y se piensa que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento de Trastorno Obsesivo Compulsivo, ansiedad social/fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés post-traumático y trastorno de angustia, se deben a la inhibición específica de la recaptación de 5-HT por las neuronas cerebrales.

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

Paroxetina presenta baja afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos y estudios en animales indican sólo débiles propiedades anticolinérgicas.

De acuerdo a esta acción selectiva, los estudios *in vitro* indican que a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, paroxetina tiene poca afinidad por los adrenorreceptores , y  $\beta$ - receptores

de dopamina (D2), análogos a 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> e histamina (H<sub>1</sub>). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos *in vitro* se comprueba por los estudios *in vivo* que demuestran la falta de propiedades hipotensoras y depresoras del SNC.

Efectos farmacodinámicos

Paroxetina no produce alteración de la función psicomotora ni potencia el efecto depresor del etanol.

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

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

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

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

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

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

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

### **Análisis del riesgo de suicidio en adultos**

Un análisis específico de paroxetina, en los ensayos clínicos controlados con placebo realizado en adultos con enfermedades psiquiátricas, mostro una frecuencia mayor de comportamiento suicida en adultos jóvenes (de 18 a 24 años) tratados con paroxetina en comparación con placebo (2,19% vs. 0,92%). En los grupos de edades superiores no se observó tal incremento. En los adultos con trastorno depresivo mayor (de todas las edades) se observó un incremento de la frecuencia del comportamiento suicida en pacientes tratados con paroxetina en comparación con los tratados con placebo (0,032 vs. 0,05); todos los eventos fueran intentos de suicidio. Sin embargo, en el caso de paroxetina la mayoría de estos intentos (8 de 11) fueron en adultos jóvenes (ver también sección 2.4).

### **Dosis respuesta**

En estudios a dosis fijas la curva de dosis respuesta es lineal, lo cual indica, en términos de eficacia, que no existe ninguna ventaja si se utiliza una dosis más alta que la recomendada. Sin embargo, existen datos clínicos que sugieren que un aumento gradual de la dosis puede ser beneficioso en algunos pacientes.

Eficacia a largo plazo

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

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

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

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

### **Reacciones adversas en ensayos clínicos pediátricos**

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

En estudios que utilizaron un régimen de disminución gradual de la dosis, los síntomas que se notificaron, durante la fase de disminución gradual de la dosis o tras la interrupción del tratamiento con paroxetina, en al menos el 2 % de los pacientes y con una frecuencia de al menos 2 veces con respecto al placebo, fueron: labilidad emocional (incluyendo llanto, cambios del estado de ánimo, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (ver sección 2.4 ).

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

## **3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

### **Absorción**

Paroxetina se absorbe bien tras su administración oral y sufre metabolismo de primer paso. Debido al metabolismo de primer paso, la cantidad de paroxetina disponible en circulación sistémica es menor que la absorbida en el tracto gastrointestinal. La saturación parcial del efecto de primer paso y la reducción del aclaramiento plasmático suceden una vez que la administración del fármaco se incrementa con dosis únicas más elevadas o con dosis repetidas. Esto conlleva a incrementos no proporcionales a la dosis de las concentraciones plasmáticas de paroxetina y por tanto, a que los parámetros farmacocinéticos no sean estables, dando lugar a una farmacocinética no lineal. Sin embargo, la no-linealidad es generalmente pequeña y se limita a aquellos individuos que alcanzaron bajos niveles plasmáticos con dosis bajas.

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

### **Distribución**

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

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

No se ha encontrado correlación entre las concentraciones plasmáticas de paroxetina y su efecto clínico (reacciones adversas y eficacia).

### **Biotransformación**

Los metabolitos principales de paroxetina son productos de oxidación y metilación, polares y conjugados, que se eliminan rápidamente. No es probable que los metabolitos de paroxetina contribuyan a la acción terapéutica dada la práctica ausencia de actividad farmacológica de los mismos. El metabolismo de paroxetina no compromete su acción selectiva sobre la recaptación neuronal de la 5-HT.

### **Eliminación**

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

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

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

Grupos especiales de población

#### ***Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática***

En los pacientes de edad avanzada y en aquellos individuos con insuficiencia renal grave o en aquellos con insuficiencia hepática, aparecen incrementadas las concentraciones plasmáticas de paroxetina; pero el rango de concentración plasmática coincide con el de los individuos sanos adultos.

## **4. DATOS FARMACEUTICOS**

### **4.1 LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa monohidratado, Celulosa Microcristalina, Lactosa monohidrato 93%, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Talco, Lauril sulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II blanco, Agua purificada.

### **4.2 INCOMPATIBILIDADES**

No procede.

### **4.3 INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN**

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

### **4.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la humedad y la luz.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

#### **4.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Ninguna especial.

#### **5. FABRICANTE**

Sanofi – aventis de Colombia S.A.; Colombia.

#### **6. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO**

Sanofi-aventis del Perú S.A.