

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DEROXAT CR ***PAROXETINA***

COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de ***DEROXAT CR*** (liberación prolongada) contiene hemihidrato de paroxetina, equivale a 12,5 mg o 25 mg de base libre de paroxetina.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de 12,5 mg: comprimidos amarillos, redondos, biconvexos con las siglas GSK grabados en un lado y 12,5 en el otro lado.

Comprimidos de 25 mg: comprimidos rosados, redondos, biconvexos con las siglas GSK grabadas en un lado y 25 en el otro lado.

DETALLES CLÍNICOS

Indicaciones Terapéuticas

Trastorno Depresivo Mayor:

Adultos

Los comprimidos de ***DEROXAT CR*** están indicados para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la eficacia de ***DEROXAT CR*** comprimidos en niños y adolescentes; sin embargo, los estudios clínicos controlados realizados con paroxetina (comprimidos normales) no demostraron eficacia y no apoyan el uso de paroxetina en el tratamiento de niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor (ver Efectos Adversos y Posología y Método de Administración).

Trastorno de Pánico:

Adultos

Se ha demostrado que los comprimidos de ***DEROXAT CR*** son eficaces en el tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia.

Trastorno Disfórico Premenstrual:

Adultos

Los comprimidos de ***DEROXAT CR*** están indicadas para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM).

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

Adultos

Se ha demostrado que los comprimidos de ***DEROXAT CR*** son eficaces en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social.

No se ha evaluado la eficacia de los comprimidos de **DEROXAT CR** en el tratamiento prolongado del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social. Por consiguiente, si se van a administrar comprimidos de **DEROXAT CR** durante periodos prolongados en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social, periódicamente el médico debe reevaluar la utilidad a largo plazo de **DEROXAT CR** para cada paciente individual.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Todas las indicaciones:

El uso de la formulación **DEROXAT CR** no está indicado en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (véase *Advertencias y Precauciones*).

La eficacia de la formulación **DEROXAT CR** en comprimidos no ha sido estudiada en niños o adolescentes menores de 18 años de edad; sin embargo, los estudios clínicos controlados, realizados con la formulación de **DEROXAT CR** (comprimidos normales), en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, no han podido demostrar eficacia, por lo que no respaldan el uso de **DEROXAT CR** en el tratamiento de la depresión en esta población (véase *Advertencias y Precauciones*).

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

Dosis y Administración

Adultos

Los comprimidos de **DEROXAT CR** deben administrarse como una sola dosis diaria, generalmente en la mañana, con o sin alimentos. Los pacientes deben ser informados de que los comprimidos de **DEROXAT CR** no deben masticarse ni triturarse, y que deben deglutirse enteras.

Trastorno Depresivo Mayor:

La dosis inicial recomendada es de 25 mg/día. Algunos pacientes que no responden a una dosis de 25 mg podrían beneficiarse con los aumentos de la dosis en incrementos de 12,5 mg/día, hasta un máximo de 62,5 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente. Los cambios de la dosis deben hacerse a intervalos de por lo menos una semana.

Igual que con todos los fármacos antidepresivos, si es necesario, la dosis debe ser revisada y ajustada de 2 a 3 semanas después de la iniciación del tratamiento y más adelante como se juzgue clínicamente apropiado.

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

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la eficacia de **DEROXAT CR** comprimidos en niños y adolescentes; sin embargo, estudios clínicos controlados realizados con paroxetina (comprimidos normales) no demostraron eficacia y no apoyan el uso de paroxetina en el tratamiento de niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor (ver Reacciones Adversas e Información General)

Trastorno de Pánico:

Adultos

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 12,5 mg/día y la dosis debe ser aumentada semanalmente en incrementos de 12,5 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente. Algunos pacientes pueden beneficiarse con el aumento de su dosis hasta un máximo de 75 mg/día.

Se recomienda una baja dosis inicial para minimizar el riesgo potencial de empeoramiento de la sintomatología, el cual es generalmente reconocido, que se presenta en una fase temprana en el tratamiento de este trastorno.

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

Trastorno Disfórico Premenstrual:**Adultos**

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día. Algunas pacientes que no responden a una dosis de 12,5 mg pueden beneficiarse con el aumento de su dosis a 25 mg/día. Los cambios de la dosis deben hacerse a intervalos de por lo menos una semana.

Sin embargo, el médico que decida usar **DEROXAT** CR por períodos prolongados, deberá evaluar periódicamente la utilidad del fármaco para la paciente.

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:**Adultos**

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg al día. Algunos pacientes que no responden a la dosis de 12,5 mg pueden beneficiarse al aumentar la dosis en incrementos de 12,5 mg/día, según se requiera, hasta un máximo de 37,5 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente. Los cambios de dosis deben realizarse a intervalos de por lo 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 rango 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):

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años de edad. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conducta suicida.

Insuficiencia renal/hepática:

En los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance 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 PAROXETINA

Al igual que con otros medicamentos psicoactivos, por lo general debe evitarse la suspensión abrupta del tratamiento (véanse *Advertencias y Precauciones* y *Efectos Adversos*). El régimen 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 comprimidos *CR*) a intervalos semanales.

Cuando se alcanzó una dosis diaria de 20 mg/día (equivalente a 25 mg/día en comprimidos *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 reestablecimiento 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 **DEROXAT CR** en comprimidos no debe emplearse en combinación con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) incluida la linezolida, 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 **DEROXAT CR** en comprimidos (véase *Interacciones*).

La formulación **DEROXAT CR** en comprimidos no debe emplearse en combinación con tioridazina, ya que al igual que con otros fármacos inhibidores de la enzima hepática CYP450 2D6, la paroxetina es capaz de elevar los niveles plasmáticos de tioridazina (véase *Interacciones*). La administración de tioridazina como monofármaco puede conducir a una prolongación del intervalo QTc, con arritmia ventricular grave asociada, como *torsades de pointes* y muerte súbita.

La formulación **DEROXAT CR** en comprimidos no debe emplearse en combinación con pimozida (véase *Interacciones*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos 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 **DEROXAT CR** en niños y adolescentes, los eventos adversos que se relacionaron con tendencias suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositora e ira) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con **DEROXAT CR** 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 desarrollo cognitivo y conductual.

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses), que involucraron a 4.400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo-compulsivo u otras alteraciones psiquiátricas; placebo controlado, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble del riesgo de suicidio del grupo que recibió antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus 2%).

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años de edad. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

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 **DEROXAT CR**. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia 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 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 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 ideas y comportamiento suicida (tendencias suicidas), independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa.

La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas 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 prescribe **DEROXAT CR**, se asocien con un aumento en el riesgo de comportamiento suicida y además, estos trastornos también pueden 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 empeoramiento 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 empeoramiento de su enfermedad (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideas/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, incluido la posible suspensión de la administración del medicamento, en aquellos pacientes que experimenten un empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideas/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de inicio brusco, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Acatisia

En raras ocasiones, se ha asociado el uso de **DEROXAT CR**, u otros ISRSs, con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una sensación interna de inquietud y agitación psicomotora, como la incapacidad de sentarse o estarse quieto, que de ordinario 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 **DEROXAT CR**, 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 **DEROXAT CR** e iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. La formulación **DEROXAT CR** 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*).

Manía y Trastorno Bipolar

Existe la posibilidad de que un episodio depresivo mayor 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 antidepresivo 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 antidepresivo, 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 antidepresivos, 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 paroxetina, 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 antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

Fractura ósea

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de presentar fracturas óseas después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo ISRSs, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo se presenta durante el tratamiento y es mayor en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con **DEROXAT CR**, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

Inhibidores de la Monoamino oxidasa

El tratamiento con **DEROXAT CR** debe iniciarse cautelosamente, cuando menos dos semanas después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO; la dosis de **DEROXAT 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 antidepresivos, la formulación **DEROXAT 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 ISRSs 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 aumenten el riesgo sangrado, así como en pacientes con tendencia conocida a presentar hemorragias, o que padecen trastornos predisponentes (ver Reacciones Adversas).

Trastornos cardiacos

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

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con *DEROXAT CR* 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 paroxetina, en comparación con un 20% de los tratados con placebo. La ocurrencia de los síntomas posteriores a la suspensión no implica que el fármaco sea adictivo o produzca dependencia, como en el caso de las sustancias que producen toxicomanía.

Se han comunicado casos de mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia y sensaciones de descarga eléctrica 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. De ordinario, 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 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 paroxetina 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 **DEROXAT CR***", *Dosis y Administración*).

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), como **DEROXAT CR**, 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 ISRSs.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con **DEROXAT CR** 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 paroxetina, en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con paroxetina, 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 ideas suicidas, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (véase *Efectos Adversos*).

Deroxat CR, solo en comprimidos de 12,5 mg

El recubrimiento del comprimido 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 ISRSs, 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 **DEROXAT CR**. El uso concomitante de paroxetina e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (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 paroxetina en comprimidos, 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.ej., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

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

Prociclidina: La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente los niveles plasmáticos de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

Anticonvulsivantes: 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 ISRSs pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa resultando en una prolongación del efecto bloqueador neuromuscular de mivacurio y suxametonio.

Potencia inhibidora de la paroxetina sobre la enzima CYP2D6:

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRSs, 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 (por ejemplo: 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, el uso concomitante de paroxetina y alcohol no es recomendado.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad:

Algunos estudios clínicos muestran que los ISRSs (incluyendo paroxetina) afectan la calidad del esperma. Este efecto parece ser reversible después de la discontinuación del tratamiento. Cambios en la calidad del esperma podrían afectar 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 durante el primer trimestre del embarazo, se ha reportado un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (por ejemplo, defectos septales ventriculares y auriculares), asociadas con el uso de paroxetina.

Los datos sugieren que el riesgo de tener un lactante con un defecto cardiovascular después de la exposición materna a la paroxetina es aproximadamente 1/50, comparada con una tasa esperada para esos defectos de aproximadamente 1/100 lactantes en la población general.

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

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

Se debe instituir una vigilancia de los recién nacidos, si el uso materno de **DEROXAT CR** continúa hasta las últimas etapas de embarazo, ya que se han producido comunicaciones de complicaciones en recién nacidos expuestos a **DEROXAT CR**, u otros ISRSs, tardíamente en el tercer trimestre de 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 corporal, dificultad en la alimentación, vómitos, 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 ISRSs (incluyendo paroxetina), en el embarazo, particularmente al final del embarazo, estuvo asociado con un aumento en el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). El incremento en el riesgo de HPPRN entre lactantes nacidos de mujeres que utilizaron ISRSs en la etapa final del embarazo, se comunicó fue cuatro a cinco veces más alto que el observado en la población general (tasa de 1 a 2 mujeres 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 **PAROXETINA** no debe emplearse durante la lactancia, a menos que los beneficios esperados para la madre justifiquen los riesgos potenciales para el lactante.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA

La experiencia clínica existente ha demostrado que la terapia con paroxetina no se asocia con deterioro alguno de la función cognitiva o psicomotora. 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 paroxetina y alcohol.

EFFECTOS 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 ($\geq 1/10$),

Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

No común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

Muy raro ($< 1/10.000$), 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 8.000 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 de reporte 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 inmunológico

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: aumento en los niveles 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, alteraciones del sueño (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, cefaleas.

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, mioclonía, 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, sequedad de boca.

Muy raros: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Raros: elevación en los niveles de enzimas hepáticas.

Muy raros: eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos).

Se han producido comunicaciones de elevaciones en los niveles 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 común: retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor

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 *DEROXAT CR*:

Comunes: Mareos, alteraciones sensoriales, 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 ***DEROXAT CR*** (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia y sensaciones de descarga eléctrica 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*).

Eventos 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 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 ***DEROXAT***, 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 ***DEROXAT CR***, es evidente la existencia de un amplio margen de seguridad.

La experiencia que se tiene con ***DEROXAT CR*** en cuanto a sobredosificación ha indicado que, además de los síntomas mencionados como Efectos Adversos, han surgido comunicaciones de fiebre, cambios en la presión 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, tales como cambios en el ECG y, en muy raras ocasiones, algún desenlace fatal, pero por lo general cuando se tomó **DEROXAT CR** 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 antidepresivo. 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

Propiedades Farmacodinámicas

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 antidepresiva 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 sostenida por estudios realizados *in vivo* que demuestran la carencia de propiedades hipotensivas y depresoras del SNC.

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

Efectos Farmacodinámicos

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 monoaminoxidasa (IMAO) o triptófano.

Los estudios conductuales y del EEG indican que la paroxetina es débilmente activante del SNC, al administrarse a dosis generalmente superiores a las requeridas para inhibir la captación de 5-HT. Las propiedades activadoras del SNC son de naturaleza "similar a las anfetaminas".

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.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La paroxetina es bien absorbida, después de su administración oral, y sufre un metabolismo de primer paso. Los comprimidos de **DEROXAT** CR controlan la velocidad de solución 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 los comprimidos de **DEROXAT** CR han salido del estómago. En comparación con las formulaciones de paroxetina de liberación inmediata, los comprimidos 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 iniciado el 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. 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 recaptura 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 se superpone con el que se observa en los sujetos adultos sanos.

Datos Preclínicos de Seguridad

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 fosfolipidosis en ratas. No se observaron casos de fosfolipidosis 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de Excipientes

Núcleo del comprimido: Lactosa monohidratada, hipromelosa, polividona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Gliceril behenato, dióxido de silicio coloidal y los siguientes colorantes: óxido de hierro amarillo (comprimidos 12,5 mg) y óxido de hierro rojo (comprimidos de 25 mg).

Recubrimiento del comprimido: copolímero del ácido metacrílico, talco, trietil citrato, amarillo Opadry, YS-1-2007 (comprimidos de 12,5 mg) y Opadry rosado YS-1-1262 (comprimidos de 25 mg).

Incompatibilidades

No existen incompatibilidades conocidas con los comprimidos de **DEROXAT CR**.

Vida útil

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a una temperatura que no exceda 30° C. Presentación de venta:

Cada envase de **DEROXAT CR** 12,5 mg contiene: 30 comprimidos.

Cada envase de **DEROXAT CR** 25 mg contiene: 30 comprimidos.

Instrucciones para su Uso/Manejo

No hay instrucciones especiales.

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

Versión número: GDS46/IPI24

Marcas registradas propiedad o bajo licencia del grupo de compañías GSK.

