

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

Venta Bajo Receta Archivada
PSICOTRÓPICO LISTA IV

Elaborado en Estados Unidos

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

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

Clorhidrato de Paroxetina (equivalente a 12,5 mg de Paroxetina) 14,25 mg; Lactosa monohidrato malla #200 109,67 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 48,07 mg; Povidona K29-32 6,5 mg; Dióxido de silicio 0,82 mg; Estearato de magnesio 2,05 mg; Compitrol 888 15,04 mg; Óxido de hierro amarillo 0,02 mg; Eudragit L30 D-55 46,09 mg; Talco 3,45 mg; Trietil citrato 1,38 mg; Opadry amarillo YS-1-2007 6,45 mg.

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

Clorhidrato de Paroxetina (equivalente a 25 mg de Paroxetina) 28,51 mg; Lactosa monohidrato malla #200 109,64 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 48,07 mg; Povidona K29-32 6,5 mg; Dióxido de silicio 0,82 mg; Estearato de magnesio 2,05 mg; Compitrol 888 15,04 mg; Óxido de hierro rojo 0,02 mg; Eudragit L30 D-55 49,42 mg; Talco 3,70 mg; Trietil citrato 1,48 mg; Opadry rosa Y-1-1262 6,92 mg.

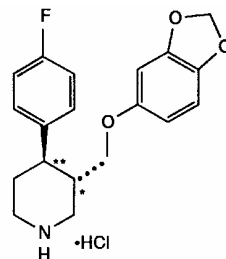
ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (código ATC N06AB05).

DESCRIPCIÓN:

PAXIL® CR (clorhidrato de paroxetina) es un psicotrópico de administración oral con una estructura química no relacionada con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ni con antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos o agentes antipánico. Es la sal de clorhidrato de un compuesto de fenilpiperidina químicamente identificado como (-)-*trans*-4*R*-(4'-fluorofenil)-3*S*-[(3',4'-metilendioxfenoxi) metil] piperidina clorhidrato hemihidrato y su fórmula empírica es $C_{19}H_{20}FNO_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$. El peso molecular es 374,8 (329,4 como base libre).

La fórmula estructural es:



paroxetine hydrochloride

El clorhidrato de paroxetina es un polvo inodoro blancuzco con un punto de fusión de entre 120°C y 138°C y una solubilidad de 5,4 mg/ml en agua.

Cada comprimido recubierto entérico de liberación controlada contiene clorhidrato de paroxetina equivalente a paroxetina de acuerdo a: 12,5 mg (comprimido amarillo) y 25 mg (comprimido rosa). Una capa del comprimido consiste en una barrera degradable y la otra contiene el material activo en una matriz hidrofílica. Los excipientes son hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, dióxido de silicio, gliceril behenato, copolímero de ácido metacrílico tipo C, laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, talco, trietilcitrato y uno o más de los siguientes colorantes: Óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, Rojo D&C Nro. 30, Amarillo D&C Nro. 6, Amarillo D&C Nro. 10, Azul FD&C Nro. 2.

INDICACIONES:

Trastorno de Depresión Mayor:

PAXIL® CR (clorhidrato de paroxetina) está indicado para el tratamiento del trastorno de depresión mayor.

La eficacia de **PAXIL® CR** en el tratamiento de un episodio de depresión mayor fue establecida en dos estudios controlados de 12 semanas realizados en pacientes ambulatorios diagnosticados con la categoría DSM-IV de trastorno de depresión mayor (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

Un episodio de depresión mayor (DSM-IV) implica un estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer en prácticamente todas las actividades en forma prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante al menos 2 semanas), que represente un cambio con respecto al funcionamiento anterior, e incluye la presencia de al menos cinco de los siguientes síntomas durante el mismo período de dos semanas: Estado de ánimo deprimido, una marcada pérdida del interés o placer en las actividades habituales, cambio significativo de peso y/o apetito, insomnio o hipersomnias, agitación o retardo psicomotor, una mayor fatiga, sentimientos de culpa o desvalorización, razonamiento lentificado o dificultades para concentrarse, intento de suicidio o ideación suicida.

La acción antidepressiva de la paroxetina en pacientes deprimidos internados aún no ha sido lo suficientemente estudiada.

PAXIL® CR no ha sido evaluado en forma sistemática más allá de las 12 semanas de tratamiento en estudios clínicos controlados; no obstante, la efectividad del clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata para mantener una respuesta en los casos de depresión mayor por un período de hasta un año ha sido demostrada en un estudio controlado con placebo (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**). El médico que opte por el uso de **PAXIL® CR** para períodos prolongados debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo de la droga para el paciente individual.

Trastorno de Pánico:

PAXIL® CR está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia, según se define en DSM-IV. El trastorno de pánico se caracteriza por la incidencia de ataques de pánico imprevistos y preocupación asociada sobre la posibilidad de tener ataques adicionales, preocupación sobre las implicancias o consecuencias de los ataques, y/o un cambio significativo en el comportamiento relacionado con los ataques.

La eficacia de los comprimidos de **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) de liberación controlada fue establecida en 2 estudios de 10 semanas de duración en pacientes con trastorno de pánico diagnosticados con la categoría DSM-IV de trastorno de pánico (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Estudios Clínicos**).

El trastorno de pánico (DSM-IV) se caracteriza por ataques de pánico imprevistos recurrentes, es decir, un discreto período de miedo o incomodidad intensos en el que cuatro (o más) de los siguientes síntomas se desarrollan en forma abrupta y alcanzan un pico en un lapso de 10 minutos: (1) Palpitaciones, corazón agitado o frecuencia cardíaca acelerada; (2) sudoración; (3) temblor o estremecimiento; (4) sensaciones de falta de respiración o sofocación; (5) sensación de asfixia; (6) malestar o molestia en el pecho; (7) náuseas o dolor abdominal; (8) vértigo, inestabilidad, mareos o desmayo; (9) desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (desprendimiento de uno mismo); (10) miedo de pérdida de control, (11) miedo de morir; (12) parestesias (sensaciones de adormecimiento u hormigueo); (13) escalofríos o sofocones.

El mantenimiento de la eficacia a largo plazo con la formulación de paroxetina de liberación inmediata fue demostrado en un estudio de prevención de recaídas de 3 meses de duración. En este estudio, los pacientes con trastorno de pánico asignados al grupo de paroxetina de liberación inmediata resultaron tener una menor tasa de recaídas en comparación con los pacientes en el grupo placebo (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**). No obstante, el médico que prescriba **PAXIL® CR** para períodos prolongados debe reevaluar en forma periódica la utilidad a largo plazo de la droga para el paciente individual.

Trastorno de Ansiedad Social:

PAXIL® CR está indicado para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social, también conocido como Fobia Social según los criterios de DSM-IV. El Trastorno de Ansiedad Social se caracteriza por un marcado y persistente temor a una o más situaciones sociales o de desempeño en las cuales la persona es expuesta a gente desconocida o a la posible inspección minuciosa de los otros. La exposición a la situación temida provoca casi invariablemente ansiedad, pudiendo aproximarse en intensidad a un ataque de pánico. Las

situaciones antes mencionadas son evitadas o resistidas con intensa ansiedad y angustia. La evasión, anticipación ansiosa, o angustia en estas situaciones interfieren significativamente con la rutina normal de la persona, trabajo o actividades académicas, actividades sociales o relaciones, o una marcada angustia debido a las fobias. Grados menores de ansiedad en el rendimiento o timidez no requieren tratamiento psicofarmacológico.

La eficacia de **PAXIL® CR** para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social fue establecida, en parte, en base a la extrapolación de la efectividad demostrada de la formulación de paroxetina de liberación inmediata. Además, la eficacia de **PAXIL® CR** fue demostrada en un estudio de 12 semanas, en pacientes ambulatorios adultos con Trastorno de Ansiedad Social (DSM-IV). **PAXIL® CR** no ha sido estudiado en niños o adolescentes con Fobia Social (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Estudios clínicos**).

La efectividad de **PAXIL® CR** en el tratamiento a largo plazo del Trastorno de Ansiedad Social, por más de 12 semanas, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios adecuados y bien controlados. Por este motivo, el médico que elige prescribir **PAXIL® CR** por períodos prolongados, debería evaluar periódicamente el uso de la droga en cada paciente (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Trastorno Disfórico Premenstrual:

PAXIL® CR está indicado para el tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual.

La eficacia de **PAXIL® CR** en el tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual fue establecida en 2 estudios controlados con placebo (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Estudios clínicos**).

Las características esenciales del Trastorno Disfórico Premenstrual, de acuerdo a DSM-IV, incluyen un marcado estado depresivo, ansiedad o tensión, inestabilidad afectiva, y persistente enojo o irritabilidad. Otras características incluyen disminución del interés en actividades usuales, dificultad para concentrarse, falta de energía, cambios en el apetito o sueño y sensación de estar fuera de control. Los síntomas físicos asociados con el Trastorno Disfórico Premenstrual incluyen sensibilidad mamaria, cefalea, dolor articular y muscular, meteorismo y aumento de peso. Estos síntomas ocurren regularmente durante la fase lútea y remiten dentro de los pocos días del inicio de la menstruación. Esta alteración interfiere marcadamente el trabajo o escuela o con las actividades sociales usuales y la relación con los otros. Debe tenerse precaución al realizar el diagnóstico de excluir otro trastorno cíclico en el estado de ánimo que pueda exacerbarse por el tratamiento con un antidepresivo.

La efectividad del uso prolongado de **PAXIL® CR**, esto es, por más de 3 meses, no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios controlados. Por este motivo, el médico que elige prescribir **PAXIL® CR** por períodos prolongados, debería reevaluar periódicamente el uso de la droga en cada paciente.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Farmacodinamia:

Se presume que la eficacia de paroxetina en el tratamiento de los trastornos de depresión mayor, pánico, trastorno de ansiedad social y trastorno disfórico premenstrual está vinculada con la potenciación de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central resultante de la inhibición de la recaptación neuronal de la serotonina (5-hidroxi-triptamina, 5-HT). Estudios realizados en seres humanos a dosis clínicamente relevantes han demostrado que la paroxetina bloquea la captación plaquetaria de serotonina en seres humanos. Estudios *in vitro* realizados en animales también sugieren que la paroxetina es un potente inhibidor altamente selectivo de la recaptación neuronal de serotonina y presenta sólo efectos muy leves sobre la recaptación neuronal de norepinefrina y dopamina. Estudios *in vitro* de unión a radioligandos indican que la paroxetina tiene poca afinidad por los receptores muscarínicos, alfa₁-, alfa₂-, beta-adrenérgicos, dopamínicos (D₂), 5-HT₁, 5-HT₂ e histamínicos (H₁); el antagonismo de los receptores muscarínicos, histaminérgicos y alfa₁-adrenérgicos se ha asociado con diversos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares para otros psicotrópicos.

Dado que las potencias relativas de los principales metabolitos de la paroxetina son como máximo 1/50 del compuesto madre, son esencialmente inactivos.

Farmacocinética:

Los comprimidos de **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) contienen una matriz polimérica degradable (Geomatrix®, marca comercial de Jago Pharma, Muttenz, Suiza) diseñada para controlar la velocidad de disolución de la paroxetina por un lapso de aproximadamente 4 a 5 horas. Además de controlar la velocidad de liberación de la droga *in vivo*, una cubierta entérica retrasa el comienzo de la liberación de la droga hasta que los comprimidos de **PAXIL® CR** han salido del estómago.

El clorhidrato de paroxetina es completamente absorbido luego de la dosificación por vía oral de una solución de la sal de clorhidrato. En un estudio en el que se administraron monodosis orales de **PAXIL® CR** a sujetos varones y mujeres normales (n=23) en cuatro potencias de dosificación (12,5 mg; 25 mg; 37,5 mg y 50 mg), los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-inf} de paroxetina aumentaron desproporcionadamente con la dosis (como se observa también con las formulaciones de liberación inmediata). Los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-inf} con estas dosis fueron 2,0; 5,5; 9,0 y 12,5 ng/ml y 121; 261; 338 y 540 ng·h/ml, respectivamente. Se observó un $T_{m\acute{a}x}$ típico de entre 6 y 10 horas posteriores a la dosis, reflejando una reducción de la velocidad de absorción en comparación con las formulaciones de liberación inmediata. La media de la vida media de eliminación de paroxetina fue de 15 a 20 horas en todo este rango de monodosis de **PAXIL® CR**. La biodisponibilidad de **PAXIL® CR** no resultó afectada por la ingesta de comida.

Durante la administración repetida de **PAXIL® CR** (25 mg una vez por día), se alcanzó el estado estable dentro de un lapso de dos semanas (es decir, comparable con las formulaciones de liberación inmediata). En un estudio de repetición de dosis en el que se administró **PAXIL® CR** (25 mg diarios) a sujetos varones y mujeres normales (n=23), los valores de $C_{m\acute{a}x}$, C_{min} y AUC_{0-24} en estado estable fueron 30 ng/ml, 20 ng/ml y 550 ng·h/ml, respectivamente.

En base a estudios que utilizaron formulaciones de liberación inmediata, la exposición a la droga en estado estable basada en el AUC_{0-24} fue varias veces mayor a lo que se habría anticipado por los datos obtenidos con monodosis. La acumulación excesiva resulta del hecho que una de las enzimas metabolizadoras de la paroxetina es fácilmente saturable.

En estudios de proporcionalidad de la dosis en estado estable en los que participaron pacientes ancianos y no ancianos, con dosis de formulación de liberación inmediata de 20 a 40 mg diarios para los ancianos y 20 a 50 mg diarios para los no ancianos, se observó cierta falta de linealidad en ambas poblaciones, reflejando una vez más una vía metabólica saturable. En comparación con los valores de C_{min} luego de 20 mg diarios, los valores después de administrar 40 mg diarios fueron sólo casi 2 a 3 veces mayores que el doble.

La paroxetina es extensamente metabolizada luego de su administración oral. Los principales metabolitos son productos de la oxidación y metilación polares y conjugados, que se eliminan fácilmente. Predominan los conjugados con ácido glucurónico y sulfato y se han aislado e identificado los principales metabolitos. Los datos indican que los metabolitos no tienen más que el 1/50 de potencia del compuesto madre en la inhibición de la captación de serotonina. El metabolismo de la paroxetina se produce en parte por el citocromo P₄₅₀IID₆. La saturación de esta enzima a dosis clínicas parece explicar la no linealidad en la cinética de la paroxetina con el incremento de la dosis y la prolongación del tratamiento. El rol de esta enzima en el metabolismo de la paroxetina también sugiere posibles interacciones entre drogas (Ver **PRECAUCIONES**).

Aproximadamente el 64% de una dosis de solución oral de 30 mg de paroxetina fue excretado en la orina con 2% como compuesto madre y un 62% como metabolitos, durante un período de 10 días posterior a la dosificación. Alrededor del 36% se excretó en heces (probablemente por vía biliar), en su mayoría en la forma de metabolitos y menos del 1% como compuesto madre durante el período de 10 días posterior a la dosificación.

Distribución: La paroxetina se distribuye en todo el cuerpo, incluyendo el SNC, quedando solamente el 1% en el plasma.

Unión a Proteínas: Aproximadamente el 95% y el 93% de la paroxetina se une a las proteínas plasmáticas en 100 ng/ml y 400 ng/ml, respectivamente. Bajo condiciones clínicas, las concentraciones de paroxetina normalmente serían menores a 400 ng/ml. La paroxetina no altera la unión a proteínas *in vitro* de la fenitoína o de la warfarina.

Enfermedad Renal y Hepática: En sujetos con disfunción renal y hepática se producen mayores

concentraciones plasmáticas de paroxetina. Las concentraciones plasmáticas medias en pacientes con clearance de creatinina menor a 30 ml/min fueron aproximadamente 4 veces mayores que las observadas en voluntarios normales. Los pacientes con clearance de creatinina de 30 a 60 ml/min y los pacientes con disfunción hepática funcional presentaron un aumento de aproximadamente dos veces en las concentraciones plasmáticas (AUC, $C_{m\acute{a}x}$).

Por lo tanto, se debe reducir la dosificación inicial en pacientes con disfunción renal o hepática severa, y la titulación ascendente, en caso de ser necesaria, debe implementarse a intervalos mayores (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Pacientes Ancianos: En un estudio de dosis múltiples realizado en ancianos a dosis diarias de 20, 30 y 40 mg de la formulación de liberación inmediata, las concentraciones $C_{m\acute{i}n}$ fueron aproximadamente 70% a 80% mayores que las concentraciones $C_{m\acute{i}n}$ respectivas en sujetos no ancianos. Por lo tanto, se debe reducir la dosificación inicial en ancianos (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Estudios Clínicos

Trastorno de Depresión Mayor

La eficacia de los comprimidos de liberación controlada **PAXIL® CR** como tratamiento para el trastorno de depresión mayor ha sido establecida en 2 estudios de dosis flexible controlados con placebo de 12 semanas de duración, realizados en pacientes con Trastorno de Depresión Severa DSM-IV. Un estudio incluyó pacientes en el rango etario de 18 a 65 años y un segundo estudio incluyó pacientes ancianos, dentro del rango etario de 60 a 88 años. En ambos estudios, **PAXIL® CR** demostró ser significativamente más efectivo que el placebo en el tratamiento del trastorno de depresión mayor según los resultados de las siguientes mediciones: Escala de Calificación de Depresión de Hamilton (HDRS), la escala de estado de ánimo deprimido de Hamilton y la Escala de Impresión Clínica Global (CGI) - Severidad de la Enfermedad.

Un estudio realizado en pacientes ambulatorios con depresión mayor que habían respondido a un tratamiento con comprimidos de paroxetina de liberación inmediata (puntaje total de HDRS <8) durante una fase inicial de tratamiento abierto de 8 semanas de duración y que luego fueron aleatorizados para continuar con comprimidos de paroxetina de liberación inmediata o placebo durante un año, demostró una tasa de recaídas significativamente menor para los pacientes a los que se administraron comprimidos de paroxetina de liberación inmediata (15%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (39%). La efectividad fue similar para pacientes varones y mujeres.

Trastorno de Pánico

La efectividad de **PAXIL® CR** en el tratamiento del Trastorno de Pánico se evaluó en 3 estudios multicéntricos de dosis flexibles de 10 semanas de duración (estudios 1, 2 y 3) que compararon la paroxetina de liberación controlada (12,5 a 75 mg diarios) con el placebo en pacientes ambulatorios adultos con trastorno de pánico (DSM-IV), con o sin agorafobia. Estos estudios se evaluaron sobre la base de sus resultados en tres variables: (1) Las proporciones de pacientes libres de ataques de pánico plenos en el punto final; (2) el cambio en la mediana de ataques de pánico plenos entre el principio del tratamiento y el punto final; y (3) el cambio en la mediana del puntaje obtenido en la Escala de Impresión Clínica Global - Severidad entre el principio del tratamiento y el punto final. En los Estudios 1 y 2, **PAXIL® CR** fue uniformemente superior al placebo en dos de estas tres variables. El Estudio 3 no demostró una diferencia significativa uniforme entre **PAXIL® CR** y el placebo en ninguna de estas variables.

En los 3 estudios, la media de la dosis de **PAXIL® CR** para los pacientes que completaron el tratamiento hasta el punto final fue de aproximadamente 50 mg/día. Los análisis de subgrupos no indicaron diferencia alguna en los resultados del tratamiento en base a la edad o al sexo.

Los efectos de mantenimiento a largo plazo de la formulación de liberación inmediata de paroxetina en el trastorno de pánico fueron demostrados en un estudio de extensión. Los pacientes respondedores durante una fase a doble ciego de 10 semanas de duración con paroxetina de liberación inmediata y durante una fase de extensión a doble ciego de 3 meses de duración fueron aleatorizados ya sea con paroxetina de liberación inmediata o placebo en una fase a doble ciego de prevención de recaídas de 3 meses de duración. Los pacientes aleatorizados al grupo de paroxetina resultaron tener una propensión significativamente menor a las recaídas que los pacientes comparablemente tratados que habían sido

aleatorizados al grupo placebo.

Trastorno de Ansiedad Social

La eficacia de **PAXIL® CR** para el tratamiento del trastorno de ansiedad social fue establecida, en parte, en base a la extrapolación de la efectividad demostrada de la formulación de paroxetina de liberación inmediata. Además, la eficacia de **PAXIL® CR** fue demostrada en un estudio de 12 semanas, multicéntrico, doble ciego, dosis flexible, controlado por placebo en pacientes ambulatorios adultos con un diagnóstico primario de trastorno de ansiedad social (DSM-IV). En el estudio, la efectividad de **PAXIL® CR** (12,5 a 37,5 mg diarios) comparado con placebo, fue evaluada sobre la base del cambio desde la línea de base en el puntaje total en la Escala Liebowitz de Ansiedad Social y la proporción de respondedores con un resultado de 1 ó 2 (muy buena mejoría o buena mejoría) en la Escala de Mejoría Global de Impresión Clínica Global.

PAXIL® CR demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre el placebo tanto en el puntaje total de la Escala Liebowitz de Ansiedad Social como en el criterio de respuesta de Escala de Mejoría Global de Impresión Clínica Global. En pacientes que culminaron el estudio, el 64% de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** fueron mejores respondedores en la Escala de Mejoría Global de Impresión Clínica Global comparados con el 34,7% de los tratados con placebo.

Los análisis de subgrupo no evidenciaron diferencias en los resultados del tratamiento en función del sexo. Los análisis del subgrupo de estudio que utilizaron la formulación de liberación inmediata de paroxetina no mostraron generalmente diferencias en los resultados del tratamiento en función de la edad, raza o sexo.

Trastorno Disfórico Premenstrual:

La efectividad de **PAXIL® CR** para el tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual ha sido establecida en 2 estudios controlados por placebo. Los pacientes de estos estudios correspondían con el criterio DSM-IV para Trastorno Disfórico Premenstrual.

En un grupo de 1.030 pacientes, la duración promedio de los síntomas de trastorno disfórico premenstrual fue aproximadamente 11 ± 7 años. Se excluyó de estos ensayos clínicos a aquellas pacientes en tratamiento con anticonceptivos hormonales sistémicos. Por lo tanto, se desconoce la eficacia de **PAXIL® CR** combinado con anticonceptivos hormonales sistémicos (incluso los de administración oral) para el tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual. En ambos estudios positivos, los pacientes (N = 672) recibieron tratamiento con **PAXIL® CR** 12,5 mg/día o 25 mg/día o placebo en forma continua durante la totalidad del ciclo menstrual durante un período de 3 ciclos menstruales. El puntaje de VAS - Total es un instrumento definido por el paciente que refleja los criterios de diagnóstico de Trastorno Disfórico Premenstrual según lo identificado por DSM-IV, e incluye valoraciones tales como el estado de ánimo, los síntomas físicos y otros síntomas.

PAXIL® CR 12,5 mg/día y 25 mg/día, fue significativamente más efectivo que el placebo según se determinó por el cambio desde el momento basal hasta el final en el puntaje de VAS - Total de la fase luteínica.

Existe información insuficiente para determinar el efecto de la raza o la edad en la evolución en estos estudios.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Trastorno de Depresión Mayor:

Dosificación Inicial Habitual: **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) se debe administrar como una monodosis diaria, por lo general en la mañana, con o sin alimentos. La dosis inicial recomendada es 25 mg/día. En el estudio clínico que demostró la efectividad de **PAXIL® CR** en el tratamiento del trastorno de depresión mayor los pacientes recibieron dosis dentro del rango 25 mg - 62,5 mg por día. Al igual que con todas las drogas efectivas en el tratamiento del trastorno de depresión mayor, el efecto pleno puede demorarse. Algunos pacientes que no respondan a la dosis de 25 mg se pueden beneficiar con aumentos de dosis, en incrementos de 12,5 mg/día, hasta un máximo de 62,5 mg/día. Los cambios en la dosis se deben implementar con intervalos de al menos una semana.

Se debe advertir a los pacientes que el comprimido de **PAXIL® CR** no debe masticarse ni triturarse y debe tragarse entero.

Tratamiento de Mantenimiento: No hay evidencias disponibles para responder la pregunta de por cuánto tiempo el paciente tratado con **PAXIL® CR** puede continuar el tratamiento. Por lo general se concuerda en que los episodios agudos de trastorno de depresión mayor requieren varios meses o más de un tratamiento farmacológico sostenido. Se desconoce si la dosis de un antidepresivo necesaria para inducir remisión es idéntica a la dosis necesaria para mantener y/o sostener eutimia.

La evaluación sistemática de la eficacia del clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata ha demostrado que la eficacia se mantiene durante períodos de hasta 1 año con dosis que promediaron los 30 mg, lo cual corresponde a una dosis de 37,5 mg de **PAXIL® CR** en base a consideraciones de biodisponibilidad relativa (Ver **Farmacocinética**).

Trastorno de Pánico:

Dosificación Inicial Habitual: **PAXIL® CR** se debe administrar como una monodosis diaria, por lo general en la mañana. La dosis inicial es 12,5 mg/día. Los aumentos de dosis se implementan en incrementos de 12,5 mg/día y con intervalos de al menos una semana. A los pacientes se les administraron dosis dentro del rango 12,5-75 mg/día en los estudios clínicos que demostraron la efectividad de **PAXIL® CR**. La dosificación máxima no debe exceder los 75 mg/día.

Se debe advertir a los pacientes que el comprimido de **PAXIL® CR** no debe masticarse ni triturarse y debe tragarse entero.

Tratamiento de Mantenimiento: El mantenimiento de eficacia a largo plazo con la formulación de paroxetina de liberación inmediata fue demostrado en un estudio de prevención de recaídas de tres meses de duración. En este estudio, los pacientes con trastorno de pánico asignados al grupo de paroxetina de liberación inmediata demostraron una menor tasa de recaídas en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El trastorno de pánico es una condición crónica, y es razonable considerar la continuación en el caso de un paciente respondedor. Los ajustes de la dosificación se deben hacer de tal manera que se mantenga al paciente en la menor dosificación efectiva, y se debe reevaluar periódicamente a los pacientes a fin de determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Trastorno de Ansiedad Social:

Dosificación Inicial Habitual: **PAXIL® CR** se debe administrar como una monodosis diaria, usualmente en la mañana, con o sin alimentos. La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día. En un estudio clínico, los pacientes recibieron dosis en un rango de 12,5 mg/día a 37,5 mg/día, demostrando la efectividad de **PAXIL® CR** en el tratamiento del trastorno de ansiedad social.

En caso de aumentar la dosis, este aumento debe ocurrir en intervalos de, por lo menos, una semana, en incrementos de 12,5 mg/día hasta un máximo de 37,5 mg/día.

Se debe advertir a los pacientes que el comprimido de **PAXIL® CR** no debe masticarse ni triturarse y debe tragarse entero.

Tratamiento de Mantenimiento: No se dispone de evidencia para determinar por cuánto tiempo el paciente puede permanecer bajo tratamiento con **PAXIL® CR**. Aunque no se ha demostrado la eficacia de **PAXIL® CR** en estudios clínicos controlados por más de 12 semanas de tratamiento, el trastorno de ansiedad social es reconocido como una condición crónica, y es razonable considerar la continuación en el caso de un paciente respondedor. Los ajustes de la dosificación se deben hacer de tal manera que se mantenga al paciente en la menor dosificación efectiva, y se debe reevaluar periódicamente a los pacientes a fin de determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Trastorno Disfórico Premenstrual:

Dosificación Inicial Habitual: **PAXIL® CR** se debe administrar como una monodosis diaria, usualmente en la mañana, con o sin alimentos. La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día.

En estudios clínicos, tanto la dosis de 12,5 mg/día como de 25 mg/día demostraron ser efectivas.

Los cambios en la dosis deben realizarse en intervalos de, por lo menos, una semana.

Se debe advertir a los pacientes que el comprimido de **PAXIL® CR** no debe masticarse ni triturarse y debe tragarse entero.

Tratamiento de Mantenimiento: No se ha evaluado sistemáticamente en estudios controlados la efectividad de **PAXIL® CR** durante un período que exceda los 3 ciclos menstruales. Sin embargo, las mujeres comúnmente han reportado que los síntomas empeoran con la edad hasta el alivio con el inicio de la menopausia. Por lo tanto, es razonable y es razonable considerar la continuación en el caso de un paciente respondedor. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente a fin de determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Dosificación para los Ancianos o los Pacientes Debilitados, y para los Pacientes con Disfunción Renal o Hepática Severa: La dosis inicial recomendada de **PAXIL® CR** es 12,5 mg/día para pacientes ancianos, pacientes debilitados y/o pacientes con disfunción renal o hepática severa. Se pueden implementar incrementos en el caso de indicarse. La dosificación no debe exceder los 50 mg/día.

Traspaso de Pacientes a/o desde Tratamientos con un Inhibidor de la Monoaminoxidasa: Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un IMAO y el inicio de un tratamiento con **PAXIL® CR**. De manera similar, se deben dejar pasar al menos 14 días luego de interrumpir **PAXIL® CR** antes de iniciar un tratamiento con un IMAO.

Interrupción del Tratamiento con **PAXIL® CR**: Se han informado síntomas asociados con la interrupción del clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata o **PAXIL® CR** (Ver **PRECAUCIONES**). Se debe monitorear a los pacientes a fin de detectar estos síntomas al interrumpir el tratamiento, independientemente de la indicación para la cual se prescriba **PAXIL® CR**. Siempre que sea posible se recomienda reducir gradualmente la dosis en lugar de interrumpir el tratamiento en forma abrupta. En caso de que ante una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento se produzcan síntomas intolerables, se puede considerar la posibilidad de retomar la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar reduciendo la dosis pero de manera más gradual.

Información General:

Discontinuación de Paroxetina:

Al igual que otras drogas psicoactivas, generalmente debe evitarse la discontinuación abrupta (Ver **PRECAUCIONES, ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS**). En estudios clínicos recientes, el régimen usado en la etapa de discontinuación involucró una disminución gradual en la dosis diaria de 10 mg/día (equivalente a 12,5 mg/día de **PAXIL® CR**) en intervalos semanales.

Adultos:

Cuando se alcanzó la dosis diaria de 20 mg/día (equivalente a 25 mg/día de **PAXIL® CR**), los pacientes continuaron con esta dosis durante una semana antes de terminar con el tratamiento. Si después de disminuir la dosis o de discontinuar el tratamiento se observan síntomas de intolerancia, debería considerarse reanudar la dosis anteriormente prescrita. Subsecuentemente, el médico debería continuar con la disminución en la dosificación de una manera más gradual.

Niños:

La seguridad y eficacia de **PAXIL® CR** no ha sido establecida en niños menores de 18 años. Estudios clínicos controlados con paroxetina de liberación inmediata no demostraron eficacia y no sustentaron el uso de la paroxetina en el tratamiento de niños menores de 18 años con depresión.

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que están bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o tioridazina (Ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

PAXIL® CR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la paroxetina o a cualquiera de los excipientes de **PAXIL® CR**.

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

PAXIL® CR no debe administrarse en combinación con pimozida (Ver **INTERACCIONES**).

ADVERTENCIAS:

Deterioro clínico y riesgo de suicidio:

Los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, tanto adultos como niños, pueden experimentar deterioro de sus síntomas depresivos y/o surgimiento de ideas y comportamientos suicidas (intencionalidad suicida) o cambios inusuales del comportamiento, se encuentren o no tomando medicaciones antidepresivas. Este riesgo persiste hasta que ocurra una remisión significativa. Es una experiencia clínica general que los antidepresivos pueden inducir al deterioro de la depresión y al surgimiento de suicidio en ciertos pacientes. En estudios clínicos de corto plazo en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor y otros trastornos psiquiátricos, los antidepresivos incrementaron el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida (intencionalidad suicida).

Análisis combinados de estudios clínicos de corta duración controlados con placebo de 9 antidepresivos (ISRS y otros) en niños y adolescentes con Trastornos Depresivo Mayor, Trastorno Obsesivo Compulsivo u otros trastornos psiquiátricos (un total de 24 estudios en más de 4.400 pacientes), han revelado un mayor riesgo de eventos adversos, representados por comportamiento o pensamiento suicida (intencionalidad suicida) durante los primeros meses de tratamiento en aquellos que recibieron antidepresivos. El riesgo promedio de estos eventos en pacientes que recibieron antidepresivos fue del 4%, el doble del riesgo con placebo el cual fue del 2%. Hubo una variación considerable del riesgo entre drogas, pero la tendencia muestra un incremento en casi todas las drogas estudiadas. El riesgo de intencionalidad suicida se observó más consistentemente en estudios de Trastorno Depresivo Mayor, pero también hubo señales de riesgo en algunos estudios en otras indicaciones psiquiátricas (trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de ansiedad social). No ocurrieron suicidios en ninguno de estos estudios. Se desconoce si el riesgo de suicidio en pacientes pediátricos se extiende con el uso a largo plazo, por ej.: Más allá de varios meses.

Adultos con Trastorno Depresivo Mayor o con trastorno depresivo comórbido de otras enfermedades psiquiátricas tratadas con otros antidepresivos deberían ser observados por un posible deterioro clínico e intencionalidad suicida, especialmente durante los meses iniciales de la terapia antidepresiva, o cuando se realizan cambios de dosis, ya sean incremento o disminución.

En adultos jóvenes, especialmente aquellos con Trastorno Depresivo Mayor, el riesgo de comportamiento suicida puede incrementarse durante el tratamiento con paroxetina. Un análisis de estudios controlados con placebo en adultos con desórdenes psiquiátricos mostraron mayor frecuencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (definidos prospectivamente entre 18 y 24 años de edad) tratados con paroxetina en comparación con placebo (17/776 [2,19%] versus 5/542 [0,92%]; aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En los grupos etarios mayores (25-64 años de edad y ≥65 años), no se observó este incremento. En adultos con Trastorno Depresivo Mayor (todas las edades), hubo un incremento estadísticamente significativo en la frecuencia de comportamiento suicida en pacientes tratados con paroxetina en comparación con los tratados con placebo (11/3.455 [0,32%] versus 1/1.978 [0,05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio).

Sin embargo, la mayoría de los intentos relacionados con paroxetina (8 de 11) fueron en adultos jóvenes en edades comprendidas entre 18 y 30 años. Estos datos de Trastorno Depresivo Mayor sugieren que la mayor frecuencia observada en la población de adultos jóvenes con trastorno psiquiátricos puede extenderse más allá de los 24 años de edad.

Adicionalmente, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que demuestran un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en mayor riesgo de presentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Potencial de Interacción con Inhibidores de la Monoaminoxidasa:

En pacientes bajo tratamiento con otro inhibidor de la recaptación de la serotonina en forma concomitante con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), se han informado reacciones serias y en algunos casos

fatales, incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonos, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios de estado mental que incluyen agitación extrema progresiva a delirio y coma. Estas reacciones también han sido informadas en pacientes que han interrumpido recientemente esa droga y han iniciado un tratamiento con un IMAO. Algunos casos presentaron características similares al síndrome neuroléptico maligno. Si bien no se dispone de datos obtenidos en seres humanos que muestren dicha interacción con el clorhidrato de paroxetina, datos limitados sobre animales sobre los efectos del uso combinado de paroxetina e IMAOs sugieren que estas drogas pueden actuar en forma sinérgica elevando la presión arterial y provocando excitación del comportamiento. Por lo tanto, se recomienda no utilizar **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) en combinación con un IMAO, o dentro de los 14 días de interrumpido el tratamiento con un IMAO. Se deben dejar pasar al menos dos semanas luego de interrumpir **PAXIL® CR** para iniciar el tratamiento con un IMAO.

Potencial de Interacción con Tioridazina:

La administración de tioridazina sola produce la prolongación del intervalo QTc, que está asociada con arritmias ventriculares serias, tales como arritmias del tipo de torsade de pointes, y muerte súbita. Este efecto parece estar relacionado con la dosis.

Un estudio *in vivo* sugiere que las drogas que inhiben el P₄₅₀IID₆, tales como la paroxetina, elevan los niveles de tioridazina en plasma. Por lo tanto, se recomienda no utilizar paroxetina en combinación con tioridazina (Ver **CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES**).

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

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

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

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

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

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

Paroxetina no está indicada en menores de 18 años.

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

PRECAUCIONES:

Generales

Activación de Manía/Hipomanía: Durante las pruebas sobre el clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata realizadas con anterioridad a la comercialización, se registraron casos de hipomanía o manía en aproximadamente el 1,0% de los pacientes unipolares tratados con paroxetina en comparación con el 1,1% y con el 0,3% de los pacientes unipolares tratados con un control activo y con placebo, respectivamente. En un subgrupo de pacientes clasificados como bipolar, la tasa de episodios de manía fue 2,2% para paroxetina de liberación inmediata y del 11,6% para los grupos con control activo combinados. Entre los 1.627 pacientes con Trastorno de Depresión Mayor, Trastorno de Pánico, Trastorno de Ansiedad Social o Trastorno Disfórico Premenstrual tratados con **PAXIL® CR** en estudios clínicos controlados, no se informaron casos de manía o hipomanía. Como con todas las drogas efectivas en el tratamiento del Trastorno de Depresión Mayor, **PAXIL® CR** debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Convulsiones: Durante las pruebas sobre el clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata realizadas con anterioridad a la comercialización, se registraron convulsiones en el 0,1% de los pacientes tratados con paroxetina, una tasa similar a la asociada con otras drogas efectivas en el tratamiento del Trastorno de Depresión Mayor. Entre los 1.627 pacientes tratados con **PAXIL® CR** en estudios clínicos controlados de Trastorno de Depresión Mayor, Trastorno de Pánico, Trastorno de Ansiedad Social o Trastorno Disfórico Premenstrual, un paciente (0,1%) experimentó una convulsión. **PAXIL® CR** se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. Debe ser interrumpido en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Suicidio / Ideas Suicidas y Trastornos Psiquiátricos: La posibilidad de intento de suicidio es un componente inherente al episodio depresivo mayor y puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. Debido a que durante las primeras semanas de tratamiento o más, puede no observarse mejoría, los pacientes deben ser monitoreados hasta que ésta ocurra. Otras condiciones psiquiátricas en las que se prescribe paroxetina pueden también estar asociadas con un aumento en el riesgo del comportamiento suicida. Además, estas condiciones pueden coexistir con el episodio depresivo mayor. Debido a esto, deberían tomarse las mismas precauciones en pacientes con episodio depresivo mayor y en pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Interrupción del Tratamiento con **PAXIL® CR**: No se evaluaron en forma sistemática los eventos adversos al discontinuar el tratamiento con **PAXIL® CR** en la mayoría de los ensayos clínicos; sin embargo, en ensayos clínicos recientes controlados con placebo que utilizaban dosis diarias de **PAXIL® CR** de hasta 37,5 mg/día, se reportaron eventos adversos en forma espontánea mientras se evaluaba la discontinuación del tratamiento con **PAXIL® CR**. Se sometió a los pacientes que recibían 37,5 mg/día a una reducción creciente de la dosis diaria de 12,5 mg/día hasta una dosis de 25 mg/día durante una semana antes de interrumpir el tratamiento. Para pacientes que recibían 25 mg/día o 12,5 mg/día, el tratamiento se interrumpió sin la reducción creciente de la dosis. Con este régimen en esos estudios, se reportaron los siguientes eventos adversos a una incidencia del 2% o superior para **PAXIL® CR** y fueron de por lo menos el doble de los reportados para el grupo de placebo: Mareos (11,9% contra 1,3%), náuseas (5,4% contra 2,7%), nerviosismo (2,4% contra 1,1%) y síntomas adicionales descritos por el investigador como asociados con la reducción o la discontinuación de **PAXIL® CR** (por ejemplo, labilidad emocional, cefalea, agitación, sensaciones de shock eléctrico, fatiga, perturbaciones del sueño) (2,4% contra 0,3%). Estos eventos se reportaron como serios en el 0,3% de los pacientes que discontinuaron el tratamiento con **PAXIL® CR**.

En ensayos clínicos de paroxetina de liberación inmediata que emplearon una fase de reducción con una disminución creciente de la dosis diaria de 10 mg/día hasta una dosis diaria total de 20 mg/día, en lugar de la discontinuación abrupta, los eventos que cumplieron los criterios anteriores fueron: Sueños anormales,

parestesia y mareos. En la mayoría de los pacientes, estos eventos fueron leves a moderados y autolimitantes y no requirieron intervención médica.

Luego de la comercialización del clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata, ha habido algunos informes espontáneos de eventos adversos similares, que posiblemente no guarden relación causal alguna con la droga, al interrumpir el tratamiento con clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata (particularmente al hacerlo en forma abrupta), incluyendo los siguientes: Mareos, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias como sensaciones de shock eléctrico y tinitus), agitación, ansiedad, náuseas y sudoración. Estos eventos por lo general se autolimitan. Se han informado eventos similares para otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Se debe monitorear a los pacientes a fin de detectar estos síntomas al interrumpir el tratamiento, independientemente de la indicación para la cual se prescriba **PAXIL® CR**. Siempre que sea posible se recomienda reducir gradualmente la dosis en lugar de interrumpir el tratamiento en forma abrupta. En caso de que ante una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento se produzcan síntomas intolerables, se puede considerar la posibilidad de retomar la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar reduciendo la dosis pero de manera más gradual (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Acatisia: El uso de paroxetina o de otros inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina ha sido 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 generalmente está asociada con un malestar subjetivo. Ésta tiene una mayor probabilidad de presentarse en las primeras semanas de tratamiento.

Hiponatremia: Se han informado varios casos de hiponatremia con el clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata. La hiponatremia aparentemente fue reversible al interrumpir el tratamiento con paroxetina. La mayoría de estas incidencias se produjeron en sujetos ancianos, algunas en pacientes bajo tratamiento con diuréticos o que de alguna otra forma tienen depleción de volumen.

Síndrome Serotoninérgico: Asociado con el tratamiento con paroxetina puede presentarse el desarrollo de un síndrome serotoninérgico, particularmente cuando se combina con otras drogas serotoninérgicas y con drogas que pudieran deteriorar el metabolismo del clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata. Los síntomas incluyen agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, escalofríos, taquicardia y temblor. No es recomendable el uso concomitante de **PAXIL® CR** con precursores de la serotonina (tal como el triptofano) (Ver **ADVERTENCIAS, INTERACCIONES** - Inhibidores de la Monoaminoxidasa y **PRECAUCIONES**).

Sangrado Anormal: Algunos reportes de caso publicados han documentado la ocurrencia de episodios hemorrágicos en pacientes tratados con fármacos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de serotonina. Estudios epidemiológicos posteriores, tanto de diseño de control de casos como de cohorte, han demostrado una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de hemorragia gastrointestinal superior. En 2 estudios, el uso concurrente de un fármaco antiinflamatorio no esteroide o aspirina potenció el riesgo de hemorragia (Ver **INTERACCIONES**). Aunque estos estudios centraron su atención en el sangrado gastrointestinal superior, existen razones para creer que la hemorragia en otros sitios puede potenciarse de un modo similar. Debe advertirse a los pacientes respecto del riesgo de hemorragia asociada con el uso concomitante de **PAXIL® CR** con antiinflamatorios no esteroides, aspirina u otros fármacos que afecten la coagulación.

Uso en Pacientes con Enfermedades Concomitantes: Es limitada la experiencia clínica con clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes. Se aconseja tener precaución en caso de administrar **PAXIL® CR** en pacientes con enfermedades o condiciones que podrían afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas.

Al igual que con otros ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), se han informado casos infrecuentes de midriasis en estudios realizados con clorhidrato de paroxetina previos a su comercialización. En la literatura se han informado algunos casos de glaucoma de cierre de ángulo agudo asociado con el tratamiento con paroxetina de liberación inmediata. Como la midriasis puede causar el cierre del ángulo agudo en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, se debe tener precaución al prescribir **PAXIL® CR** para pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

PAXIL® CR o la formulación de liberación inmediata aún no ha sido evaluado ni utilizado en ningún grado apreciable en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Se excluyó a los pacientes con estos diagnósticos de los estudios clínicos realizados durante las pruebas previas a la comercialización. No obstante, la evaluación de los electrocardiogramas de 682 pacientes que recibieron clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata en estudios a doble ciego, controlados con placebo, no indicó que la paroxetina esté asociada con el desarrollo de anomalías electrocardiográficas significativas. De manera similar, el clorhidrato de paroxetina no causa cambios clínicamente importantes en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial.

En pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min.) o disfunción hepática severa se producen mayores concentraciones plasmáticas de paroxetina. En dichos pacientes se debe utilizar una dosis inicial inferior (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Se aconseja a los médicos cubrir los siguientes aspectos con los pacientes para los que prescriben **PAXIL® CR**.

Los comprimidos de **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) no deben ser masticados ni triturados y se deben tragar enteros.

Fármacos que Interfieren con la Hemostasia (antiinflamatorios no esteroides, Aspirina, Warfarina, etc.): Debe advertirse a los pacientes sobre el uso concomitante de **PAXIL® CR** y los fármacos antiinflamatorios no esteroides, aspirina u otros fármacos que afecten la coagulación, dado que se ha asociado el uso combinado de estos productos farmacológicos con un mayor riesgo de hemorragia.

Interferencia con el Rendimiento Cognitivo y Motor: Toda droga psicoactiva puede provocar un deterioro del juicio y las habilidades mentales o motoras. Si bien los estudios controlados realizados no han demostrado que el clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata deteriora el rendimiento psicomotor, se debe advertir a los pacientes sobre operar maquinaria riesgosa, incluyendo automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con **PAXIL® CR** no afecta su capacidad para llevar a cabo dichas actividades.

Finalización del Curso del Tratamiento: Si bien es posible que los pacientes perciban mejorías con el tratamiento con **PAXIL® CR** en 1 a 4 semanas, se les debe advertir que deben continuar el tratamiento según lo indicado.

Medicaciones Concomitantes: Se debe advertir a los pacientes de informar a su médico si están tomando o si planean tomar alguna droga de prescripción o de venta libre, dado que existe el potencial de interacciones.

Alcohol: Si bien aún no se ha demostrado que el clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata aumenta el deterioro de las habilidades mentales y motoras causado por el alcohol, se debe advertir a los pacientes que eviten tomar alcohol mientras estén bajo tratamiento con **PAXIL® CR**.

Embarazo: Se debe aconsejar a las pacientes de notificar a su médico si quedan embarazadas o si planean quedar embarazadas durante el tratamiento.

Lactancia: Se debe aconsejar a las pacientes que notifiquen a su médico si están amamantando (Ver **PRECAUCIONES – Lactancia**).

Pruebas de Laboratorio

No se recomiendan pruebas de laboratorio específicas.

INTERACCIONES:

Triptofano: Como con otros inhibidores de la recaptación de la serotonina, puede producirse una interacción entre paroxetina y triptofano cuando se administran en forma concomitante. Se han informado experiencias adversas, principalmente cefaleas, náuseas, sudoración y mareos, cuando se administró triptofano a pacientes bajo tratamiento con paroxetina de liberación inmediata. Consecuentemente, no se recomienda el uso concomitante de **PAXIL® CR** con triptofano (Ver **PRECAUCIONES, Síndrome Serotoninérgico**)

Inhibidores de la Monoaminoxidasa: Ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**.

Drogas serotoninérgicas: Basado en el mecanismo de acción de la paroxetina y su potencialidad para

generar un síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se administra **PAXIL® CR** conjuntamente con otras drogas o agentes que pueden afectar los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica, como el triptofano, triptanos, inhibidores de la recaptación de serotonina, linezolid (un antibiótico que es IMAO no selectivo reversible), litio, tramadol, o hipericina (Ver **PRECAUCIONES, Síndrome Serotoninérgico**).

Tioridazina: Ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**.

Warfarina: Datos preliminares sugieren que posiblemente haya una interacción farmacodinámica (que causa una mayor tendencia al sangrado a pesar de un tiempo de protrombina inalterado) entre paroxetina y warfarina. Dado que es escasa la experiencia clínica, se debe tener precaución al administrar **PAXIL® CR** y warfarina en forma concomitante.

Triptanos: Se han informado con posterioridad a la comercialización casos infrecuentes de debilidad, hiperreflexia e incoordinación luego del uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y un triptano. En caso de requerirse clínicamente el tratamiento concomitante con sumatriptan y un ISRS (por ejemplo, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina), se aconseja mantener al paciente bajo una adecuada observación (Ver **PRECAUCIONES, Síndrome Serotoninérgico**).

Drogas que Afectan el Metabolismo Hepático: El metabolismo y la farmacocinética de paroxetina pueden verse afectados por la inducción o la inhibición de enzimas metabolizadoras de la droga.

Cimetidina: La cimetidina inhibe muchas enzimas del citocromo P₄₅₀ (oxidativas). En un estudio en el que se administró paroxetina de liberación inmediata (30 mg q.d.) por vía oral durante 4 semanas, las concentraciones plasmáticas de paroxetina en estado estable aumentaron en aproximadamente un 50% durante la administración concomitante con cimetidina oral (300 mg t.i.d.) durante la semana final. Por lo tanto, cuando se administren estas drogas en forma concomitante, se debe ajustar la dosificación de **PAXIL® CR** luego de la dosis inicial en base al efecto clínico. El efecto de paroxetina sobre la farmacocinética de la cimetidina no ha sido estudiado.

Fenobarbital: El fenobarbital induce muchas enzimas del citocromo P₄₅₀ (oxidativas). Cuando se administró una monodosis oral de 30 mg de paroxetina de liberación inmediata durante un tratamiento con fenobarbital en estado estable (100 mg q.d. durante 14 días), el AUC y el T_{1/2} de la paroxetina se redujeron (por un promedio del 25% y 38%, respectivamente) en comparación con la paroxetina administrada sola. El efecto de la paroxetina sobre la farmacocinética de fenobarbital aún no se ha estudiado. Dado que la paroxetina exhibe una farmacocinética no lineal, es posible que los resultados de este estudio no aborden el caso en el que las dos drogas se estén dosificando en forma crónica. No se considera necesario un ajuste de la dosificación inicial de **PAXIL® CR** cuando se administra en forma concomitante con fenobarbital; todo ajuste subsiguiente debe hacerse en función del efecto clínico.

Fenitoína: Cuando se administró una monodosis oral de 30 mg de paroxetina de liberación inmediata durante un tratamiento con fenitoína en estado estable (300 mg q.d. durante 14 días), el AUC y el T_{1/2} de la paroxetina se redujeron (en un promedio del 50% y 35%, respectivamente) en comparación con la paroxetina de liberación inmediata administrada sola. En otro estudio, cuando se administró una monodosis oral de 300 mg de fenitoína durante un tratamiento con paroxetina en estado estable (30 mg q.d. durante 14 días), el AUC de la fenitoína se redujo levemente (en un promedio del 12%) en comparación con la fenitoína administrada sola. Dado que ambas drogas exhiben una farmacocinética no lineal, es posible que estos estudios no aborden el caso en el que las dos drogas se estén dosificando en forma crónica. No se considera necesario un ajuste de la dosificación inicial cuando **PAXIL® CR** se administra en forma concomitante con fenitoína; todo ajuste subsiguiente debe hacerse en función del efecto clínico (Ver **REACCIONES ADVERSAS, Casos Informados con Posterioridad a la Comercialización**).

Drogas Metabolizadas por el Citocromo P₄₅₀IID₆: Muchas drogas, incluyendo la mayoría de las drogas efectivas en el tratamiento del trastorno de depresión mayor (paroxetina, otros ISRS y muchos tricíclicos), son metabolizadas por la isoenzima P₄₅₀IID₆ del citocromo P₄₅₀. Como otros agentes que son metabolizados por la isoenzima P₄₅₀IID₆, la paroxetina puede inhibir significativamente la actividad de esta isoenzima. En la mayoría de los pacientes (>90%), esta isoenzima P₄₅₀IID₆ se satura tempranamente durante la dosificación con paroxetina. En un estudio, la administración diaria de paroxetina de liberación inmediata (20 mg q.d.) en condiciones de estado estable aumentó la C_{máx}, el AUC y el T_{1/2} de la desipramina administrada en monodosis (100 mg) en un promedio de aproximadamente dos, cinco y tres veces, respectivamente. Aún no

se ha estudiado formalmente el uso concomitante de **PAXIL® CR** con otras drogas metabolizadas por el citocromo P₄₅₀IID₆, pero posiblemente requiera dosis menores que las habitualmente prescritas tanto para **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) como para la otra droga.

Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar en forma concomitante **PAXIL® CR** con otras drogas que son metabolizadas por esta isoenzima, incluyendo ciertas drogas efectivas en el tratamiento del trastorno de depresión mayor (por ejemplo, nortriptilina, amitriptilina, imipramina, desipramina y fluoxetina), fenotiazinas, risperidona, antiarrítmicos del Tipo 1C (por ejemplo, propafenona, flecainida y encainida), o que inhiben esta enzima (por ejemplo, quinidina) y metoprolol.

No obstante, dado el riesgo de arritmias ventriculares serias y muerte súbita potencialmente asociadas con niveles elevados de tioridazina en plasma, la paroxetina y la tioridazina no deben administrarse en forma concomitante (Ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS**).

En estado estable, cuando la vía de la P₄₅₀IID₆ se ha saturado esencialmente, la eliminación de paroxetina es regulada por isoenzimas del P₄₅₀ alternativas que, a diferencia de la P₄₅₀IID₆, no muestran evidencia de saturación (Ver **INTERACCIONES – Antidepresivos Tricíclicos**).

Drogas Metabolizadas por el Citocromo P₄₅₀IIIA₄: Un estudio de interacción *in vivo* en el que se administraron en forma concomitante y en condiciones de estado estable paroxetina y terfenadina, un sustrato de la P₄₅₀IIIA₄, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Asimismo, estudios *in vitro* han demostrado que el ketoconazol, un potente inhibidor de la actividad de la P₄₅₀IIIA₄, es al menos 100 veces más potente que la paroxetina como inhibidor del metabolismo de varios sustratos para esta enzima, incluyendo la terfenadina, astemizol, cisaprida, triazolam y ciclosporina. Sobre la base del supuesto de que la relación entre la K_i *in vitro* de paroxetina y su falta de efecto sobre la eliminación *in vivo* de terfenadina predice su efecto sobre otros sustratos de la IIIA₄, el grado de inhibición que tiene la paroxetina sobre la actividad de la IIIA₄ probablemente no sea de relevancia clínica.

Antidepresivos Tricíclicos (ATC): Se indica tener precaución al administrar antidepresivos tricíclicos (ATC) en forma concomitante con **PAXIL® CR** dado que la paroxetina puede inhibir el metabolismo de los ATC. Posiblemente se requiera un monitoreo de las concentraciones de ATC en plasma, y reducir la dosis del ATC, si se administra un ATC en forma concomitante con **PAXIL® CR** (Ver **INTERACCIONES – Drogas Metabolizadas por el Citocromo P₄₅₀IID₆**).

Drogas de Elevada Unión a Proteínas Plasmáticas: Dado que la paroxetina presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas, la administración de **PAXIL® CR** a un paciente que se encuentra bajo tratamiento con otra droga con una elevada unión a proteínas puede causar mayores concentraciones libres de la otra droga, lo cual plantea la posibilidad de que se produzcan eventos adversos. De manera inversa, se podrían producir efectos adversos por el desplazamiento de la paroxetina por otras drogas con elevada unión a proteínas.

Fármacos que interfieren con la hemostasia (antiinflamatorios no esteroideos, aspirina, warfarina, etc.): La liberación de serotonina producida por las plaquetas desempeña una función importante en la hemostasia. Estudios epidemiológicos de diseño de control de casos y de cohorte que han demostrado una asociación entre el uso de fármacos psicotrópicos que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de hemorragia gastrointestinal superior también han demostrado que el uso concurrente de un *antiinflamatorio no esteroide* o aspirina potencia el riesgo de hemorragia.

Alcohol: Si bien la paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y motoras causado por el alcohol, se debe advertir a los pacientes que eviten tomar alcohol mientras estén bajo tratamiento con **PAXIL® CR**.

Litio: Un estudio de múltiples dosis con clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata ha demostrado que no hay interacción farmacocinética entre la paroxetina y el carbonato de litio. No obstante, debido al potencial síndrome serotoninérgico, se debe proceder con precaución cuando se administra conjuntamente clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata con litio.

Digoxina: La farmacocinética de paroxetina en estado estable no fue alterada cuando se administró con digoxina en estado estable. El AUC medio de digoxina en estado estable se redujo en un 15% en presencia de paroxetina. Dada la escasez de experiencia clínica, se debe proceder con precaución al administrar **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) y digoxina en forma concomitante.

Diazepam: En condiciones de estado estable, el diazepam no parece afectar la cinética de la paroxetina.

Los efectos de la paroxetina sobre el diazepam aún no han sido evaluados.

Proclidina: La administración diaria oral de paroxetina de liberación inmediata (30 mg q.d.) aumentó los valores de AUC_{0-24} , $C_{máx}$ y $C_{mín}$ de proclidina (5 mg oral q.d.) en un 35%, 37% y 67%, respectivamente, en comparación con proclidina administrada sola en estado estable. En caso de detectarse efectos anticolinérgicos, se debe reducir la dosis de proclidina.

Betabloqueantes: En un estudio en el que se administró propranolol (80 mg b.i.d.) por vía oral durante 18 días, las concentraciones plasmáticas establecidas en estado estable de propranolol permanecieron inalteradas durante la administración concomitante con paroxetina de liberación inmediata (30 mg q.d.) durante los últimos 10 días. Los efectos del propranolol sobre la paroxetina aún no han sido evaluados (Ver **REACCIONES ADVERSAS, Casos Informados con Posterioridad a la Comercialización**).

Teofilina: Se han informado casos de niveles elevados de teofilina asociados con el tratamiento con paroxetina de liberación inmediata. Si bien esta interacción no ha sido estudiada formalmente, se recomienda monitorear los niveles de teofilina cuando estas drogas se administren en forma concomitante.

Fosamprenavir/Ritonavir: La coadministración de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de paroxetina. Cualquier ajuste de dosis debe ser guiado por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Tratamiento Electroconvulsivo (TEC): No se han realizado estudios clínicos sobre el uso combinado de TEC y **PAXIL® CR**.

Pimozida: En un estudio con una única dosis baja de pimozida (2 mg) se han demostrado niveles incrementados de la misma cuando se coadministró con paroxetina.

Mientras que el mecanismo de esta interacción no se conoce, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y su conocida habilidad de prolongar el intervalo QT, está contraindicado el uso concomitante de pimozida y **PAXIL® CR** (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis: Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años de duración en roedores a los que se les administró paroxetina en la dieta a dosis de 1; 5 y 25 mg/kg/día (ratones) y de 1; 5 y 20 mg/kg/día (ratas). Estas dosis representan aproximadamente hasta 2 (ratones) y 3 (ratas) veces la máxima dosis recomendada en el ser humano sobre la base mg/m^2 . Hubo un número significativamente mayor de ratas macho en el grupo de la dosis elevada con sarcomas de células reticulares (1/100, 0/50, 0/50 y 4/50 para los grupos de control y de dosis baja, media y elevada, respectivamente) y una tendencia lineal significativamente mayor en todos los grupos de dosis en cuanto a la incidencia de tumores linforreticulares en ratas macho. Las ratas hembra no resultaron afectadas. Si bien hubo un incremento relacionado con la dosis en la cantidad de tumores en ratones, no se observó aumento relacionado con la droga en cuanto a la cantidad de ratones con tumores. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos con respecto a los seres humanos.

Mutagénesis: La paroxetina no produjo efectos genotóxicos en una batería de 5 ensayos *in vitro* y 2 *in vivo* que consistieron en: Ensayo de mutación bacteriana, ensayo de mutación de linfoma en ratones, ensayo de síntesis de ADN no programada y pruebas para detectar aberraciones citogenéticas *in vivo* en la médula ósea de ratones e *in vitro* en linfocitos humanos y en una prueba letal dominante en ratas.

Deterioro de la fertilidad: Se observó una menor tasa de preñez en estudios de reproducción realizados en ratas a una dosis de paroxetina de 15 mg/kg/día que representa aproximadamente dos veces la dosis máxima recomendada en seres humanos sobre la base mg/m^2 . Se produjeron lesiones irreversibles en el tracto reproductor de ratas macho luego de la dosificación en estudios de toxicidad de 2 a 52 semanas de duración. Estas lesiones consistieron en vacuolación del epitelio tubular del epidídimo a la dosis de 50 mg/kg/día y cambios atrópicos en los túbulos seminíferos de los testículos con espermatogénesis detenida a 25 mg/kg/día (aproximadamente 8 y 4 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos sobre la base mg/m^2).

Embarazo:

Estudios epidemiológicos demostraron que niños nacidos de mujeres que han sido expuestas a la

paroxetina durante el primer trimestre del embarazo tuvieron un incremento en el riesgo de padecer malformaciones cardiovasculares, principalmente defectos ventriculares y del atrio septal. En general, los defectos septales pueden ser sintomáticos y requerir cirugía o pueden ser asintomáticos y resolver espontáneamente. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con paroxetina, debe ser advertida del daño potencial para el feto. A menos que el beneficio de la paroxetina para la madre justifique continuar el tratamiento, debe considerarse discontinuar la terapia o se debe cambiar por otro antidepresivo. (Ver **PRECAUCIONES** – Interrupción del Tratamiento con **PAXIL® CR**). Para mujeres que están intentando quedar embarazadas, o están en el primer trimestre del embarazo, el tratamiento con paroxetina debería ser iniciado sólo luego de considerar otros posibles tratamientos.

Un estudio basado en el registro nacional Sueco evaluó niños nacidos de 6.896 mujeres que habían sido expuestas a antidepresivos en estadios tempranos del embarazo (5.123 mujeres expuestas a ISRSs; incluyendo 815 mujeres expuestas a paroxetina). Los niños expuestos a paroxetina en el comienzo de su gestación tuvieron un incremento en el riesgo de malformaciones cardiovasculares (principalmente defectos ventriculares y del atrio septal) comparado con el registro de la población entera (OR 1,8; Intervalo de confianza de 95% 1,1 – 2,8). La tasa de malformaciones cardiovasculares seguidas a la exposición de paroxetina en los estadios tempranos del embarazo fue del 2% contra el 1% observado en el registro de la población entera. Entre los niños expuestos a la paroxetina, un estudio de los datos mostró que no hubo incremento en el riesgo total de malformaciones congénitas.

Un estudio retrospectivo separado de cohorte utilizando datos de la US United Healthcare evaluó a 5.956 niños de madres expuestas a paroxetina o a otros antidepresivos durante el primer trimestre (n=815 para la paroxetina). Este estudio mostró una tendencia incrementada en el riesgo de malformaciones cardiovasculares con el uso de paroxetina comparada con otros antidepresivos. (OR 1,5; Intervalo de confianza de 95% 0,8 – 2,9) La prevalencia de las malformaciones cardiovasculares seguidas al primer trimestre fue de 1,5% para la paroxetina contra el 1 % para otros antidepresivos. Nueve de 12 niños con malformaciones cardiovasculares cuyas madres fueron administradas con paroxetina en el primer trimestre tuvieron defectos ventriculares. Este estudio también sugirió un incremento en el riesgo total de las malformaciones congénitas (incluidas los defectos cardiovasculares) por el uso de paroxetina en contraposición con el uso de otros antidepresivos (OR 1,8; Intervalo de confianza 95% 1,2 – 2,8). La prevalencia de las malformaciones congénitas seguidas a la exposición de paroxetina durante el primer trimestre fue de 4% contra el 2% para otros antidepresivos.

Se realizaron estudios de reproducción a dosis de hasta 50 mg/kg/día en ratas y 6 mg/kg/día en conejos que fueron tratados durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente 8 (ratas) y 2 (conejos) veces la dosis máxima recomendada para seres humanos sobre la base mg/m². Estos estudios no han revelado evidencia alguna de efectos teratogénicos. No obstante, en las ratas, hubo un aumento en las muertes de las crías durante los primeros 4 días de lactancia cuando la administración tuvo lugar durante el último trimestre de la gestación y fue continuada durante toda la lactancia. Este efecto se produjo a una dosis de 1 mg/kg/día o aproximadamente equivalente a un sexto de la dosis máxima recomendada para seres humanos sobre la base mg/m². No se determinó la dosis sin efectos para la mortalidad de crías de rata. Se desconoce la causa de estas muertes. No se han realizado estudios suficientes y bien controlados en mujeres embarazadas. Esta droga sólo debe usarse durante el embarazo cuando el potencial beneficio justifique el posible riesgo para el feto.

Efectos no teratogénicos: Los neonatos expuestos a **PAXIL® CR** y otros ISRS o INSRS, durante el tercer trimestre del embarazo, han desarrollado complicaciones requiriendo una hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación parenteral. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente luego del parto. Los hallazgos clínicos reportados han incluido: sufrimiento respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas relacionados con la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características son consistentes tanto con el efecto tóxico de los ISRS e INSRS o, posiblemente, un síndrome de discontinuación. Debe notarse que, en algunos casos, la evaluación clínica es consistente con el síndrome serotoninérgico (Ver **ADVERTENCIAS, Potencial de Interacción con Inhibidores de la Monoaminoxidasa**).

Niños expuestos a ISRS en estadíos avanzados del embarazo, pueden tener un incremento en el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPP). La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido está asociada con una morbilidad y mortalidad neonatal substancial. En un estudio de control de casos de 377 mujeres con niños nacidos con HPP y 836 mujeres con niños nacidos sanos, el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar persistente del recién nacido fue aproximadamente seis veces mayor en niños expuestos a ISRS luego de la semana 20 de gestación comparado con niños que no habían sido expuestos a ISRS durante el embarazo. La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido ocurre en un 1 a 2 por 1.000 de nacimientos con vida en la población general.

Se han reportado en la etapa posterior a la comercialización nacimientos prematuros en mujeres expuestas a la paroxetina y otros ISRS.

Trabajo de Parto y Parto

Se desconoce el efecto de paroxetina en el trabajo de parto y en el parto en seres humanos.

Lactancia

Al igual que muchas otras drogas, la paroxetina es excretada en la leche humana, y se debe tener precaución al administrar **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) a una mujer en período de lactancia.

Uso Pediátrico

Aún no se han establecido la seguridad y efectividad en la población pediátrica.

Se han realizado tres estudios controlados con placebo en 752 pacientes pediátricos con Trastorno Depresivo Mayor con Aropax® y los datos obtenidos no fueron suficientes para sustentar su uso en pacientes pediátricos.

En estudios clínicos controlados con placebo conducidos con pacientes pediátricos, se reportaron los siguientes eventos adversos en al menos 2% de los pacientes pediátricos tratados con clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata y ocurrieron en al menos el doble de los pacientes pediátricos tratados con placebo: Inestabilidad emocional (incluyendo la realización de daño a sí mismo, pensamientos suicidas, intencionalidad suicida, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblor, sudoración, hiperquinesia y agitación (Ver **Interrupción del tratamiento con PAXIL® CR**).

Los eventos reportados luego de la interrupción del tratamiento con clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata en estudios clínicos pediátricos, los cuales incluyeron un régimen escalonado, que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes que recibieron clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata y que ocurrieron en al menos el doble de los tratados con placebo, fueron: Inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intencionalidad suicida, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareo, náusea y dolor abdominal (Ver **Interrupción del tratamiento con PAXIL® CR**)

Uso Geriátrico

En estudios clínicos realizados a nivel mundial con anterioridad a la comercialización usando clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata, el 17% de los pacientes tratados con paroxetina (aproximadamente 700) eran mayores de 65 años de edad. Estudios farmacocinéticos revelaron una menor eliminación en los ancianos, y se recomienda una dosis inicial menor; no obstante, no hubo diferencias generales en el perfil de eventos adversos entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes, y la efectividad fue similar en los pacientes más jóvenes y en los más ancianos (Ver **Farmacología Clínica y POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En un estudio controlado que se enfocó específicamente en pacientes ancianos con trastorno de depresión mayor, **PAXIL® CR** demostró ser seguro y efectivo en el tratamiento de pacientes ancianos (>60 años de edad) con trastorno de depresión mayor. (Ver **Estudios Clínicos y Reacciones Adversas – Tabla 2**).

REACCIONES ADVERSAS:

La información incluida bajo la sección “Hallazgos Adversos Observados en Estudios a Corto Plazo

Controlados con Placebo Usando **PAXIL® CR**” dentro del título REACCIONES ADVERSAS está basada en datos obtenidos de diez estudios clínicos controlados con placebo. Tres de estos estudios se realizaron en pacientes con trastorno de depresión mayor, tres estudios en pacientes con trastorno de pánico, un estudio en pacientes con trastorno de ansiedad social y tres estudios en pacientes mujeres con trastorno disfórico premenstrual. Dos de los estudios sobre trastorno de depresión mayor, en los que participaron pacientes en el rango etario de 18 a 65 años, se aunaron. La información obtenida de un tercer estudio sobre trastorno de depresión mayor, que se enfocó en pacientes ancianos (60 a 88 años de edad), se presenta en forma separada al igual que la información de los estudios sobre el trastorno de pánico y la información sobre estudios del trastorno disfórico premenstrual. La información sobre eventos adversos adicionales asociados con **PAXIL® CR** y la formulación de liberación inmediata de clorhidrato de paroxetina se incluye en una subsección separada (Ver **Otros Eventos**).

Hallazgos Adversos Observados en Estudios a Corto Plazo Controlados con Placebo usando PAXIL® CR:

Eventos Adversos Asociados con la Interrupción del Tratamiento Trastorno de Depresión Mayor

El diez por ciento (21/212) de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso en la suma de dos estudios de pacientes con trastorno de depresión mayor. Los eventos más comunes ($\geq 1\%$) asociados con la interrupción y considerados relacionados con la droga (es decir, aquellos eventos asociados con abandonos a una proporción aproximadamente dos veces mayor o más para **PAXIL® CR** en comparación con el placebo) incluyeron:

	PAXIL® CR (n=212)	Placebo (n=211)
Náuseas	3,7%	0,5%
Astenia	1,9%	0,5%
Mareos	1,4%	0,0%
Somnolencia	1,4%	0,0%

En un estudio controlado con placebo de pacientes ancianos con trastorno de depresión mayor, el 13% (13/104) de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso. Los eventos que cumplieron con los criterios descritos anteriormente incluyen:

	PAXIL® CR (n=104)	Placebo (n=109)
Náuseas	2,9%	0,0%
Cefaleas	1,9%	0,9%
Depresión	1,9%	0,0%
Prueba de función hepática anormal	1,9%	0,0%

Trastorno de Pánico

El 11% (50/444) de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** en estudios sobre el trastorno de pánico interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso. Los eventos que cumplieron con los criterios descriptos anteriormente incluyen:

	PAXIL® CR (n=444)	Placebo (n=445)
--	------------------------------	----------------------------

Náuseas	2,9%	0,4%
Insomnio	1,8%	0,0%
Cefaleas	1,4%	0,2%
Astenia	1,1%	0,0%

Trastorno de Ansiedad Social

El 3% (5/186) de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** en el estudio del trastorno de ansiedad social interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso. Los eventos que cumplieron con los criterios descriptos anteriormente incluyen:

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

Trastorno Disfórico Premenstrual

El 13% (88/681) de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** en los estudios del trastorno disfórico premenstrual interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso.

En la siguiente tabla se muestran los eventos más comunes ($\geq 1\%$) asociados con la discontinuación del tratamiento en cualquiera de los grupos tratados con **PAXIL® CR** con una tasa de incidencia de, por lo menos, el doble de la del placebo en los estudios clínicos del trastorno disfórico premenstrual. Esta tabla también muestra aquellos eventos que fueron dosis-dependiente (*), definidos como los eventos que tuvieron una tasa de incidencia con 25 mg de **PAXIL® CR** de, por lo menos, el doble de la del grupo de 12,5 mg (así como también el grupo placebo).

	PAXIL® CR 25 mg n = 348	PAXIL® CR 12,5 mg n = 333	Placebo n = 349
TOTAL	15%	9,9%	6,3%
Náusea*	6,0%	2,4%	0,9%
Astenia	4,9%	3,0%	1,4%
Somnolencia*	4,3%	1,8%	0,3%
Insomnio	2,3%	1,5%	0,0%
Problemas de Concentración*	2,0%	0,6%	0,3%
Sequedad Bucal*	2,0%	0,6%	0,3%
Mareos*	1,7%	0,6%	0,6%
Reducción de Apetito*	1,4%	0,6%	0,0%
Sudoración*	1,4%	0,0%	0,3%
Temblor*	1,4%	0,3%	0,0%
Bostezos*	1,1%	0,0%	0,0%
Diarrea	0,9%	1,2%	0,0%

Eventos Adversos Comúnmente Observados

Trastorno de Depresión Mayor

Los eventos adversos más comúnmente observados en asociación con el uso de **PAXIL® CR** en una suma de dos estudios (incidencia del 5,0% o mayor e incidencia para **PAXIL® CR** al menos dos veces mayor a la del placebo, derivado de la Tabla 1 a continuación) fueron: Eyaculación anormal, visión anormal, constipación, disminución de la libido, diarrea, mareos, trastornos genitales femeninos, náuseas,

somnolencia, sudoración, traumatismo, temblor y bostezos.

Utilizando los mismos criterios, los eventos adversos asociados con el uso de **PAXIL® CR** en un estudio realizado en pacientes ancianos con trastorno de depresión mayor fueron: Eyaculación anormal, constipación, reducción del apetito, sequedad bucal, impotencia, infección, disminución de la libido, sudoración y temblor.

Trastorno de Pánico

En la suma de los estudios sobre el trastorno de pánico, los eventos adversos que cumplieron con estos criterios fueron: Eyaculación anormal, somnolencia, impotencia, disminución de la libido, temblor, sudoración y trastornos genitales femeninos (por lo general anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo).

Trastorno de Ansiedad Social

En el estudio del trastorno de ansiedad social, los eventos adversos observados fueron: Náuseas, astenia, eyaculación anormal, sudoración, somnolencia, impotencia, insomnio y disminución de la libido.

Trastorno Disfórico Premenstrual

Los eventos adversos más comúnmente asociados al uso de **PAXIL® CR** (5,0% de incidencia o más y una incidencia de **PAXIL® CR** de al menos el doble respecto del placebo, derivado de la Tabla 5) fueron: Náuseas, astenia, disminución de la libido, somnolencia, insomnio, trastornos genitales femeninos, sudoración, mareos, diarrea y constipación.

Incidencia en Estudios Clínicos Controlados

La Tabla 1 enumera los eventos adversos que se produjeron en una incidencia del 1% o mayor entre los pacientes tratados con **PAXIL® CR**, rango etario 18-65 años, que participaron en dos estudios controlados con placebo a corto plazo (12 semanas) sobre el trastorno de depresión mayor, en los cuales los pacientes recibieron dosis dentro del rango 25-62,5 mg/día. La Tabla 2 enumera eventos adversos informados a una incidencia del 5% o mayor entre los pacientes ancianos tratados con **PAXIL® CR** (rango etario 60-88 años) que participaron en un estudio controlado con placebo a corto plazo (12 semanas) sobre el trastorno de depresión mayor, en el cual los pacientes recibieron dosis dentro del rango 12,5-50 mg/día. La Tabla 3 enumera eventos adversos informados a una incidencia del 1% o mayor entre los pacientes tratados con **PAXIL® CR** (rango etario 19-72 años) que participaron en un estudio controlado con placebo a corto plazo (10 semanas) sobre el trastorno de pánico, en el cual los pacientes recibieron dosis dentro del rango 12,5-75 mg/día. La Tabla 4 enumera los eventos adversos reportados con una incidencia del 1% o más entre los pacientes adultos tratados con **PAXIL® CR** que participaron en un estudio de corto plazo (12 semanas), doble ciego, controlado con placebo para el trastorno de ansiedad social y dosificados en un rango de 12,5 mg/día a 37,5 mg/día. La Tabla 5 enumera los eventos adversos, ocurridos con una incidencia del 1% o más entre los pacientes tratados con **PAXIL® CR** quienes participaron en 3 estudios de 12 semanas de duración, controlados con placebo para el trastorno disfórico premenstrual con dosis de 12,5 - 25 mg/día. Los eventos adversos informados se clasificaron usando una terminología de diccionario estándar basada en COSTART.

El médico debe tener en cuenta que estas cifras no pueden usarse para predecir la incidencia de efectos secundarios en el curso de la práctica médica habitual, donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que prevalecieron en los estudios clínicos. De manera similar, las frecuencias citadas no pueden ser comparadas con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas que involucraron diferentes tratamientos, usos e investigadores. No obstante, las cifras citadas le ofrecen al médico prescriptor ciertos fundamentos para estimar el aporte relativo de los factores farmacológicos o no farmacológicos con respecto a la tasa de incidencia de efectos secundarios en la población estudiada.

Tabla 1. Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que Tuvieron Lugar en $\geq 1\%$ de los Pacientes Tratados con **PAXIL® CR en la Suma de Dos Estudios sobre el Trastorno de Depresión Mayor^{1,2}**

Sistema Corporal/Evento Adverso	% que informó el evento
--	--------------------------------

	PAXIL® CR (n=212)	Placebo (n=211)
General		
Cefaleas	27%	20%
Astenia	14%	9%
Infección ³	8%	5%
Dolor abdominal	7%	4%
Dolor de espalda	5%	3%
Traumatismo ⁴	5%	1%
Dolor ⁵	3%	1%
Reacción alérgica ⁶	2%	1%
Sistema cardiovascular		
Taquicardia	1%	0%
Vasodilatación ⁷	2%	0%
Sistema digestivo		
Náuseas	22%	10%
Diarrea	18%	7%
Sequedad bucal	15%	8%
Constipación	10%	4%
Flatulencia	6%	4%
Disminución del apetito	4%	2%
Vómitos	2%	1%
Sistema nervioso		
Somnolencia	22%	8%
Insomnio	17%	9%
Mareos	14%	4%
Disminución de la libido	7%	3%
Temblor	7%	1%
Hipertonía	3%	1%
Parestesia	3%	1%
Agitación	2%	1%
Confusión	1%	0%
Sistema Respiratorio		
Bostezos	5%	0%
Rinitis	4%	1%
Exacerbación de tos	2%	1%
Bronquitis	1%	0%
Piel y apéndices		
Sudoración	6%	2%
Fotosensibilidad	2%	0%
Sentidos especiales		
Visión anormal ⁸	5%	1%
Trastorno del gusto	2%	0%
Sistema urogenital		
Eyacuación anormal ^{9, 10}	26%	1%
Trastornos genitales femeninos ^{9, 11}	10%	<1%
Impotencia ⁹	5%	3%
Infecciones de las vías urinarias	3%	1%
Trastornos menstruales ⁹	2%	<1%
Vaginitis ⁹	2%	0%

1. No se incluyen los eventos adversos para los que la incidencia de casos en el grupo de **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) fue menor o igual a la incidencia en el grupo placebo. Estos eventos son: Sueños anormales, ansiedad, artralgia, despersonalización, dismenorrea, dispepsia, hipercinesia, aumento del apetito, mialgia, nerviosismo, faringitis, púrpura, rash, trastornos respiratorios, sinusitis, frecuencia urinaria y aumento de peso.
2. <1% significa mayor que cero y menor que 1%.
3. Mayormente gripe.
4. Una amplia variedad de lesiones sin patrón evidente.
5. Dolor en una serie de ubicaciones sin patrón evidente.
6. Más frecuentemente síntomas alérgicos estacionales.
7. Por lo general, enrojecimiento.
8. Mayormente visión borrosa.
9. En base a la cantidad de varones o mujeres.
10. Mayormente anorgasmia o eyaculación retrasada.
11. Mayormente anorgasmia u orgasmo retrasado.

Tabla 2. Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que Tuvieron Lugar en ≥5% de los Pacientes Tratados con PAXIL® CR en un Estudio Realizado en Pacientes Ancianos con Trastorno de Depresión Mayor^{1,2}		
Sistema Corporal/Evento Adverso	% que informó el evento	
	PAXIL® CR (n=104)	Placebo (n=109)
General		
Cefaleas	17%	13%
Astenia	15%	14%
Traumatismo	8%	5%
Infección	6%	2%
Sistema digestivo		
Sequedad bucal	18%	7%
Diarrea	15%	9%
Constipación	13%	5%
Dispepsia	13%	10%
Disminución del apetito	12%	5%
Flatulencia	8%	7%
Sistema nervioso		
Somnolencia	21%	12%
Insomnio	10%	8%
Mareos	9%	5%
Disminución de la libido	8%	<1%
Temblor	7%	0%
Piel y apéndices		
Sudoración	10%	<1%
Sistema urogenital		
Eyaculación anormal ^{3,4}	17%	3%
Impotencia ³	9%	3%

1. No se incluyen los eventos adversos para los que la incidencia de casos en el grupo **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) fue menor o igual a la incidencia en el grupo placebo. Estos eventos son náuseas y trastornos respiratorios.
2. <1% significa mayor que cero y menor que 1%.
3. En base a la cantidad de varones.
4. Mayormente anorgasmia o eyaculación retrasada.

Tabla 3. Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que Tuvieron Lugar en $\geq 1\%$ de los Pacientes Tratados con PAXIL[®] CR en la Suma de Tres Estudios sobre el Trastorno de Pánico^{1, 2}		
Sistema Corporal/Evento Adverso	% que informó el evento	
	PAXIL[®] CR (n=444)	Placebo (n=445)
General		
Astenia	15%	10%
Dolor abdominal	6%	4%
Traumatismo ³	5%	4%
Sistema cardiovascular		
Vasodilatación ⁴	3%	2%
Sistema digestivo		
Náuseas	23%	17%
Sequedad bucal	13%	9%
Diarrea	12%	9%
Constipación	9%	6%
Disminución del apetito	8%	6%
Trastornos metabólicos/nutricionales		
Pérdida de peso	1%	0%
Sistema musculoesquelético		
Mialgias	5%	3%
Sistema nervioso		
Insomnio	20%	11%
Somnolencia	20%	9%
Disminución de la libido	9%	4%
Nerviosismo	8%	7%
Tembor	8%	2%
Ansiedad	5%	4%
Agitación	3%	2%
Hipertonía ⁵	2%	<1%
Mioclonos	2%	<1%
Sistema Respiratorio		
Sinusitis	8%	5%
Bostezos	3%	0%
Piel y apéndices		
Sudoración	7%	2%
Sentidos especiales		
Visión anormal ⁶	3%	<1%
Sistema urogenital		
Eyacuación anormal ^{7, 8}	27%	3%
Impotencia ⁷	10%	1%
Trastornos genitales femeninos ^{9, 10}	7%	1%
Frecuencia urinaria	2%	<1%
Deterioro de la micción	2%	<1%
Vaginitis ⁹	1%	<1%

1. No se incluyen los eventos adversos para los que la incidencia de casos en el grupo de **PAXIL[®] CR** (clorhidrato de paroxetina) fue menor o igual a la incidencia en el grupo placebo. Estos eventos son: Sueños anormales, reacción alérgica, dolor de espalda, bronquitis, angor, deterioro de la concentración, confusión,

exacerbación de tos, depresión, mareos, dismenorrea, dispepsia, fiebre, flatulencia, cefaleas, aumento del apetito, infección, trastornos menstruales, migrañas, dolor, parestesia, faringitis, trastornos respiratorios, rinitis, taquicardia, trastorno del gusto, razonamiento anormal, infección de las vías urinarias y vómitos.

2. <1% significa mayor que cero y menor que 1%.

3. Diversas lesiones físicas.

4. Mayormente enrojecimiento.

5. Mayormente tensión o rigidez muscular.

6. Mayormente visión borrosa.

7. En base a la cantidad de pacientes varones.

8. Mayormente anorgasmia o eyaculación retrasada.

9. En base a la cantidad de pacientes mujeres.

10. Mayormente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo.

Tabla 4. Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que Tuvieron Lugar en $\geq 1\%$ de los Pacientes Tratados con PAXIL[®] CR en un estudio del Trastorno de Ansiedad Social^{1,2}

Sistema Corporal/Evento Adverso	% que informó el evento	
	PAXIL [®] CR (n=186)	Placebo (n=184)

General		
Cefalea	23%	17%
Astenia	18%	7%
Dolor abdominal	5%	4%
Dolor de espalda	4%	1%
Traumatismo ³	3%	<1%
Reacción alérgica ⁴	2%	<1%
Dolor en el pecho	1%	<1%
Sistema cardiovascular		
Hipertensión	2%	0%
Migraña	2%	1%
Taquicardia	2%	1%
Sistema digestivo		
Náuseas	22%	6%
Diarrea	9%	8%
Constipación	5%	2%
Sequedad bucal	3%	2%
Dispepsia	2%	<1%
Disminución del apetito	1%	<1%
Trastornos dentales	1%	0%
Trastornos metabólicos/nutricionales		
Aumento de peso		
Pérdida de peso	3%	1%
	1%	0%
Sistema nervioso		
Insomnio	9%	4%
Somnolencia	9%	4%
Disminución de la libido	8%	1%
Mareos	7%	4%
Temblor	4%	2%
Ansiedad	2%	1%
Disminución de la concentración	2%	0%
Depresión	2%	1%
Mioclonos	1%	<1%
Parestesia	1%	<1%
Sistema Respiratorio		
Bostezos	2%	0%
Piel y apéndices		
Sudoración	14%	3%
Eczema	1%	0%
Sentidos especiales		
Visión anormal ⁵	2%	0%
Anormalidad en la acomodación	2%	0%
Sistema urogenital		
Eyacuación anormal ^{6,7}	15%	1%
Impotencia ⁶	9%	0%
Trastornos genitales femeninos ^{8,9}	3%	0%

1. No se incluyen los eventos adversos para los que la incidencia de casos en el grupo de **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) fue menor o igual a la incidencia en el grupo placebo. Estos eventos son: Dismenorrea, flatulencia, gastroenteritis, hipertoni a, infección, dolor, faringitis, erupción cutánea, trastornos respiratorios, rinitis y vómitos.
2. <1% significa mayor que cero y menor que 1%.
3. Diversas lesiones físicas.
4. Mayormente síntomas alérgicos estacionales.
5. Mayormente visión borrosa.
6. En base a la cantidad de pacientes varones.
7. Mayormente anorgasmia o eyaculación retrasada.
8. En base a la cantidad de pacientes mujeres.
9. Mayormente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo.

Tabla 5. Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento que Tuvieron Lugar en $\geq 1\%$ de los Pacientes Tratados con PAXIL[®] CR en tres estudios del Trastorno Disfórico Premenstrual^{1, 2}		
Sistema Corporal/Evento Adverso	% que informó el evento	
	PAXIL[®] CR (n=681)	Placebo (n=349)
General		
Astenia	17%	6%
Cefalea	15%	12%
Infección	6%	4%
Sistema cardiovascular		
Migraña	1%	<1%
Sistema digestivo		
Náuseas	17%	7%
Diarrea	6%	2%
Constipación	5%	1%
Sequedad bucal	4%	2%
Aumento del apetito	3%	<1%
Disminución del apetito	2%	<1%
Dispepsia	2%	1%
Sistema musculoesquelético		
Artralgia	2%	1%
Sistema nervioso		
Disminución de la libido	12%	5%
Somnolencia	9%	2%
Insomnio	8%	2%
Mareos	7%	3%
Tembler	4%	<1%
Disminución de la concentración	3%	<1%
Nerviosismo	2%	<1%
Ansiedad	2%	1%
Pérdida de emoción	2%	<1%
Sueños anormales	1%	<1%
Sistema Respiratorio		
Bostezos	2%	<1%
Aumento de tos	1%	<1%
Piel y apéndices		
Sudoración	7%	<1%
Sistema urogenital		
Trastornos genitales femeninos ³	8%	1%
Menorragia	1%	<1% %
Monoliasis vaginal	1%	<1%

1. No se incluyen los eventos adversos para los que la incidencia de casos en el grupo de PAXIL[®] CR

(clorhidrato de paroxetina) fue menor o igual a la incidencia en el grupo placebo. Estos eventos son: Dolor abdominal, dolor de espalda, dolor, trauma, aumento de peso, mialgia, faringitis, trastornos respiratorios, rinitis, sinusitis, prurito, dismenorrea, trastornos menstruales, infección del tracto urinario, vómitos.

2. <1% significa mayor que cero y menor que 1%.

3. Mayormente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo.

Dosis dependencia de los eventos adversos: La siguiente tabla muestra los resultados sobre eventos adversos comunes reportados en ensayos clínicos del Trastorno Disfórico Premenstrual, definidos como eventos con una incidencia de $\geq 1\%$ con 25 mg de PAXIL[®] CR que fue por lo menos del doble que con 12,5 mg de PAXIL[®] CR y con placebo.

Incidencia de Eventos Adversos Comunes en los grupos tratados con Placebo, Dosis Baja y Alta de PAXIL[®] CR en un Grupo de 3 Ensayos Clínicos del Trastorno Disfórico Premenstrual con Dosis Fija.

Evento Adverso Común	PAXIL [®] CR 25 mg (n = 348)	PAXIL [®] CR 12,5 mg (n = 333)	Placebo (n = 349)
	%	%	%
Sudoración	8,9	4,2	0,9
Temblores	6,0	1,5	0,3
Problemas de Concentración	4,3	1,5	0,6
Bostezos	3,2	0,9	0,3
Parestesia	1,4	0,3	0,3
Hipercinesia	1,1	0,3	0,0
Vaginitis	1,1	0,3	0,3

Una comparación de las tasas de eventos adversos en un estudio de dosis fija que comparó la paroxetina de liberación inmediata con el placebo en el tratamiento del trastorno de depresión mayor, reveló una clara dependencia de la dosis para algunos de los eventos adversos más comunes asociados con el uso de la paroxetina de liberación inmediata.

Disfunción Sexual en el Varón y en la Mujer Tratados con ISRS: Si bien algunos cambios en el deseo sexual, el rendimiento sexual y la satisfacción sexual a menudo se producen como manifestaciones de un trastorno psiquiátrico, también pueden ser una consecuencia de un tratamiento farmacológico. Particularmente, cierta evidencia sugiere que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden causar dichas experiencias sexuales adversas.

No obstante, es difícil obtener estimaciones confiables sobre la incidencia y la severidad de experiencias adversas que comprometan el deseo, el rendimiento y la satisfacción sexuales, en parte porque los pacientes y los médicos pueden ser renuentes a abordar dichos temas. En consecuencia, es probable que las estimaciones de la incidencia de experiencias y rendimiento sexuales adversos, citadas en la etiqueta del producto, subestimen su real incidencia.

A continuación se detalla el porcentaje de pacientes que informaron síntomas de disfunción sexual en la suma de dos estudios controlados con placebo realizados en pacientes no ancianos con trastorno de depresión mayor, en la suma de tres estudios controlados con placebo en pacientes con trastorno de pánico, en el estudio controlado con placebo con trastorno de ansiedad social y en los tres estudios controlados con placebo en pacientes mujeres con trastorno disfórico premenstrual:

	Trastorno de Depresión Mayor		Trastorno de Pánico		Trastorno de Ansiedad Social		Trastorno Disfórico Premenstrual	
	PAXIL [®] CR	Placebo	PAXIL [®] CR	Placebo	PAXIL [®] CR	Placebo	PAXIL [®] CR	Placebo
N (varones)	78	78	162	194	88	97	N/a	N/a
Diminución de la libido	10%	5%	9%	6%	13%	1%	N/a	N/a
Trastornos eyaculatorios	26%	1%	27%	3%	15%	1%	N/a	N/a

Impotencia	5%	3%	10%	1%	9%	0%	N/a	N/a
N (mujeres)	134	133	282	251	98	87	681	349
Disminución de la libido	4%	2%	8%	2%	4%	1%	12%	5%
Trastornos orgásmicos	10%	<1%	7%	1%	3%	0%	8%	1%

No se han realizado estudios controlados suficientes que examinen la disfunción sexual con el tratamiento con paroxetina.

El tratamiento con paroxetina ha sido asociado con varios casos de priapismo. En los casos con resultados conocidos, los pacientes se recuperaron sin secuelas.

Si bien es difícil saber el riesgo preciso de disfunción sexual asociado con el uso de ISRS, los médicos deben consultar sobre la posibilidad de dichos efectos secundarios en forma rutinaria.

Cambios en el Peso y los Signos Vitales: La pérdida significativa de peso puede ser un resultado indeseable del tratamiento con paroxetina para algunos pacientes pero, en promedio, los pacientes que participaron en estudios controlados con **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina), o la formulación de liberación inmediata, presentaron una mínima pérdida de peso (alrededor de 460 gramos). En estudios clínicos controlados realizados en pacientes tratados con **PAXIL® CR**, o clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata, no se observaron cambios significativos en los signos vitales (presión arterial sistólica y diastólica, pulso y temperatura).

Cambios Electrocardiográficos: En un análisis de los ECG obtenidos de 682 pacientes tratados con paroxetina de liberación inmediata y de 415 pacientes tratados con placebo en estudios clínicos controlados, no se observaron cambios clínicamente significativos en los ECG de ninguno de los grupos.

Pruebas de la Función Hepática: En una suma de dos estudios clínicos controlados con placebo, pacientes tratados con **PAXIL® CR** o placebo exhibieron valores anormales en las pruebas de la función hepática a coeficientes comparables. En particular, las comparaciones entre la paroxetina de liberación controlada y el placebo para determinar la fosfatasa alcalina, SGOT, SGPT y bilirrubina no revelaron diferencia alguna en el porcentaje de pacientes con anomalías marcadas.

En un estudio realizado en pacientes ancianos con trastorno de depresión mayor, tres de 104 pacientes tratados con **PAXIL® CR** y ninguno de los 109 pacientes que recibieron placebo experimentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas de potencial relevancia clínica.

Dos de los pacientes tratados con **PAXIL® CR** abandonaron el estudio debido a pruebas anormales de la función hepática; el tercer paciente experimentó una normalización de los niveles de transaminasas con la continuación del tratamiento. Asimismo, en la suma de tres estudios de pacientes con trastorno de pánico, cuatro de 444 pacientes tratados con **PAXIL® CR** y ninguno de los 445 pacientes del grupo placebo experimentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas de potencial relevancia clínica. Las elevaciones en los cuatro pacientes disminuyeron sustancialmente luego de la interrupción de **PAXIL® CR**. La significancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

En estudios clínicos controlados con placebo realizados con la formulación de paroxetina de liberación inmediata, los pacientes exhibieron valores anormales en las pruebas de la función hepática en una proporción no mayor que la observada en pacientes tratados con placebo.

Otros Eventos Observados Durante el Desarrollo Clínico de Paroxetina

Los siguientes eventos adversos fueron informados durante el desarrollo clínico de los comprimidos de **PAXIL® CR** y/o el desarrollo clínico de la formulación de paroxetina de liberación inmediata.

Los eventos adversos para los que se proporciona la frecuencia a continuación se produjeron en estudios clínicos con la formulación de paroxetina de liberación controlada. Durante su evaluación para los trastornos de depresión, pánico, trastorno de ansiedad social y trastorno disfórico premenstrual previa a la comercialización, se administraron dosis múltiples de **PAXIL® CR** a 1.627 pacientes en estudios de fase 3 a doble ciego, controlados realizados en pacientes ambulatorios. Los investigadores clínicos registraron eventos adversos asociados con esta exposición usando terminología de su propia elección. Consecuentemente, no es posible proveer una estimación fundada de la proporción de individuos que

experimentan eventos adversos sin primero agrupar tipos similares de eventos adversos en un número menor de categorías de eventos estandarizadas.

En las tabulaciones que siguen, los eventos adversos informados fueron clasificados usando un diccionario basado en COSTART. Por lo tanto, las frecuencias presentadas representan la proporción de los 1.627 pacientes expuestos a **PAXIL® CR** (clorhidrato de paroxetina) de liberación controlada que experimentó un evento del tipo citado en al menos una ocasión durante el tratamiento con **PAXIL® CR**. Todos los eventos informados han sido incluidos excepto aquellos ya enumerados en las Tablas 1 a 5 y aquellos eventos en los que era remota una causa farmacológica. Si el término del COSTART usado para un evento era demasiado general como para no aportar información alguna, se borró o, de ser posible, se reemplazó con un término más informativo. Es importante enfatizar que si bien los eventos informados se produjeron durante el tratamiento con paroxetina, no necesariamente fueron causados por la droga.

Los eventos además se categorizan por sistema corporal y están enumerados en orden de frecuencia descendente según las siguientes definiciones: Eventos adversos frecuentes son aquellos que se producen en una o más ocasiones en al menos 1/100 pacientes (sólo aparecen en este listado aquellos que no se encuentren listados en los resultados tabulados de los estudios controlados con placebo); los eventos adversos infrecuentes son aquellos que se producen en 1/100 a 1/1.000 pacientes; los eventos adversos raros son los que se producen en menos de 1/1.000 pacientes.

Los eventos adversos para los que no se proporciona la frecuencia se produjeron durante la evaluación previa a la comercialización de paroxetina de liberación inmediata en estudios de fase 2 y 3 para el trastorno de depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno por estrés post traumático. Las condiciones y la duración de la exposición a la paroxetina de liberación inmediata variaron en gran medida e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios abiertos y a doble ciego, estudios no controlados y controlados, estudios en pacientes internados y ambulatorios, y estudios con dosis fija y con titulación de la dosis. Sólo se incluyeron aquellos eventos no previamente enumerados para la paroxetina de liberación controlada. Se desconoce el grado en el cual estos eventos puedan estar asociados con **PAXIL® CR**.

Los eventos se encuentran listados por orden alfabético dentro del correspondiente sistema corporal. Los eventos de mayor importancia clínica también se describen en la sección de **PRECAUCIONES**.

General: Infrecuentes fueron escalofríos, edema facial, fiebre, síndrome gripal, indisposición; raramente se observaron abscesos, reacciones anafilácticas, síndrome anticolinérgico, hipotermia; también se observaron síndrome adrenérgico, rigidez de cuello, sepsis.

Sistema cardiovascular: Infrecuentes fueron angina de pecho, bradicardia, hematoma, hipertensión, hipotensión, palpaciones, hipotensión postural, taquicardia supraventricular, síncope; raramente se observó bloqueo de la rama de fascículo de His; también se observaron arritmia nodal, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, bajo gasto cardíaco, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, palidez, flebitis, embolia pulmonar, extrasístoles supraventriculares, tromboflebitis, trombosis, cefalea vascular, extrasístoles ventriculares.

Sistema digestivo: Infrecuentes fueron bruxismo, disfagia, eructos, gastritis, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, gingivitis, hemorroides, trastorno en las pruebas de la función hepática, melena, pancreatitis, hemorragia rectal, odontalgia, estomatitis ulcerosa; raramente se observó colitis, glositis, hiperplasia gingival, hepatoesplenomegalia, aumento de salivación, obstrucción intestinal, úlcera péptica, úlcera estomacal, rigidez de la garganta; también se observaron estomatitis aftosa, diarrea sanguinolenta, bulimia, cardioespasmo, colelitiasis, duodenitis, enteritis, esofagitis, impacciones fecales, incontinencia fecal, hemorragia gingival, hematemesis, hepatitis, ileítis, íleo, ictericia, ulceración bucal, agrandamiento de las glándulas salivales, sialadenitis, estomatitis, decoloración de la lengua, edema de lengua.

Sistema endócrino: Infrecuentes fueron quistes en los ovarios, dolor de testículos; raramente se observaron diabetes mellitus, hipertiroidismo; también se observaron bocio, hipotiroidismo y tiroiditis.

Sistema hemático y linfático: Infrecuentes fueron anemia, eosinofilia, anemia hipocrómica, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, púrpura; raramente se observó trombocitopenia; también se observaron anisocitosis, basofilia, aumento del tiempo de sangrado, linfoedema, linfocitosis, linfopenia, anemia microcítica, monocitosis, anemia normocítica, trombocitemia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Infrecuentes fueron edema generalizado, hiperglucemia,

hipocalcemia, edema periférico, aumento de la TGO, aumento de la TGP, sed; raramente se observaron bilirrubinemia, deshidratación, hipercalemia y obesidad; también se observaron aumento de la fosfatasa alcalina, aumento del nitrógeno de urea en sangre, aumento de la creatinina fosfoquinasa, aumento de gamaglobulinas, gota, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hiponatremia, cetosis, aumento de la deshidrogenasa láctica, aumento del nitrógeno no proteico.

Sistema musculoesquelético: Infrecuentes fueron artritis, bursitis, tendinitis; raramente se observaron miastenia, miopatía y miositis; también se observaron espasmo generalizado, osteoporosis, tenosinovitis, tétanos.

Sistema nervioso: Frecuente fue depresión; infrecuentes fueron amnesia, convulsión, despersonalización, distonía, labilidad emocional, alucinaciones, hipercinesia, hipoestesia, hipoquinesia, incoordinación, incremento de la libido, neuralgia, neuropatías, nistagmo, parálisis, vértigo, raramente se observaron ataxia, coma, diplopía, discinesia, hostilidad, reacción paranoica, torticolis, síndrome de abstinencia; también se observaron marcha anormal, acatisia, acinesia, afasia, coreoatetosis, parestesia circumoral, delirio, delusiones, disartria, euforia, síndrome extrapiramidal, fasciculaciones, convulsión de gran mal, hiperalgesia, irritabilidad, reacción maníaca, reacción maníaco-depresiva, meningitis, mielitis, neuritis periférica, psicosis, depresión psicótica, deterioro de los reflejos, aumento de los reflejos, estupor, trismo.

Sistema respiratorio: Frecuente fue faringitis; infrecuentes fueron asma, disnea, epistaxis, laringitis, neumonía, raramente se observó estridor; también se observaron disfonía, enfisema, hemoptisis, hipo, hiperventilación, fibrosis pulmonar, edema pulmonar, gripe respiratoria, aumento del esputo.

Piel y Apéndices: Frecuente fue erupción cutánea; infrecuentes fueron acné, alopecia, sequedad de la piel, eczema, prurito, urticaria; raramente se observaron dermatitis exfoliativa, furunculosis, erupción pustular y seborrea; también se observaron angioedema, equimosis, eritema multiforme, eritema nodoso, hirsutismo, rash máculopapular, decoloración de la piel, hipertrofia de la piel, úlcera de la piel, disminución de la sudoración, rash vesículobullosa.

Sentidos especiales: Infrecuentes fueron conjuntivitis, dolor de oído, queratoconjuntivitis, midriasis, fotofobia, hemorragia retiniana, tinitus, raramente se observaron blefaritis y defectos del campo visual; también se observaron ambliopía, anisocoria, visión borrosa, cataratas, edema conjuntival, úlcera de córnea, sordera, exoftalmos, glaucoma, hiperacusia, ceguera nocturna, parosmia, ptosis, pérdida del gusto.

Sistema urogenital: Frecuente fue dismenorrea*, infrecuentes fueron albuminuria, amenorrea*, dolor mamario*, cistitis, disuria, prostatitis*, retención urinaria, raramente se observaron agrandamiento mamario*, neoplasma mamario*, secreción mamaria, hematuria, cálculos renales, metrorragia*, nefritis, nocturia, trastorno durante el embarazo y puerperio*, salpingitis, incontinencia urinaria, agrandamiento de miomas uterinos; también se observaron atrofia mamaria, trastornos eyaculatorios, trastornos en el endometrio, epididimitis, mama fibroquística, leucorrea, mastitis, oliguria, poliuria, piuria, uretritis, cilindros urinarios, urgencia urinaria, urolito, espasmo uterino, hemorragia vaginal.

*En base a la cantidad de varones y mujeres según corresponda.

Casos Informados con Posterioridad a la Comercialización:

Los informes voluntarios de eventos adversos en pacientes bajo tratamiento con clorhidrato de paroxetina de liberación inmediata que se han recibido desde su introducción en el mercado y que no han sido listados anteriormente que pueden no estar causalmente relacionados con la droga incluyen pancreatitis aguda, pruebas de la función hepática con resultados elevados (los casos más severos fueron muertes debido a necrosis hepática, y niveles altamente elevados de transaminasas asociados con una severa disfunción hepática), síndrome de Guillain-Barré, necrólisis epidérmica tóxica, priapismo, síndrome de secreción inadecuada de ADH, síntomas sugestivos de prolactinemia y galactorrea, eventos del tipo del síndrome neuroléptico maligno; síndrome serotoninérgico; síntomas extrapiramidales que han incluido acatisia, bradicinesia, rigidez en "rueda dentada", distonía, hipertonía, crisis oculógira que ha sido asociada con el uso concomitante de pimozida, temblor y trismo; estado epiléptico, insuficiencia renal aguda, hipertensión pulmonar, alveolitis alérgica, anafilaxis, eclampsia, laringismo, neuritis óptica, porfiria, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes), trombocitopenia, anemia hemolítica, y eventos relacionados con trastornos en la hematopoyesis (incluyendo anemia aplásica, pancitopenia, aplasia de la médula ósea, y agranulocitosis) y síndromes vasculíticos (tales como púrpura de Henoch-Schönlein). Ha habido un caso informado de un nivel elevado de fenitoína luego de 4 semanas de administración

concomitante de paroxetina de liberación inmediata y fenitoína. Se ha informado un caso de hipotensión severa cuando se agregó paroxetina de liberación inmediata a un tratamiento crónico con metoprolol. Al igual que con otras drogas psicoactivas, la discontinuación de la paroxetina (particularmente de manera abrupta), puede provocar síntomas como mareos, trastornos sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones del tipo shock eléctrico), trastornos del sueño, agitación o ansiedad, náuseas y sudoración. Por lo general son síntomas leves a moderados y se autolimitan. Ningún grupo especial de pacientes pareció ser más sensible a estos síntomas. Se recomienda, por lo tanto, que cuando ya no se necesite el tratamiento antidepresivo, se proceda a discontinuarlo gradualmente mediante reducción progresiva de la dosis (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES**).

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LA DROGA

Dependencia Física y Psicológica: PAXIL® CR aún no ha sido estudiada en forma sistemática en animales ni en seres humanos con respecto a su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien los estudios clínicos no revelaron tendencia alguna a un comportamiento de búsqueda de la droga, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir en base a esta experiencia limitada el grado en el que una droga activa sobre el SNC será mal usada, usada para otros propósitos y/o abusada una vez que entre en el mercado. Consecuentemente, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente a fin de detectar antecedentes de abuso de drogas, y dichos pacientes deben mantenerse bajo estricta observación a fin de detectar signos de un mal uso o abuso de PAXIL® CR (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, incrementos de la dosis, comportamiento de búsqueda de la droga).

SOBREDOSIFICACIÓN:

Experiencia en Seres Humanos: Desde la introducción del clorhidrato de paroxetina en los EE.UU., se han informado 342 casos espontáneos de sobredosificación deliberada o accidental en todo el mundo durante el tratamiento con paroxetina (aproximadamente 1999). Los mismos incluyen sobredosis con paroxetina sola y en combinación con otras sustancias. De ellos, 48 casos fueron fatales y, de estos casos fatales, 17 aparentemente involucraban la ingesta de paroxetina sola. Ocho casos fatales que documentaron la cantidad de paroxetina ingerida en general se confundieron con la ingesta de otras drogas o alcohol o la presencia de significativas condiciones comórbidas. De los 145 casos no fatales con resultados conocidos, la mayoría se recuperó sin secuelas. La ingesta más grande conocida involucró 2.000 mg de paroxetina (33 veces la dosis diaria máxima recomendada) en un paciente que se recuperó.

Los eventos adversos comúnmente informados asociados con la sobredosis con paroxetina incluyen somnolencia, coma, náuseas, temblor, taquicardia, confusión, vómitos y mareos. Otros signos y síntomas notables observados con sobredosis de paroxetina (sola o con otras sustancias) incluyen midriasis, convulsiones (incluyendo estado epiléptico), disritmias ventriculares (incluyendo torsade de pointes), hipertensión, reacciones agresivas, síncope, hipotensión, estupor, bradicardia, distonía, rabdomiólisis, síntomas de disfunción hepática (incluyendo insuficiencia hepática, necrosis hepática, ictericia, hepatitis y esteatosis hepática), síndrome de serotonina, reacciones maníacas, mioclonos, insuficiencia renal aguda y retención urinaria.

Manejo en Caso de Sobredosis: El tratamiento debe recurrir a aquellas medidas generales implementadas en el manejo de la sobredosis con cualquier droga efectiva en el tratamiento del trastorno de depresión mayor.

Asegurarse de que haya una vía aérea, oxigenación y ventilación suficientes. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. También se recomienda implementar medidas de soporte y sintomáticas generales. No se recomienda la inducción de emesis. Se puede indicar un lavado gástrico con un tubo nasogástrico de gran calibre con protección de las vías respiratorias, de ser necesario, si es que se realiza a la brevedad de la ingesta, o en pacientes sintomáticos.

Se debe administrar carbón activado. Dado el gran volumen de distribución de esta droga, es improbable que se obtengan beneficios de realizar diuresis, diálisis, hemoperfusión y transfusión de intercambio forzadas. No se conocen antídotos específicos para la paroxetina.

Una precaución específica se refiere a pacientes que estén o que recientemente hayan estado bajo

tratamiento con paroxetina que pudieran ingerir cantidades excesivas de un antidepresivo tricíclico. En dicho caso, la acumulación del tricíclico madre y de un metabolito activo puede incrementar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y prolongar el tiempo necesario para una rigurosa observación médica (Ver **Drogas Metabolizadas por el Citocromo P₄₅₀IID₆**: Bajo la sección **PRECAUCIONES**).

En el manejo de la sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que estén involucradas múltiples drogas.

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

PRESENTACION:

PAXIL® CR 12,5 mg se presenta como comprimidos entéricos recubiertos de liberación controlada, amarillos en envases de 10 y 30 comprimidos.

PAXIL® CR 25 mg se presenta como comprimidos entéricos recubiertos de liberación controlada, rosados en envases de 10 y 30 comprimidos.

CONSERVACION:

Conservar a una temperatura inferior a los 25°C.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Puerto Rico.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) – Victoria - Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Horacio Mac Loughlin - Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 50.588.

GDS 30/IPI10 (06/04/06)

GDS 31/IPI11 (07/04/06)

Disposición A.N.M.A.T. 7908/2004

Fecha de última actualización: 20/07/2006. Disp. N°: 4.258.