
Paxil CR

Versión GDSv48-IPIv27



Hemihidrato de clorhidrato de paroxetina

Composición Cualitativa y Cuantitativa

PAXIL CR Tabletas de 12.5 mg: Tabletas amarillas, redondas, biconvexas con las siglas GSK grabadas en un lado y 12.5 en el otro lado.

PAXIL CR Tabletas de 25 mg: Tabletas rosas, redondas, biconvexas con las siglas GSK grabadas en un lado y 25 en el otro lado.

Cada tableta de **PAXIL CR** (liberación controlada) contiene hemihidrato de clorhidrato de paroxetina, equivalente a 12.5 mg o 25 mg de base libre de paroxetina.

Características Clínicas

Indicaciones

Adultos

Trastorno Depresivo Mayor

La formulación **PAXIL CR** en tabletas se indica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM).

Trastorno de Pánico

Se ha observado que la formulación **PAXIL CR** en tabletas es eficaz en el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

Trastorno Disfórico Premenstrual

La formulación **PAXIL CR** en tabletas se indica en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM).

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social

Se ha observado que la formulación **PAXIL CR** en tabletas es eficaz en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social.

No se ha evaluado la eficacia de la formulación **PAXIL CR** en tabletas en el tratamiento a largo plazo del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social. Por tanto, si la formulación **PAXIL CR** en tabletas va a emplearse en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social durante períodos extensos, el médico debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la formulación **PAXIL CR** en cada uno de los pacientes.

Niños y Adolescentes (Menores de 18 Años de Edad)

Todas las Indicaciones

El uso de la formulación **PAXIL CR** no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (véase *Advertencias y Precauciones*).

La eficacia de la formulación **PAXIL CR** en tabletas no ha sido estudiada en niños o adolescentes menores de 18 años de edad; sin embargo, los estudios clínicos controlados, realizados con la formulación **PAXIL IR** (*liberación inmediata*) en tabletas, en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, no han podido demostrar eficacia, por lo que no respaldan el uso de **PAXIL** en el tratamiento de la depresión en esta población (véase *Advertencias y Precauciones*).

La seguridad y la eficacia de **PAXIL** no han sido estudiadas en niños menores de 7 años de edad.

Dosis y Administración

Presentación Farmacéutica

Tabletas de liberación controlada

Adultos

La formulación **PAXIL CR** en tabletas debe administrarse como una sola dosis diaria, usualmente en la mañana, con o sin alimentos. Se debe informar a los pacientes que las tabletas de **PAXIL CR** no deben masticarse ni partirse, sino deglutirse enteras.

Trastorno Depresivo Mayor

La dosis inicial recomendada consiste en 25 mg/día. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 25 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día, hasta un máximo de 62.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Al igual que con todos los fármacos antidepressivos, se debe revisar y ajustar la dosificación, cuando sea necesario, dentro de las 2 o 3 semanas posteriores a la iniciación de la terapia, y en lo sucesivo, si se considera clínicamente adecuado.

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

Trastorno de Pánico

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 12.5 mg/día, aumentando la dosis semanalmente con incrementos de 12.5mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Es posible que algunos pacientes se vean beneficiados al realizarse aumentos en su dosificación hasta un máximo de 75 mg/día.

Se recomienda administrar una dosis inicial baja, con el fin de minimizar el agravamiento potencial de la sintomatología del pánico, la cual generalmente se reconoce que se presenta de manera temprana en el tratamiento de este trastorno.

Los pacientes que padecen trastorno de pánico deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses, o aún mayor.

Trastorno Disfórico Premenstrual

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg/día. Es posible que algunas pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiadas al realizarse aumentos en su dosificación a 25 mg/día. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Se debe evaluar periódicamente a las pacientes con TDPM para poder determinar la posible necesidad de tratamiento continuo.

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg diarios. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día según se requieran, hasta un máximo de 37.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Información General

Otras poblaciones

Pacientes de Edad Avanzada

En los sujetos de edad avanzada se presentan aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina, pero el intervalo de concentraciones coincide parcialmente con el observado en sujetos más jóvenes.

Se debe iniciar la dosificación a 12.5 mg/día, pudiendo aumentarla hasta alcanzar 50 mg/día.

Niños y Adolescentes (Menores de 18 Años de Edad)

El uso de la formulación **PAXIL CR** no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (véase *Indicaciones, Advertencias y Precauciones*).

Insuficiencia Renal/Hepática

En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Se debe restringir la dosificación al límite inferior del intervalo.

Suspensión de la Terapia con PAXIL

Al igual que con otros medicamentos psicoactivos, por lo general debe evitarse la suspensión abrupta del tratamiento (véase *Advertencias y Precauciones, Efectos Adversos*). El régimen en fase de reducción progresiva, que se empleó en pruebas clínicas recientes, implicó una reducción en la dosis diaria, de 10 mg/día (equivalente a 12.5 mg/día en tabletas CR) a intervalos semanales.

Cuando se alcanzó una dosis diaria de 20 mg/día (equivalente a 25 mg/día en tabletas CR), los pacientes continuaron con esta dosis durante una semana, antes de suspenderse el tratamiento. Si se producen síntomas intolerables después de reducir la dosificación, o al suspender el tratamiento, entonces puede considerarse el restablecimiento de la dosis previamente prescrita. Subsiguientemente, es posible que el médico siga disminuyendo la dosificación, pero a una velocidad más gradual.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la paroxetina y a los excipientes.

La formulación **PAXIL CR** en tabletas no debe emplearse en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (incluida la linezolid, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno), ni dentro de las dos semanas posteriores a la terminación del tratamiento con éstos. De igual manera, no se debe introducir una terapia con inhibidores de la MAO dentro de un plazo de dos semanas posteriores a la suspensión de la terapia con la formulación **PAXIL CR** en tabletas (véase Interacciones).

PAXIL CR no debe usarse en pacientes que reciben medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT y que también son metabolizados por CYP450 2D6, como tioridazina o pimozida (véase Interacciones).

Advertencias y Precauciones

Niños y Adolescentes (Menores de 18 Años de Edad)

El tratamiento con agentes antidepressivos se asocia con un aumento en el riesgo de surgimiento de pensamientos y comportamiento suicidas, en niños y adolescentes que padecen Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. En pruebas clínicas realizadas con **PAXIL** en niños y adolescentes, los efectos adversos que se relacionaron con tendencias suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositiva e ira) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con **PAXIL** que en los tratados con placebo (véase *Efectos Adversos*). Se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, concernientes al crecimiento, maduración y desarrollos cognoscitivo y conductista.

Agravamiento Clínico y Riesgo de Suicidio en Adultos

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen TDM, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el tratamiento con **PAXIL CR**. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 a 64 años de edad y ≥65 años de edad). En los adultos con TDM (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]); todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a 30 años de edad. Estos datos sobre TDM sugieren acerca de la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

Es posible que los pacientes deprimidos experimenten un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepressivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. La experiencia clínica general existente con todas la terapias antidepressivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Es posible que otros trastornos psiquiátricos, para los cuales se prescriba **PAXIL**, estén asociados con un aumento en el riesgo de comportamiento suicida y, además, estos trastornos también podrían ser comorbilidades asociadas con algún TDM. Además, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas durante todo el

tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer una vigilancia para determinar cualquier agravamiento de su enfermedad (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Se debe reconocer el hecho de que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, puede estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia medicamentosa (*véanse más adelante Acatisia y Trastorno Maníaco y Bipolar; Efectos Adversos*).

Se debe considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la administración del medicamento, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de iniciación abrupta, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Acatisia

En raras ocasiones, se ha asociado el uso de **PAXIL**, u otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una situación interna de inquietud y agitación psicomotora, como incapacidad de sentarse o estarse quieto, que usualmente se asocia con molestias subjetivas. Es muy probable que este padecimiento se presente dentro de las primeras semanas de tratamiento.

Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno

En raras ocasiones existe la posibilidad de que se presente un desarrollo de eventos similares al síndrome serotoninérgico, o al síndrome neuroléptico maligno, asociados con el tratamiento con **PAXIL**, en particular cuando se administra en combinación con otros fármacos serotoninérgicos o neurolépticos, o ambos. Como estos síndromes pueden dar lugar a trastornos potencialmente mortales, en caso de que se presenten estos eventos (caracterizados por agrupamientos de síntomas, como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma), debe suspenderse el tratamiento con **PAXIL** e iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. La formulación **PAXIL** no debe emplearse en combinación con precursores de la serotonina (como L-triptófano, oxitriptano), debido al riesgo de ocurrencia del síndrome serotoninérgico (*véanse Contraindicaciones e Interacciones*).

Trastorno Maníaco y Bipolar

Existe la posibilidad de que un episodio depresivo grave sea la presentación inicial de un trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se encuentre establecido en las pruebas controladas) que al tratar un episodio de este tipo con un agente antidepressivo solo, es posible que aumente la probabilidad de precipitación de algún episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepressivo, deben realizarse pruebas adecuadas de detección en los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidios, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que no se ha aprobado el uso de paroxetina en el tratamiento de la depresión bipolar. Al igual que con todos los agentes antidepressivos, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de manías.

Tamoxifeno

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva de/mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con PAXIL CR, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6 (véase Interacciones). Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con la duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepressivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

Fractura de Huesos

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepressivos, incluyendo ISRS, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con **PAXIL**, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa

El tratamiento con **PAXIL CR** debe iniciarse cuidadosamente, cuando menos dos semanas después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO; la dosis de **PAXIL CR** debe aumentarse gradualmente hasta lograr una respuesta óptima (*véanse Contraindicaciones, Interacciones*).

Insuficiencia Renal/Hepática

Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa o en los que padecen insuficiencia hepática. (*véase Dosis y Administración*).

Epilepsia

Como ocurre con otros agentes antidepressivos, la formulación **PAXIL CR** debe emplearse con precaución en los pacientes con epilepsia.

Convulsiones

La incidencia general de casos de convulsiones es inferior al 0.1% en los pacientes tratados con paroxetina. Se debe suspender la administración del fármaco en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Terapia Electroconvulsiva (TEC)

Existe poca experiencia clínica concerniente a la administración concurrente de paroxetina y TEC.

Glaucoma

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

Hiponatremia

En raras ocasiones se han comunicado casos de hiponatremia, predominantemente en las personas de edad avanzada. Por lo general, la hiponatremia revierte al suspenderse la administración de paroxetina.

Hemorragia

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

Trastornos Cardiacos

Se deben tomar las precauciones usuales en los pacientes que padecen trastornos cardiacos.

Prolongación del intervalo QT

Se han informado casos de prolongación del intervalo QT, aunque no se ha establecido la causalidad con PAXIL CR.

PAXIL CR debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que potencialmente pueden prolongar el intervalo QT, o aquellos con enfermedades cardíacas preexistentes relevantes.

Para más información véase Contraindicaciones e Interacciones.

Síntomas que se Observan al Suspender el Tratamiento con PAXIL en Adultos

En pruebas clínicas realizadas en adultos, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en un 30% de los pacientes tratados con **PAXIL**, en comparación con un 20% de los tratados con placebo. La ocurrencia de los síntomas posteriores a la suspensión no es la misma que cuando el fármaco se vuelve adictivo o produce dependencia, como en el caso de las sustancias que producen toxicomanía.

Se han comunicado casos de mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea. Generalmente estos síntomas son de grado leve a moderado, aunque en algunos pacientes pueden ser de grado severo. Usualmente, se producen dentro de los primeros días posteriores a la suspensión del tratamiento, pero se han producido comunicaciones muy raras de estos síntomas en pacientes que han pasado por alto una dosis, de manera inadvertida. Por lo general, estos síntomas se resuelven espontáneamente dentro de un plazo de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser más prolongados (~~dos~~ a tres meses o más). Por tanto, es aconsejable reducir gradualmente la dosificación de **PAXIL** cuando se suspenda el tratamiento por un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente (*véanse "Suspensión de la Terapia con PAXIL", Dosis y Administración*).

Disfunción sexual

Los ISRS pueden causar síntomas de disfunción sexual (véase Efectos Adversos). Ha habido informes de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han continuado a pesar de suspender los ISRS.

Síntomas que se Observan al Suspender el Tratamiento con PAXIL en Niños y Adolescentes

En pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en el 32% de los pacientes tratados con **PAXIL**, en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con **PAXIL**, que tuvieron una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y que ocurrieron a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal. (*véase Efectos Adversos*).

PAXIL CR, sólo en Tabletas de 12.5 mg

El recubrimiento de la tableta de liberación controlada de 12.5 mg de paroxetina (Opadry amarillo: YS-1-2007) contiene el agente colorante amarillo crepúsculo (FD&C amarillo núm. 6 laca de aluminio), un colorante azoico que puede ocasionar reacciones alérgicas.

Interacciones

Fármacos Serotoninérgicos

Como ocurre con otros ISRS, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5-HT (síndrome serotoninérgico; véanse Advertencias y Precauciones). Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan - Hypericum perforatum) en combinación con **PAXIL CR**.

El uso concomitante de **PAXIL CR** e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolid, un antibiótico que es un inhibidor reversible no-selectivo de la MAO y cloruro de metilitinio (azul de metileno)) está contraindicado (véase Contraindicaciones).

Pimozida

En un estudio realizado con una dosis baja y simple de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y **PAXIL CR** en tabletas, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT (*véase Contraindicaciones*).

Enzimas Metabolizadoras de fármacos

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Cuando la paroxetina se administra concurrentemente con algún inhibidor conocido de las enzimas metabolizadoras de fármacos, debe considerarse la administración de dosis que se encuentren en el límite inferior del intervalo.

No se considera necesario realizar algún ajuste inicial en la dosificación al administrar el fármaco de manera concurrente con inductores conocidos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p.e., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

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

Prociclidina

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

Anticonvulsivos

carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio. La administración concomitante no parece mostrar efecto alguno en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en los pacientes epilépticos.

Bloqueadores Neuromusculares

Los ISRS pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa resultando en una prolongación del efecto bloqueador neuromuscular de mivacuronio y suxametonio.

Potencia inhibidora de la CYP2D6 de la paroxetina

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRS, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático. La inhibición de la CYP2D6 puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados concurrentemente, que se metabolizan por esta enzima. Entre estos se incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (p.ej. amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos derivados de la fenotiazina (p.ej., perfenazina y tioridazina, *véase Contraindicaciones*), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (p.ej., propafenona y flecainida) y metoprolol.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno (véase Advertencias y Precauciones).

CYP3A4

Un estudio de interacciones *in vivo*, que incluyó la coadministración de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, bajo condiciones de estado estacionario, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacciones *in vivo*, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética del alprazolam, ni viceversa. No sería de esperarse que la administración concurrente de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que sean sustratos de la CYP3A4, ocasionara algún riesgo.

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas, o sólo se afectan marginalmente (es decir, a un nivel que no justifica cambio alguno en el régimen de dosificación) por:

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

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Algunos estudios clínicos muestran que los ISRS (incluyendo **PAXIL**) afectan la calidad del esperma. Este efecto parece ser reversible después de la discontinuación del tratamiento. Cambios en la calidad del esperma afectan la fertilidad en algunos hombres.

Embarazo

Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos.

Estudios epidemiológicos sobre el desenlace clínico de embarazos en los que se ha dado seguimiento a la exposición materna a antidepresivos en el primer trimestre del embarazo, han reportado un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas particularmente cardiovasculares (por ejemplo, defectos septales ventriculares y auriculares), asociados con el uso de paroxetina. Los datos sugieren que el riesgo de tener un lactante con algún defecto cardiovascular después de la exposición materna a la paroxetina es aproximadamente 1/50, en comparación con una tasa esperada para esos defectos de aproximadamente 1/100 lactantes en la población general.

El médico tratante necesitará valorar la opción de tratamiento alternativo en mujeres que están embarazadas o están planeando quedar embarazadas, y deberán prescribir **PAXIL CR** solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial. Si se toma la decisión de suspender el tratamiento con **PAXIL CR** en una mujer embarazada, el médico tratante deberá consultar la sección de *Dosis y Administración – Descontinuación de PAXIL y Advertencias y Precauciones – Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con PAXIL en adultos*.

Se han producido comunicaciones de nacimientos prematuros en mujeres embarazadas expuestas a la paroxetina u otros ISRS, aunque no se ha establecido alguna relación causal con la terapia medicamentosa.

Los datos observacionales han proporcionado evidencia de un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia postparto después de la exposición a los ISRS un mes antes del nacimiento.

Se debe instituir una vigilancia de los recién nacidos, si el uso materno de **PAXIL** continúa hasta las últimas etapas del embarazo, ya que se han producido comunicaciones de complicaciones en recién nacidos expuestos a **PAXIL**, u otros ISRS, tardíamente en el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, no se ha confirmado la existencia de alguna asociación causal con la terapia medicamentosa. Los hallazgos clínicos comunicados han incluido: disnea, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad en la alimentación, vómito, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llanto constante y somnolencia. En algunos casos, los síntomas comunicados se describieron como síntomas de abstinencia neonatal. En la mayor parte de los casos, se comunicó que las complicaciones surgieron inmediatamente después del parto, o poco después de éste(<24 horas).

Estudios epidemiológicos han mostrado que el uso de ISRS (incluyendo paroxetina), en el embarazo, particularmente en el embarazo tardío, estuvo asociado con un aumento en el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). El incremento en el riesgo entre infantes nacidos de mujeres que utilizaron ISRS en el embarazo tardío, se comunicó de cuatro a cinco veces más alto que el observado en la población general (tasa de uno a dos por cada 1000 embarazos).

Lactancia

En la leche materna se excretan cantidades reducidas de paroxetina. En estudios publicados, las concentraciones séricas en lactantes amamantados fueron indetectables (<2 nanogramos/mL) o muy bajas (<4 nanogramos/mL). En estos lactantes no se observaron signos de efectos medicamentosos. Sin embargo, la formulación **PAXIL** no debe emplearse durante la lactancia, a menos que los beneficios esperados para la madre justifiquen los riesgos potenciales para el lactante.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria

La experiencia clínica existente ha demostrado que la terapia con **PAXIL** no se asocia con deterioro alguno de las funciones cognitivas o psicomotoras. Sin embargo, al igual que con todos los fármacos psicoactivos, se debe advertir a los pacientes sobre su capacidad para conducir automóviles y operar maquinaria.

Aunque la paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol, no es aconsejable el uso concomitante de **PAXIL CR** y alcohol.

Efectos Adversos

Algunos de los efectos adversos que se listan a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia de ocurrencia al continuar con el tratamiento, por lo que generalmente no conducen a la suspensión de la terapia.

A continuación, se listan los efectos adversos medicamentosos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común (≥1/10), común (≥1/100, <1/10), no común (≥1/1000, <1/100), raro (≥1/10000, <1/1000), muy raro (<1/10000), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, los efectos comunes y no comunes se determinaron a partir de datos globales de seguridad, reunidos de

una población de pruebas clínicas de más de 8000 pacientes tratados con paroxetina, y se citan como una incidencia de ocurrencia superior a la del grupo tratado con placebo. Los efectos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos posteriores a la comercialización y, además, se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático

No comunes: hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas.
Muy raros: trombocitopenia.

Trastornos del Sistema Inmunitario

Muy raros reacciones alérgicas graves (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

Trastornos Endocrinos

Muy raros síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos Metabólicos y Nutricionales

Comunes aumentos en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito.
Raros hiponatremia.

Los casos comunicados de hiponatremia han tenido lugar predominantemente en pacientes de edad avanzada y en ocasiones se debe al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos Psiquiátricos

Comunes somnolencia, insomnio, agitación, sueño de contenido alterado (incluyendo pesadillas).
No comunes confusión, alucinaciones.
Raros reacciones maníacas.

Existe la posibilidad de que estos síntomas se deban a la enfermedad subyacente.

Trastornos del Sistema Nervioso

Comunes mareos, temblores, cefalea.
No comunes trastornos extrapiramidales.
Raros convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS).
Muy raros síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonia, taquicardia con escalofríos y temblores).

Se han recibido comunicaciones de trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía bucofacial, en pacientes que en ocasiones presentan trastornos psicomotores subyacentes, o que se encontraban bajo terapia neuroléptica.

Trastornos Oculares

Comunes visión borrosa.
No comunes midriasis (véanse Advertencias y Precauciones).
Muy raros glaucoma agudo

Trastornos Cardiacos

No comunes taquicardia sinusal.

Trastornos Vasculares

No comunes hipotensión ortostática.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

Comunes bostezos.

Trastornos Gastrointestinales

Muy comunes náuseas.
Comunes estreñimiento, diarrea, vómito, resequedad de la boca.
Muy raros hemorragia gastrointestinal.

Trastornos Hepatobiliares

Raros elevación en las concentraciones de enzimas hepáticas.
Muy raros eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia y/o insuficiencia hepática).

Se han producido comunicaciones de elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización de eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos). Se debe considerar la necesidad de suspender la administración de paroxetina si se presenta alguna elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Comunes sudoración.
No comunes exantema.
Muy raros reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos Renales y Urinarios

No comunes retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos Mamarios y del Aparato Reprodutor

Muy comunes disfunción sexual.
Raros hiperprolactinemia / galactorrea., trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea).

Trastornos Generales y en el Sitio de Administración

Comunes astenia, aumento del peso corporal.
Muy raros edema periférico.

Síntomas que se Observan al Suspender el Tratamiento con Paroxetina

Comunes: mareos, trastornos sensitivos, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.
No comunes: agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, diarrea.

Como ocurre con muchos medicamentos psicoactivos, la suspensión de la terapia con **PAXIL** (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblores, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes estos eventos

son de grado leve a moderado y de resolución espontánea. Aparentemente, ningún grupo particular de pacientes se encuentra en mayor riesgo de presentar estos síntomas; por tanto, es aconsejable que cuando ya no se requiera el tratamiento con paroxetina, se realice una suspensión gradual de la dosis, disminuyéndola progresivamente (*véanse Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones*).

Efectos Adversos de las Pruebas Clínicas Pediátricas

En las pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo: inestabilidad emocional (incluyendo autoagresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en las pruebas clínicas realizadas en adolescentes con trastorno depresivo mayor. Los casos de hostilidad se presentaron particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo y, en especial, en menores de 12 años de edad.

En aquellos estudios en los que se empleó un régimen de reducción progresiva de la dosis (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, a una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), los síntomas que se comunicaron durante la fase de reducción progresiva de la dosis, o al suspender el tratamiento con **PAXIL**, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (*véase Advertencias y Precauciones*).

Sobredosis

Síntomas y Signos

En la información que se dispone en cuanto a la sobredosificación con **PAXIL**, es evidente la existencia de un amplio margen de seguridad.

La experiencia que se tiene con **PAXIL** en cuanto a sobredosificación ha indicado que, además de los síntomas mencionados como Efectos Adversos, han surgido comunicaciones de fiebre, cambios en la tensión arterial, contracciones musculares involuntarias, ansiedad y taquicardia.

Por lo general, los pacientes se han recuperado sin experimentar secuelas graves, aún en los casos en que las dosis de hasta 2000 mg se tomaron solas. Ocasionalmente se han comunicado eventos, como coma o cambios en el ECG y, en muy raras ocasiones, algún desenlace fatal, pero por lo general cuando se tomó **PAXIL** en forma concomitante con otros fármacos psicotrópicos, con o sin alcohol.

Tratamiento

No se conoce antídoto específico alguno.

El tratamiento debe consistir en aquellas medidas generales que se emplean para tratar una sobredosificación con cualquier agente antidepressivo. Se indica poner en práctica cuidados de soporte, con una vigilancia frecuente de los signos vitales y una observación cuidadosa. El tratamiento de los pacientes debe ser como se indique clínicamente, o como lo recomiende el centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia

Código ATC

Código Anatómico Terapéutico Químico (ATC): N06A B05.

Grupo farmacoterapéutico: Antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Mecanismo de Acción

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

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

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

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

Efectos Farmacodinámicos

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

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

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

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

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

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

Farmacocinética

Absorción

La paroxetina se absorbe óptimamente, después de administrarse vía oral, y sufre un metabolismo de primer paso. Las tabletas de **PAXIL CR** controlan la velocidad de disolución de la paroxetina durante un período de cuatro a cinco horas. Además de controlar la velocidad de liberación del fármaco in vivo, una capa entérica demora la iniciación de la liberación del fármaco hasta que las tabletas de **PAXIL CR** han salido del estómago. En comparación con las formulaciones de paroxetina de liberación inmediata, las tabletas de liberación controlada poseen una velocidad de absorción reducida.

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

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

Distribución

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

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

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

Metabolismo

Los principales metabolitos de paroxetina son productos polares y conjugados de oxidación y metilación, los cuales son eliminados rápidamente. En vista de su relativa falta de actividad farmacológica, no parecen contribuir a los efectos terapéuticos de paroxetina.

El metabolismo no compromete la acción selectiva en la recaptación selectiva de 5-HT neuronal de la paroxetina.

Eliminación

La excreción urinaria de paroxetina inalterada es generalmente inferior al 2% de la dosis, mientras que la de los metabolitos es de aproximadamente el 64% de la dosis. Cerca de un 36% de la dosis se excreta en las heces, probablemente a través de la bilis, de la cual la paroxetina inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por tanto, la paroxetina se elimina casi totalmente por la ruta metabólica.

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

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

Poblaciones Especiales de Pacientes

Personas de Edad Avanzada e Insuficiencias Renal/Hepática

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

Información Preclínica

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

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

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

Información Farmacéutica

Lista de Excipientes

Núcleos de la Tableta

Hipromelosa; Povidona; Monohidrato de Lactosa; Estearato de Magnesio; Dióxido de Silicio Coloidal; Gliceril Dibehenato y los siguientes colorantes: Óxido de Hierro Amarillo (tabletas de 12.5 mg) and Óxido de Hierro Rojo (tabletas de 25 mg).

Recubrimiento de la Tableta

Dispersión del Copolímero de Ácido Metacrílico y Acrilato de Etilo; Talco; Citrato de Trietilo, Amarillo Opadry, YS-1-2007 (tabletas de 12.5 mg, incluye el agente colorante amarillo crepúsculo (FD&C amarillo No. 6 amarillo laca)), Rosa Opadry, Y-1-1262 (tabletas de 25 mg). Para obtener información importante sobre algunos de estos excipientes, véase Advertencias y Precauciones.

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento se detallan en el envase.

Envase

Empaques alveolados de aluminio o frascos de polietileno de alta densidad (HDPE por sus siglas en inglés) con cierre a prueba de niños.

Incompatibilidades

No existen incompatibilidades conocidas con las tabletas de **PAXIL CR**.

Uso y Manejo

No hay instrucciones especiales.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

Versión GDSv48-IPiv27 Fecha de emisión 24nov2023