
PaxilTM

A stylized, abstract graphic consisting of several overlapping, brush-stroke-like shapes in shades of gray, positioned behind the word 'Paxil'.

Versión Portada

PaxilTM

Hemihidrato de clorhidrato de paroxetina

1.- Nombre del Medicamento

PAXIL 20 mg tabletas recubiertas

2.- Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada tableta recubierta de PAXIL 20 mg contiene hemihidrato de clorhidrato de paroxetina equivalente a 20 mg de paroxetina base.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.a.

3.- Forma Farmacéutica

Tabletas de 20 mg: Tabletas blancas, con recubrimiento pelicular, de forma ovaladas, biconvexas con una línea de ruptura en un lado.

4.- Datos Clínicos

4.a.- Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de

- - Episodio Depresivo Mayor
- - Trastorno Obsesivo Compulsivo
- - Trastorno de Angustia con y sin agorafobia
- - Trastorno de Ansiedad social/Fobia social
- - Trastorno de Ansiedad Generalizada
- - Trastorno por Estrés Postraumático

4.b.- Posología y Administración

4.b.1.- Posología

Episodio Depresivo Mayor

La dosis recomendada es de 20 mg al 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 antidepressivos, 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

La dosis recomendada es de 40 mg/día. El tratamiento debe iniciarse con 20 mg/día, y la dosis puede aumentarse 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 5.a Propiedades farmacodinámicas).

Trastornos 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 5.a Propiedades farmacodinámicas).

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Los pacientes que no respondan a una dosis de 20 mg podrían beneficiarse con el aumento gradual de la dosis, en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente (ver sección 5.a Propiedades farmacodinámicas).

Trastorno de Ansiedad Generalizada:

La dosis recomendada es de 20 mg al 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 5.a Propiedades farmacodinámicas).

Trastorno por Estrés Post-Traumático

La dosis recomendada es de 20 mg al 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 5.a Propiedades farmacodinámicas).

Información General

Síntomas de Retirada Observados Tras la Interrupción de Paroxetina

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento (ver secciones 4.d Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.h Reacciones adversas). 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 pacientes de edad avanzada 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 para el adulto. El aumento de dosis podría ser de utilidad en algunos pacientes, pero la dosis máxima no debe exceder los 40 mg diarios.

Niños y adolescentes (de 7 a 17 años de edad)

El uso de **PAXIL** no se indica para el tratamiento de niños o 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 ha sido demostrada adecuadamente, (ver sección 4.d Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.h Reacciones adversas).

Niños menores de 7 años

No se ha estudiado el uso paroxetina en niños menores de 7 años. No debe utilizarse paroxetina hasta que se haya establecido su seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal/hepático

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

Forma de Administración

Se recomienda administrar paroxetina una vez al día por la mañana a primera hora, con algo de alimento. El comprimido se debe tragar y no masticar.

4.c.- Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la paroxetina o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.a.

PAXIL está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). En circunstancias excepcionales, linezolid (un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la monoaminoxidasa) puede administrarse en combinación con paroxetina siempre que existan medios que permitan realizar una estrecha observación de los síntomas del síndrome serotoninérgico y control de la presión arterial (ver sección 4.e).

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; agente de visualización preoperatoria el cual es un IMAO reversible no selectivo).

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

PAXIL no debe usarse en combinación con tioridazina porque, igual que con otros fármacos que inhiben la enzima hepática CYP450 2D6, la paroxetina puede elevar las concentraciones plasmáticas de la tioridazina (ver sección 4.e. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). La administración de tioridazina sola puede producir prolongación del intervalo QTc con arritmia ventricular grave asociada, tal como taquiarritmia helicoidal (*torsades de pointes*) y muerte súbita.

PAXIL no debe emplearse en combinación con pimozida (ver sección 4.e. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.)

4.d.- Advertencias y Precauciones especiales de empleo

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 aumentará gradualmente hasta alcanzar la respuesta óptima (ver secciones 4.c y 4.e).

Población pediátrica

PAXIL no deberá utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas), y la hostilidad (predominantemente agresión, conducta de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes, tratados con antidepresivos en comparación con los 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 hay datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes acerca del crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/Pensamientos de Suicidio o Empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que la depresión 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 produzca la mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

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

Se sabe que los pacientes con antecedentes de conducta o pensamientos suicidas, o aquellos que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio y deben ser objeto de una mayor vigilancia durante el tratamiento. En un meta-análisis de los ensayos clínicos controlados con placebo, con antidepresivos en pacientes adultos con alteraciones psiquiátricas, se observó un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos, en comparación con placebo, en pacientes menores de 25 años de edad (ver también sección 5.a).

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes, en particular, de aquellos con un riesgo elevado, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios en la dosificación. Se debe de alertar, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, de la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios no habituales en el comportamiento, así como, se debe buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas.

Acatisia/inquietud psicomotora

El uso de **PAXIL** ha estado asociado con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una sensación interna de inquietud y agitación psicomotora, tal como la incapacidad para permanecer sentado o de pie y normalmente asociada a sensación de malestar subjetivo. Estos síntomas tienen una mayor probabilidad de presentarse 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, en asociación con el tratamiento con **PAXIL** puede presentarse desarrollo de un síndrome serotoninérgico o eventos del tipo del síndrome neuroléptico maligno, particularmente cuando este tratamiento se administre en combinación con otros fármacos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden resultar en afecciones que ponen en riesgo la vida, el tratamiento con **PAXIL** debe discontinuarse si se presentan esos eventos y debe iniciarse tratamiento sintomático de soporte. Estos acontecimientos están caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad del sistema autónomo con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, alteraciones del estado mental tales como confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y estado de coma. **PAXIL** no debe usarse en combinación con precursores de la serotonina (tales como L-triptófano, oxitriptano) debido al riesgo del síndrome serotoninérgico (ver sección 4.c Contraindicaciones y 4.e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Manía

Igual que con todos los antidepresivos, la paroxetina debería usarse con precaución en los pacientes con una historia de manía. En pacientes que entren en una fase maniaca, el tratamiento con paroxetina debe de interrumpirse.

Insuficiencia Renal/Hepático

Se recomienda proceder con precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o en aquellos con insuficiencia hepática (ver sección 4.b Posología y forma de administración).

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. Además, ha habido estudios que sugieren que puede producirse aumento de los niveles de glucosa en sangre cuando paroxetina se administra conjuntamente con pravastatina (ver sección 4.e).

Epilepsia

Igual que con otros antidepresivos, **PAXIL** debe usarse con precaución en los pacientes con epilepsia.

Convulsiones

En general, la frecuencia de convulsiones en los pacientes tratados con **PAXIL** es menor a 0.1%. **PAXIL** debe ser descontinuado en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Terapia Electroconvulsiva (TEC)

Existe muy poca experiencia clínica sobre la administración concomitante de paroxetina con TEC.

Glaucoma

Igual que con otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina, *paroxetina* puede causar midriasis y debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con antecedentes de glaucoma.

Afecciones Cardíacas

En los pacientes con afecciones cardíacas se deben observar las precauciones habituales.

Hiponatremia

En raras ocasiones se ha reportado hiponatremia, predominantemente en pacientes de edad avanzada. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con riesgo de hiponatremia (Ej.: medicación concomitante y cirrosis). La hiponatremia generalmente revierte con la discontinuación de la paroxetina.

Hemorragia

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 y ginecológicas. En pacientes de edad avanzada, puede haber un mayor riesgo de eventos de sangrado no relacionados con la menstruación.

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 (ver sección 4.h).

Interacción con Tamoxifeno

Paroxetina es un potente inhibidor del CYP2D6 que puede provocar una reducción de las concentraciones 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 4.e).

Síntomas Observados al Descontinuar el Tratamiento con PAXIL en Adultos

Los síntomas de retirada del tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es brusca (ver sección 4.h Reacciones adversas). En los estudios clínicos los eventos adversos observados al descontinuar el tratamiento se presentaron en 30% de los pacientes tratados con **PAXIL** en comparación con 20% de los 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 reportado mareos, trastornos sensoriales (tales como parestesia, sensaciones de sacudida eléctrica y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblor, confusión, sudoración, cefalea y diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Generalmente se presentan en los primeros días después de discontinuar el tratamiento, pero en muy raras ocasiones ha habido reportes de esos síntomas en pacientes que han omitido inadvertidamente una dosis. Ordinariamente, estos síntomas son autolimitados y en condiciones normales remiten antes de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser prolongados (de dos a tres meses o más). Por lo tanto, se recomienda que al descontinuar el tratamiento la dosis de **PAXIL** sea reducida gradualmente 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 4.b Posología y forma de administración*).

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.h). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS.

4.e.- Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Fármacos Serotoninérgicos

Igual que con otros ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), la coadministración con fármacos serotoninérgicos puede producir varios efectos asociados con la 5-HT (síndrome serotoninérgico: ver sección 4.d Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se recomienda precaución y estrecha supervisión del paciente cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, cloruro de metiltionina (azul de metileno) ISRS, litio, petidina y preparaciones de la Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) en combinación con **PAXIL**. Se recomienda tener precaución con el uso de fentanilo en anestesia general o en el tratamiento del dolor crónico. El uso concomitante de **PAXIL** e inhibidores de la Monoaminoxidasa está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.c 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 60 mg. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y **PAXIL**, debido al estrecho margen terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT (ver sección 4.c Contraindicaciones).

Enzimas Metabolizantes de Fármacos

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden ser afectados por la inducción o inhibición de enzimas metabolizantes de fármacos.

Cuando deba coadministrarse **PAXIL** con un inhibidor conocido de las enzimas metabolizantes de fármacos, se debería considerar la administración de la dosis más baja dentro del rango terapéutico.

No se considera necesario el ajuste de la dosis inicial de **PAXIL** cuando el fármaco deba coadministrarse con inductores de las enzimas metabolizantes de fármacos (por ejemplo, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína) o con *fosamprenavir/ritonavir*. Cualquier ajuste de la dosis de paroxetina (tras el inicio o tras la interrupción de un fármaco inductor del metabolismo enzimático) debe ser guiado por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Bloqueadores Neuromusculares

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa lo que puede producir una prolongación de la actividad bloqueante neuromuscular de mivacuronio y suxametonio.

Fosamprenavir/Ritonavir

La administración simultánea de dosis de 700/100 mg dos veces al día de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina 20 mg al día en voluntarios sanos durante 10 días, produjo una disminución significativa de los niveles plasmáticos de paroxetina de aproximadamente un 55%. Los niveles plasmáticos de fosamprenavir/ritonavir durante la administración conjunta de paroxetina, fueron similares a los valores de referencia observados en otros estudios, lo cual indica que paroxetina no produjo un efecto significativo en el metabolismo de fosamprenavir/ritonavir. No existen datos disponibles sobre el efecto a largo plazo de la administración concomitante de paroxetina y fosamprenavir/ritonavir durante periodos superiores a 10 días.

Prociclidina

La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de la prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, la dosis de prociclidina debe ser reducida.

Antiepilépticos

La administración concomitante de paroxetina con Carbamacepina, fenitoína, valproato sódico no parece exhibir ningún efecto sobre el perfil farmacocinético/farmacodinámico en pacientes epilépticos.

Inhibición de la Isoenzima CYP2D6

Igual que con otros antidepresivos, incluyendo otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo hepático P450. La inhibición de la enzima CYP2D6 puede conducir a una elevación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos coadministrados que sean metabolizados por esta enzima. Entre éstos figuran algunos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, clomipramina, nortriptilina y desipramina), neurolepticos fenotiazínicos (por ejemplo, perfenazina y tioridazina, ver sección 4.c Contraindicaciones), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos de Tipo 1c (por ejemplo, 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 farmacodinámica 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 4.d).

Alcohol

Como con otros fármacos psicotrópicos, 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 4.d Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 4.d Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se aconseja precaución en pacientes que toman inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), concomitantemente con anticoagulantes orales, 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 una interacción entre paroxetina y pravastatina en estudios que sugiere que la co-administración de paroxetina y pravastatina puede ocasionar un aumento de los niveles de glucosa en sangre. Los pacientes con diabetes mellitus que reciben paroxetina y pravastatina, pueden necesitar un ajuste de dosis de los medicamentos hipoglucemiantes orales y/o la insulina (ver sección 4.d).

4.f.- Fertilidad, Embarazo y Lactancia

4.f.1 Embarazo

Estudios epidemiológicos han reportado un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (por ejemplo, defectos de los tabiques interventriculares e interauriculares), asociados con el uso de paroxetina en el primer trimestre del embarazo. El mecanismo es desconocido. Los datos sugieren que el riesgo de tener un recién nacido con alguna malformación cardiovascular después de la exposición materna a la paroxetina es menos de 2%, en comparación con el 1% aproximado esperado en la población general.

Paroxetina solo debe ser utilizada durante el embarazo cuando esté estrictamente indicado. El médico tratante necesitará valorar la opción de tratamiento alternativo en mujeres que están embarazadas o están planeando quedar embarazadas. Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento durante el embarazo. (ver "Síntomas de retirada observados tras la interrupción de paroxetina", sección 4.b Posología y forma de administración).

Los recién nacidos deben ser observados si el uso materno de PAXIL continúa 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, problemas relacionados con la alimentación, vómito, hipoglucemia, hipertonia, hipotonía, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llantos constantes, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas se pueden deber a efectos serotoninérgicos o a síntomas de retirada. En una mayoría de los casos, se reportó que las complicaciones surgieron ya inmediatamente o poco tiempo (< 24 horas) después del parto.

Estudios epidemiológicos han mostrado que el uso de ISRS (incluyendo paroxetina), en el embarazo, particularmente al final del embarazo tardío, estuvo asociado con un aumento en el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPP). El riesgo observado fue aproximadamente de cinco casos por cada 1000 embarazos, el observado en la población general de HPP ocurre entre uno y dos casos por cada 1000 embarazos.

Estudios en animales muestran toxicidad reproductiva pero no indican directamente efectos perjudiciales con respecto al embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto y desarrollo postnatal (ver sección 5.c).

4.f.2 Lactancia

Pequeñas cantidades de paroxetina son excretadas en la leche materna. En los estudios publicados, las concentraciones séricas en los lactantes amamantados al pecho fueron no detectables (< 2 nanogramo/mL) o muy bajas (< 4 nanogramo/mL). No se observaron signos de efectos del fármaco en los niños. Podría considerarse mantener la lactancia materna, ya que no se espera ningún efecto en el niño.

4.f.3 Fertilidad:

Estudios en animales han mostrado que paroxetina pueden afectar la calidad del esperma (ver sección 5.c). Los datos *in vitro* con células humanas sugieren algún efecto sobre la calidad del esperma, sin embargo, los informes sobre casos de personas que toman algunos ISRS (incluyendo paroxetina) han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma parece ser reversible. Hasta ahora, no se ha observado impacto sobre la fertilidad en humanos.

4.g. Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Manejar Maquinaria

La experiencia clínica ha demostrado que el tratamiento con PAXIL no está asociado con deterioro de la función cognoscitiva o psicomotora. Sin embargo, igual que con todos los fármacos psicoactivos, los pacientes deben ser advertidos acerca de su capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

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

4.h. Reacciones Adversas

Algunas de las reacciones adversas listadas a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia con la continuación del tratamiento y generalmente no requieren discontinuación del mismo. Las reacciones adversas al fármaco se han clasificado por órganos, sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, < 1/10), poco comunes ($\geq 1/1000$, < 1/100), raras ($\geq 1/10000$, < 1/1000), muy raras (< 1/10000), incluyendo notificaciones aisladas.

Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático

Poco comunes: hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas, (incluyendo equimosis y sangrado ginecológico)
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 la hormona antidiurética (SIHAD).

Trastornos Metabólicos y Nutricionales

Comunes: aumentos en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito.
Poco Comunes: se ha notificado control glucémico alterado en pacientes diabéticos (ver sección 4.d).
Raras: hiponatremia.

La hiponatremia se ha reportado predominantemente en pacientes de edad avanzada y algunas veces se debe al síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIHAD).

Trastornos Psiquiátricos

Comunes: somnolencia, insomnio, agitación, sueños anormales (incluyendo pesadillas).
Poco comunes: confusión, alucinaciones.
Raras: reacciones maníacas, ansiedad, despersonalización, ataques de pánico, acatisia (ver sección 4.d).
Frecuencia desconocida: ideación suicida, comportamiento suicida y agresividad, bruxismo.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con paroxetina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.d).

Se han notificado casos de agresividad en la experiencia post-comercialización.

Estos síntomas podrían deberse a la enfermedad subyacente.

Trastornos del Sistema Nervioso

Comunes: mareo, temblor, cefalea, disminución de concentración.
Poco comunes: trastornos extrapiramidales.
Raras: convulsiones, síndrome de piernas inquietas (SPI).
Muy raras: síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, escalofríos, taquicardia y temblor).

Algunas veces se han recibido reportes de trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía bucofacial, en pacientes con trastornos subyacentes del movimiento o en aquellos tratados con neurolepticos.

Trastornos Oculares

Comunes: visión borrosa.
Poco comunes: midriasis (ver sección 4.d).
Muy raras: glaucoma agudo.

Trastornos del Oído y del Laberinto

Frecuencia no conocida: acúfenos/tinnitus.

Trastornos Cardiacos

Poco comunes: taquicardia sinusal.
Raras: bradicardia

Trastornos Vasculares

Poco Comunes: aumento o disminuciones transitorias en la presión arterial, hipotensión postural. Aumento o disminución transitoria en la presión arterial, generalmente notificado en pacientes tratados con paroxetina y con hipertensión preexistente o ansiedad.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

Comunes: bostezos.

Trastornos Gastrointestinales

Muy comunes: náuseas.
Comunes: estreñimiento, diarrea, vómito, sequedad de boca.
Muy raras: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos Hepatobiliares

Raras: aumento de las enzimas hepáticas.
Muy raras: efectos hepáticos (tales como hepatitis, algunas veces asociada con ictericia y/o fallo hepático).

Se han notificado casos de elevación de las enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido reportes postcomercialización de otros efectos hepáticos (como hepatitis, algunas veces asociada con ictericia y/o fallo hepático). Se debe de valorar la interrupción del tratamiento con paroxetina si las pruebas de función hepática muestra elevaciones prolongadas.

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

Comunes: sudoración.
Poco comunes: erupciones cutáneas, prurito
Muy raras: reacciones adversas cutáneas graves (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos Renales y Urinarios

Poco comunes: retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos del Aparato Reproductor y las Mamas

Muy comunes: disfunción sexual.
Raros: hiperprolactinemia/galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea retraso en la menstruación y menstruación irregular).
Muy raras: priapismo.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo

Raras: artralgia, mialgia.

Estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes de 50 años y mayores, evidencian un incremento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes que reciben tratamiento con ISRSs y antidepresivos tricíclicos. No se conoce el mecanismo que produce este riesgo.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración

Comunes: astenia, aumento del peso.
Muy raras: edema periférico.

Síntomas Observados al Descontinuar el Tratamiento con Paroxetina

Comunes: mareos, alteraciones sensitivas, alteraciones del sueño, ansiedad, cefalea
Poco comunes: agitación, náuseas, temblor, confusión, sudoración, inestabilidad emocional, alteraciones visuales, palpitaciones, diarrea, irritabilidad.

La discontinuación del tratamiento con paroxetina (especialmente cuando se hace en forma brusca) frecuentemente puede conducir a la aparición de síntomas de retirada. Se han notificado mareo, alteraciones sensitivas (incluyendo parestesia, sensaciones de descargas eléctricas y acúfenos), alteraciones del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblor, confusión, diarrea y sudoración, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales.

Generalmente estas reacciones son de intensidad leves a moderados y se resuelven espontáneamente sin embargo en algunos pacientes puede ser graves y/o prolongadas. Por lo tanto, cuando se vaya a interrumpir el tratamiento con **PAXIL**, se recomienda realizarlo de forma gradual, mediante la reducción gradual de la dosis (ver sección 4.b Posología y forma de administración y 4. d Advertencias, Precauciones especiales de empleo).

4.h.1 Población Pediátrica

Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos Pediátricos

Se observaron las siguientes reacciones adversas:

Aumento de comportamientos suicidas (incluyendo pensamientos suicidas, intentos 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 en la hostilidad se presentó particularmente en los niños con trastorno obsesivo compulsivo y especialmente en los niños menores de 12 años de edad.

Además, se observaron otros trastornos como: disminución del apetito, temblor, sudoración, hiperquinesia, agitación, labilidad emocional (incluyendo llanto y cambios del estado de ánimo), acontecimientos adversos relacionados con sangrado, predominantemente en piel y en mucosas.

Los acontecimientos observados después de la fase de disminución gradual de la dosis hasta la interrupción del tratamiento con paroxetina son: labilidad emocional (incluyendo llanto, cambios del estado de ánimo, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (ver sección 4.d Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Para más información sobre los estudios clínicos pediátricos ver sección 5.a.

Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

4.i. Sobredosis

Síntomas y Signos

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

La experiencia con **PAXIL** en sobredosis ha indicado que, además de los síntomas mencionados en la sección 4.h Reacciones Adversas se han reportado, fiebre, contracciones involuntarias de los músculos. Los pacientes se recuperan generalmente sin secuelas graves incluso cuando han tomado dosis de hasta 2000 mg. De forma ocasional se han notificado casos de reacciones tales como coma o cambios en el electrocardiograma (ECG) y, muy raramente un desenlace fatal, en general cuando **PAXIL** fue tomado en conjunción con otros fármacos psicotrópicos, con o sin alcohol.

Tratamiento

No se conoce ningún antídoto específico.

El tratamiento debe consistir en las medidas generales empleadas en el manejo de la sobredosis con cualquier antidepresivo. Puede considerarse la administración de 20 a 30 gramos de carbón activado, si es posible pocas horas después de la ingesta de la sobredosis, para disminuir la absorción de paroxetina. Se indica poner en práctica cuidados de soporte, con una vigilancia frecuente de los signos vitales y una observación cuidadosa del paciente. El tratamiento de los pacientes debe ser como se indique clínicamente.

5.- Propiedades Farmacológicas

5.a.- Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antidepresivos- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, código ATC: N06A B05

5.a.1.- Mecanismo de Acción

La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) y se considera que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC), Ansiedad social/fobia social, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno por Estrés Post-traumático y Trastorno de angustia, se debe a la inhibición de la recaptación de 5-HT en las neuronas del cerebro.

La paroxetina no está relacionada 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 alfa1, alfa2 y beta, y receptores de dopamina (D2), análogos a 5-HT1, 5-HT2 e histamina (H1). 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.

5.a.2.- 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, cuando paroxetina se administra a animales a los que se ha administrado previamente inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) 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 guanitidina.

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.

5.a.3.- Eficacia Clínica y Seguridad.

Análisis del Riesgo de Suicidio en Adultos

Un análisis específico de paroxetina, en los ensayos clínicos controlados con placebo realizados en adultos con enfermedades psiquiátricas, mostró una frecuencia mayor de comportamiento suicida en adultos jóvenes (de 18-24 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 adultos con trastorno depresivo mayor (de todas las edades), se observó un incremento en la frecuencia del comportamiento suicida en pacientes tratados con paroxetina en comparación con los tratados con placebo (0,32% vs. 0,05%), siendo todos los eventos 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 4.d*).

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 Trastorno 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, éste 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.

5.a.4.- Población Pediátrica

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 4.d* Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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.

5.b.- Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La paroxetina es bien absorbida después de su administración oral y experimenta 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 estacionario se alcanzan una vez que transcurren de 7 a 14 días después de la iniciación del tratamiento con fórmulas de liberación controlada o inmediata y la farmacocinética no se modifica durante tratamientos a largo plazo.

5.b.2.- 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).

5.b.3.- Metabolismo y Biotransformación

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

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

5.b.4.- 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 alrededor de un 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 y 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.

5.c.- Datos de Seguridad 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 ocurre con las aminas lipofílicas, incluyendo 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 que fueron seis veces superiores que las dosis recomendadas en la práctica clínica.

Carcinogenicidad: En estudios de dos años de duración, realizados en ratones y ratas, la paroxetina no presentó efecto neoplásico.

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

Estudios de toxicidad de la capacidad reproductora en ratas han mostrado que la paroxetina afecta a la fertilidad masculina y femenina, reduciendo el índice de fertilidad y la tasa de embarazo. En ratas, se observó un aumento de la mortalidad de las crías y un retraso de la osificación. Los últimos efectos se relacionaron con la toxicidad materna y no se consideraron como un efecto directo sobre el feto/neonato.

6.- Datos Farmacéuticos

6.a.- Lista de Excipientes

Núcleos de las Tabletas:

Fosfato de calcio (E341)
glicolato sódico de almidón
estearato de magnesio (E572).

Recubrimiento de la Tableta

hidroxipropilmetilcelulosa (E464)
dióxido de titanio (E171)
polietilenglicol y polisorbato 80 (E433).

6.b.- Incompatibilidades

No procede

6.c.- Periodo de Validez

La fecha de caducidad está indicada en el empaque.

6.d.- Precauciones Especiales de Conservación

Tabletas: Almacenar a una temperatura no mayor de 30°C.

6.e.- Naturaleza y Contenido del Envase

Tabletas: Empaques alveolados de aluminio, empaques alveolados de aluminio a prueba de niños o frascos de polipropileno.

7.- Fecha de Revisión del Texto y Versión del Documento

Septiembre 2019

Marcas registradas propiedad o bajo licencia del grupo de compañías GSK

8.- Bibliografía

AEMPS Ficha Técnica de Seroxat 20 mg, Septiembre 2019

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59468/FT_59468.pdf