

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paroxetina Aurobindo Pharma 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene hidrocloreuro de paroxetina equivalente a 20 mg de paroxetina.

Excipientes con efecto conocido: 200 mg de lactosa anhidra por comprimido recubierto.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película blancos, ovalados y biconvexos. Los comprimidos tienen grabado “20” y una ranura en una de las caras, y la otra cara es lisa.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

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

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

Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un período suficiente de al menos 6 meses hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas.

TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

La dosis recomendada es 40 mg diarios. Se debe iniciar el tratamiento con 20 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg hasta alcanzar la dosis recomendada. En algunos pacientes puede

ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada.

Los pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo deben ser tratados durante un período suficiente hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más prolongado (ver sección 5.1).

TRASTORNO DE ANGUSTIA

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

Los pacientes con trastorno de angustia deben ser tratados durante un período suficiente hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más prolongado (ver sección 5.1).

TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL/FOBIA SOCIAL

La dosis recomendada es de 20 mg diarios. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente (ver sección 5.1).

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

La dosis recomendada es de 20 mg diarios. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg, hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente (ver sección 5.1).

TRASTORNO POR ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO

La dosis recomendada es de 20 mg diarios. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente en incrementos de 10 mg hasta un máximo de 50 mg/día. El uso a largo plazo debe ser evaluado regularmente (ver sección 5.1).

INFORMACIÓN GENERAL

SÍNTOMAS DE RETIRADA OBSERVADOS TRAS LA INTERRUPCIÓN DE PAROXETINA

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento (ver sección 4.4 y 4.8). El régimen posológico utilizado en la fase de reducción gradual de la dosis en los ensayos clínicos, ha sido una disminución de 10 mg de la dosis diaria, en intervalos semanales. Si aparecen síntomas intolerables tras una disminución en la dosis o en el momento de interrumpir el tratamiento, se puede considerar reanudar la dosis previamente prescrita. Con posterioridad, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

Grupos especiales de población:

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Niños y adolescentes (de 7 a 17 años)

No se debe utilizar paroxetina para el tratamiento de niños y adolescentes ya que en ensayos clínicos controlados se ha observado un aumento del riesgo de comportamiento suicida y hostilidad con el uso de paroxetina. Además, en estos ensayos la eficacia no ha sido demostrada adecuadamente (ver sección 4.4 y 4.8).

Niños menores de 7 años

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

Insuficiencia renal o hepática

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

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Está contraindicado el uso de paroxetina en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs).

En circunstancias excepcionales, linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) puede administrarse en combinación con paroxetina, siempre que se disponga de instalaciones para la monitorización de los síntomas del síndrome serotoninérgico y la vigilancia de la presión arterial (ver sección 4.5).

El tratamiento con paroxetina puede iniciarse:

- dos semanas después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible, o
- al menos 24 horas después de la interrupción del tratamiento con un IMAO reversible (ej. moclobemida, linezolid, cloruro de metiltionina (azul de metileno, un agente de visualización preoperatoria que es un IMAO reversible no selectivo).

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

Paroxetina no debe utilizarse en combinación con tioridazina porque, al igual que otros fármacos que inhiben la enzima hepática CYP450 2D6, paroxetina aumenta los niveles plasmáticos de tioridazina (ver sección 4.5). La administración de tioridazina sola puede dar lugar a una prolongación del intervalo QTc con arritmia ventricular grave asociada tal como torsades de pointes y muerte súbita.

Paroxetina no debe administrarse en combinación con pimozida (ver Sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con paroxetina debe iniciarse con precaución pasadas dos semanas tras la finalización del tratamiento con inhibidores irreversibles de la MAO o pasadas 24 horas tras la finalización del tratamiento con un inhibidor reversible de la MAO. La dosificación de paroxetina se aumentará gradualmente hasta alcanzar la respuesta óptima (ver sección 4.3 y 4.5).

Población pediátrica

Paroxetina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de ideación suicida. Además, no se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

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

Otros trastornos psiquiátricos en los que se prescribe paroxetina pueden también estar asociados con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden aparecer al mismo tiempo que el trastorno depresivo mayor.

Por lo tanto, se deben tomar las mismas precauciones en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor que en el tratamiento de pacientes con otros trastornos psiquiátricos. Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, se sabe que tienen mayor riesgo de intento de suicidio o pensamientos suicidas y deben ser objeto de una mayor vigilancia durante el tratamiento.

Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con desórdenes psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años (ver sección 5.1).

Una estrecha supervisión de los pacientes, en particular de aquellos con un alto riesgo debería acompañar al tratamiento especialmente al comienzo del mismo y después de cambios en la dosis.

Los pacientes (y sus cuidadores) deberían ser alertados sobre la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento suicida o pensamientos y cambios inusuales en el comportamiento y pedir inmediatamente consejo médico si se presentan estos síntomas.

Acatisia/inquietud psicomotora

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

Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno

En raras ocasiones puede aparecer un Síndrome Serotoninérgico o Síndrome Neuroléptico Maligno asociado al tratamiento con paroxetina, particularmente cuando se combina con otros medicamentos que poseen actividad serotoninérgica y/o con neurolépticos. Como estos síndromes pueden dar lugar a estados potencialmente amenazantes para la vida, el tratamiento con paroxetina debe de interrumpirse si tales acontecimientos (caracterizados por grupos de síntomas como hipertermia, rigidez, mioclonos, inestabilidad del sistema autónomo con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales, alteraciones mentales incluyendo confusión, irritabilidad, agitación extrema que progrese a delirio y coma) ocurren, iniciando un tratamiento sintomático de soporte. No debe de utilizarse paroxetina en combinación con precursores de serotonina (tales como L-triptófano, oxitriptán) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3 y 4.5).

Manía

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

Insuficiencia renal/hepática

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o en aquellos con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Diabetes

En pacientes diabéticos, el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) puede alterar el control de la glucemia. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o hipoglucemiantes orales.

Epilepsia

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

Convulsiones

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

Terapia electroconvulsivante (TEC)

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

Glaucoma

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

Enfermedad cardíaca

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

Hiponatremia

En raras ocasiones se ha notificado hiponatremia, predominantemente en pacientes ancianos. Se debe tener precaución en aquellos pacientes con riesgo de hiponatremia por ej.: con tratamientos concomitantes y cirrosis. Generalmente la hiponatremia revierte al interrumpir el tratamiento con paroxetina.

Hemorragias

Se han notificado casos de alteraciones cutáneas hemorrágicas tales como equimosis y púrpura durante el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). También se han descrito otras manifestaciones hemorrágicas, por ej.: hemorragias gastrointestinales y ginecológicas. En pacientes

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

Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8).

Se aconseja precaución en pacientes que toman ISRS, de forma concomitante con anticoagulantes orales, fármacos que se sabe afectan la función plaquetaria y otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias (p.ej.: antipsicóticos atípicos como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos-AINES, inhibidores de la COX-2), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o estados que puedan predisponer la hemorragia (*ver sección 4.8*).

Interacción con tamoxifeno

Paroxetina es un potente inhibidor del CYP2D6 que puede provocar una reducción de las concentraciones de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno. Por tanto, cuando sea posible, debe evitarse la paroxetina durante el tratamiento con tamoxifeno (ver sección 4.5).

Síntomas de retirada observados tras la interrupción de paroxetina

Los síntomas de retirada del tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas al interrumpir el tratamiento ocurrieron en el 30 % de los pacientes tratados con paroxetina comparado con el 20 % de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de los síntomas de retirada no es la misma que la de una droga que cree adicción o dependencia. El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores, entre los que se incluyen la dosis y duración del tratamiento y el porcentaje de reducción de la dosis.

Se han notificado mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia, sensación de calambres y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños muy vívidos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y alteraciones visuales. Generalmente estos síntomas son de intensidad leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves. Normalmente aparecen en los primeros días después de la interrupción del tratamiento, pero se han dado casos muy raros de aparición de tales síntomas en pacientes que han olvidado una dosis del tratamiento.

Generalmente, estos síntomas se resuelven espontáneamente a las dos semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se recomienda que cuando se interrumpa el tratamiento, la reducción de paroxetina se realice de forma gradual, durante un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver Síntomas de retirada observados tras la interrupción de paroxetina, sección 4.2).

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Excipientes

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

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos serotoninérgicos

Al igual que con otros ISRS, la administración conjunta con fármacos con actividad serotoninérgica puede dar lugar a una mayor incidencia de efectos asociados a 5-HT (síndrome serotoninérgico: ver sección 4.4). Se recomienda precaución y se requiere una estrecha supervisión clínica cuando se combinan medicamentos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanes, tramadol, linezolid, metiltionina (azul de metileno), ISRS, litio, petidina y preparados a base de Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) con paroxetina. También se recomienda precaución con fentanilo utilizado en la anestesia general o en el tratamiento del dolor crónico. El uso concomitante de paroxetina e IMAOs está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3).

Pimozida

En un estudio en el que se administró una dosis única de 2 mg de pimozida concomitantemente con 60 mg de paroxetina, se observó un aumento en los niveles de pimozida de 2,5 veces de promedio. Esto puede ser explicado por las conocidas propiedades inhibitorias de paroxetina sobre el CYP2D6. Debido al estrecho margen terapéutico de pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT, está contraindicado el uso concomitante de pimozida y paroxetina (ver sección 4.3).

Enzimas metabolizantes del fármaco

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

Cuando se administra paroxetina conjuntamente con un fármaco inhibidor del metabolismo enzimático, debe considerarse la administración de la dosis más baja dentro del rango terapéutico.

No se consideran necesarios ajustes iniciales de la dosis cuando se administra paroxetina conjuntamente con fármacos inductores del metabolismo enzimático conocidos (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína) o fosamprenavir/ritonavir. Cualquier ajuste de la dosis de paroxetina (tanto después de comenzar a administrar, como tras la discontinuación del tratamiento con un inductor enzimático) debe guiarse por la respuesta clínica (tolerabilidad y eficacia).

Bloqueantes neuromusculares

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden reducir la actividad de la colinesterasa plasmática lo que puede producir una prolongación de la actividad bloqueante neuromuscular del mivacurio y del suxametonio.

Fosamprenavir/ritonavir

La administración conjunta de fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día con 20 mg de paroxetina al día en voluntarios sanos durante 10 días disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de paroxetina aproximadamente un 55%. Los niveles plasmáticos de fosamprenavir/ritonavir durante la administración concomitante de paroxetina fueron similares a los valores de referencia de otros estudios, lo que indica que paroxetina no tuvo efectos significativos sobre el metabolismo de fosamprenavir/ritonavir. No se dispone de datos sobre los efectos de la administración concomitante a largo plazo de paroxetina y fosamprenavir/ritonavir superior a 10 días.

Prociclidina

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

Antiepilépticos

Carbamazepina, fenitoína, valproato sódico. La administración concomitante no parece tener ningún efecto en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en pacientes epilépticos.

Inhibición del isoenzima CYP2D6

Como con otros antidepresivos, incluidos otros ISRS, paroxetina inhibe el isoenzima CYP2D6 del citocromo hepático P450. La inhibición del CYP2D6 puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de aquellos fármacos administrados conjuntamente que se metabolizan por dicho enzima. Estos incluyen, ciertos antidepresivos tricíclicos (ej.: clomipramina, nortriptilina, y desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (ej.: perfenazina y tioridazina, ver sección 4.3), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos Tipo 1c (ej.: propafenona y flecainida) y metoprolol. No se recomienda el uso de paroxetina en combinación con metoprolol cuando se administre a pacientes con insuficiencia cardíaca debido al estrecho margen terapéutico de metoprolol para esta indicación.

En la literatura se ha notificado una interacción farmacocinética entre inhibidores de CYP2D6 y tamoxifeno que muestra una reducción del 65-75% en los niveles plasmáticos de una de las formas más activas de tamoxifeno, endoxifeno. En algunos estudios se ha notificado una eficacia reducida de tamoxifeno al usarlo concomitantemente con otros antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Como no puede excluirse una reducción del efecto de tamoxifeno, cuando sea posible debe evitarse la coadministración con inhibidores potentes de CYP2D6 (incluyendo paroxetina) (ver sección 4.4).

Alcohol

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

Anticoagulantes orales

Puede aparecer interacción farmacodinámica entre paroxetina y los anticoagulantes orales. El uso concomitante de paroxetina con anticoagulantes orales puede conducir a un aumento de la actividad anticoagulante y del riesgo de hemorragia. Por tanto, paroxetina debe ser utilizada con precaución en pacientes tratados con anticoagulantes orales (ver sección 4.4).

AINES y ácido acetilsalicílico, y otros antiagregantes plaquetarios

Puede aparecer interacción farmacodinámica entre paroxetina y AINES/ácido acetilsalicílico.

El uso concomitante de paroxetina y AINES/ácido acetilsalicílico puede conducir a un aumento del riesgo de hemorragias (ver sección 4.4).

Se aconseja precaución en pacientes que toman ISRS, concomitantemente con anticoagulantes orales, fármacos que se conoce que afectan a la función plaquetaria o que aumenten el riesgo de hemorragia (p.ej.: antipsicóticos atípicos como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, AINES, inhibidores de la COX-2) así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o estados que puedan predisponer a hemorragia.

Pravastatina

Se ha observado una interacción entre paroxetina y pravastatina en estudios que sugiere que la co-administración de paroxetina y pravastatina puede ocasionar un aumento de los niveles de glucosa en sangre. Los pacientes con diabetes mellitus que reciben paroxetina y pravastatina, pueden necesitar un ajuste de dosis de los medicamentos hipoglucemiantes orales y/o la insulina (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de malformaciones congénitas, en particular malformaciones cardiovasculares (ej. defectos en el septo atrial y ventricular (mayoritariamente)) asociado al uso de paroxetina durante el primer trimestre. Se desconoce el mecanismo. Los datos sugieren que el riesgo de tener un niño con un defecto cardiovascular tras exposición materna a paroxetina es de menos de 2/100 comparado con una tasa esperada de 1/100 de tales defectos en la población general.

Paroxetina sólo debe ser utilizada durante el embarazo cuando esté estrictamente indicado.

El médico deberá sopesar la opción de tratamientos alternativos en mujeres embarazadas o que planeen quedarse embarazadas.

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento durante el embarazo (ver “Síntomas de retirada observados tras la interrupción de paroxetina”, sección 4.2 Posología y forma de administración).

Los recién nacidos deben ser observados si la madre utiliza paroxetina en las etapas finales del embarazo, particularmente en el tercer trimestre.

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

Estudios en animales muestran toxicidad reproductiva pero no indican directamente efectos perjudiciales con respecto al embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto y desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS durante el embarazo, especialmente al final del mismo, puede haber un aumento del riesgo de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general se producen de 1 a 2 casos de hipertensión pulmonar persistente por cada 1.000 embarazos.

Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8).

Lactancia

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

Fertilidad

Estudios en animales han mostrado que paroxetina puede afectar a la calidad del esperma (ver sección 5.3). Los datos in vitro con células humanas sugieren algún efecto sobre la calidad del esperma, sin embargo, los informes sobre casos de personas que toman algunos ISRSs (incluyendo paroxetina) han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma parece ser reversible. Hasta ahora, no se ha observado impacto sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Aunque paroxetina no aumenta el deterioro que provoca el alcohol sobre la función mental y psicomotora, no se recomienda tomar simultáneamente paroxetina y alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Alguna de las reacciones adversas que se relacionan a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia en tratamientos continuados y generalmente no conducen al cese de la terapia. Las reacciones adversas se han clasificado por órgano, sistemas y frecuencias. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: hemorragia anormal, predominantemente en la piel y membranas mucosas (incluyendo equimosis y sangrado ginecológico).

Muy raras: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: reacciones alérgicas (incluyendo urticaria y angioedema).

Trastornos endocrinos

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Poco frecuentes: se ha notificado control glucémico alterado en pacientes diabéticos (ver sección 4.4).

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

Trastornos psiquiátricos

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

Poco frecuentes: confusión, alucinaciones.

Raras: reacciones maníacas, agitación, ansiedad, pérdida de personalidad, ataques de pánico, acatisia (ver sección 4.4).

Frecuencia no conocida: Ideación suicida, comportamientos suicidas y agresividad*, bruxismo.

Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante la terapia con paroxetina o poco después de abandonar el tratamiento (ver sección 4.4).

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

Estos síntomas pueden ser debidos también a la enfermedad subyacente.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, temblores, dolor de cabeza, disminución de la concentración.

Poco frecuentes: trastornos extrapiramidales.

Raras: convulsiones, síndrome de piernas inquietas.

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

Se han recibido notificaciones de trastornos extrapiramidales incluyendo distonía oro-facial, en pacientes que a veces padecían trastornos del movimiento subyacentes o en aquellos tratados con neurolépticos.

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa.

Poco frecuentes: midriasis (ver sección 4.4).

Muy raras: glaucoma agudo.

Trastornos del oído y del laberinto

No conocida: Acufenos.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia sinusal.

Raras: bradicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: aumento o disminuciones transitorias en la presión arterial, hipotensión postural.

Aumento o disminución transitorio en la presión arterial, generalmente notificado en pacientes tratados con paroxetina y con hipertensión preexistente o ansiedad.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: bostezos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

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

Muy raras: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Raras: aumento de las enzimas hepáticas.

Muy raras: efectos hepáticos (tales como hepatitis, algunas veces relacionados con ictericia y/o fallo hepático).

No conocida: colitis microscópica.

Se han notificado casos de elevación de las enzimas hepáticas y muy raramente otros efectos hepáticos (como hepatitis, algunas veces relacionados con ictericia y/o fallo hepático). Se debe valorar la interrupción del tratamiento con paroxetina si las pruebas de función hepática muestran elevaciones prolongadas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: sudoración.

Poco frecuentes: erupciones cutáneas, prurito.

Muy raras: reacciones adversas cutáneas graves (incluido eritema multiforme, síndrome de Stevens – Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: artralgia, mialgia.

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

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: disfunción sexual.

Raras: hiperprolactinemia/galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea, retraso en la menstruación y menstruación irregular).

Muy raras: priapismo.

No conocida: hemorragia posparto*

* Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia, ganancia de peso.

Muy raras: edema periférico.

SÍNTOMAS DE RETIRADA OBSERVADOS TRAS LA INTERRUPCIÓN DE PAROXETINA

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

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

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

Generalmente estas reacciones son de intensidad leve a moderada y se resuelven espontáneamente, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongadas. Por tanto, cuando se vaya a interrumpir el tratamiento con paroxetina se recomienda realizarlo de forma gradual, mediante la reducción progresiva de la dosis (ver sección 4.2 y 4.4).

REACCIONES ADVERSAS EN ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS.

Se observaron los siguientes efectos adversos:

Aumento de comportamientos suicidas y relacionados (incluyendo intentos de suicidio y pensamientos suicidas), comportamientos autolesivos y aumento de la hostilidad. Los pensamientos suicidas e intentos de suicidio se observaron principalmente en ensayos clínicos de adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor. El aumento de hostilidad apareció particularmente en niños con trastorno obsesivo-compulsivo, y especialmente en niños menores de 12 años de edad.

Se observaron los siguientes efectos adversos adicionales: disminución del apetito, temblor, sudoración, hipercinesia, agitación, inestabilidad emocional (incluyendo fluctuaciones del estado de ánimo y crisis de llanto), efectos adversos relacionados con el sangrado, fundamentalmente de la piel y las membranas mucosas.

Efectos adversos observados después de la suspensión/disminución de la dosis de paroxetina: inestabilidad emocional (incluyendo crisis de llanto, cambios del estado de ánimo, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (ver sección 4.4).

Vea la sección 5.1 para obtener más información sobre los ensayos clínicos pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

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

La experiencia en casos de sobredosificación con paroxetina indica que, además de los síntomas mencionados en la sección 4.8, pueden aparecer fiebre y contracciones musculares involuntarias.

Los pacientes se recuperan generalmente sin secuelas graves incluso cuando han tomado dosis de hasta 2.000 mg. De forma ocasional se han notificado casos de reacciones tales como coma o cambios en el ECG, muy raramente con un desenlace fatal, y en general cuando se tomó paroxetina en sobredosificación conjuntamente con otros fármacos psicótropos, con o sin alcohol.

Tratamiento

No se conoce antídoto específico.

El tratamiento comprende las medidas generales habituales utilizadas frente a la sobredosis por cualquier antidepresivo. La administración de 20-30 g de carbón activado puede ser considerada si es posible dentro de las horas siguientes a la ingestión de la sobredosis para disminuir la absorción de paroxetina. Asimismo, se recomienda tratamiento conservador con vigilancia de las constantes vitales y observación del enfermo. El control del paciente debe ser llevado a cabo de acuerdo con la práctica clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

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

De acuerdo a esta acción selectiva, los estudios *in vitro* indican que a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, paroxetina tiene poca afinidad por los adrenorreceptores alfa1, alfa2 y beta, y receptores de dopamina (D2), análogos a 5-HT1, 5-HT2 e histamina (H1). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos *in vitro* se comprueba por los estudios *in vivo* que demuestran la falta de propiedades hipotensoras y depresoras del SNC.

Efectos farmacodinámicos

Paroxetina no produce alteración de la función psicomotora ni potencia el efecto depresor del etanol. Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, cuando paroxetina se administra a animales a los que se ha administrado previamente inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o triptófano se producen síntomas de excesiva estimulación de receptores 5-HT.

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

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

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

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

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

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

Análisis del riesgo de suicidio en adultos

Un análisis específico de paroxetina, en los ensayos clínicos controlados con placebo realizados en adultos con enfermedades psiquiátricas, mostró una frecuencia mayor de comportamiento suicida en adultos jóvenes (de 18-24 años) tratados con paroxetina en comparación con placebo (2,19% vs. 0,92%). En los grupos de edades superiores no se observó tal incremento. En adultos con trastorno depresivo mayor (de todas las edades), se observó un incremento en la frecuencia del comportamiento suicida en pacientes tratados con paroxetina en comparación con los tratados con placebo (0,32% vs. 0,05%), siendo todos los eventos intentos de suicidio. Sin embargo, en el caso de paroxetina la mayoría de estos intentos (8 de 11) fueron en adultos jóvenes (ver también sección 4.4).

Dosis respuesta

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

Eficacia a largo plazo

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

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

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

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

Efectos adversos en ensayos clínicos pediátricos

En ensayos clínicos de corta duración (hasta 10-12 semanas) en niños y adolescentes, se observaron los siguientes eventos adversos en pacientes tratados con paroxetina con una frecuencia de al menos el 2% de los pacientes y con una tasa de al menos dos veces la del placebo: aumento de comportamientos suicidas (incluyendo intentos de suicidio y pensamientos suicidas), comportamientos de auto-lesión y aumento de hostilidad. Los pensamientos suicidas e intentos de suicidio se observaron principalmente en ensayos clínicos en adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor. El aumento de hostilidad apareció particularmente en niños con trastorno obsesivo-compulsivo, y especialmente en niños menores de 12 años de edad. Adicionalmente, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con paroxetina, que en pacientes tratados con placebo fueron: disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia, agitación, fragilidad emocional (incluyendo llanto y cambios del estado de ánimo).

En los ensayos que utilizaron un régimen de disminución gradual de la dosis, los síntomas reportados durante la fase de reducción gradual de la dosis o interrupción del tratamiento con paroxetina con una frecuencia de al menos el 2% de los pacientes y con una tasa de al menos dos veces la del placebo fueron:

fragilidad emocional (incluyendo llanto, cambios del estado de ánimo, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (ver sección 4.4).

En cinco ensayos de grupos paralelos, con una duración del tratamiento de ocho semanas a ocho meses, los efectos adversos relacionados con sangrado, fundamentalmente de la piel y mucosas, fueron observados con una frecuencia de 1,74% en pacientes tratados con paroxetina, frente a 0,74% en pacientes tratados con placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

Distribución

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

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

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

Biotransformación

Los metabolitos principales de paroxetina son productos de oxidación y metilación, polares y conjugados, que se eliminan rápidamente. No es probable que los metabolitos de paroxetina contribuyan a la acción terapéutica dada la práctica ausencia de actividad farmacológica de los mismos.

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

Eliminación

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

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

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

Grupos especiales de población

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios toxicológicos en monos rhesus y ratas albinas; en ambas especies, la vía metabólica es similar a la descrita en humanos. Como ocurre con las aminas lipofílicas, incluyendo los antidepresivos tricíclicos, se detectó fosfolipidosis en ratas. No se observó fosfolipidosis en estudios con primates de hasta un año de duración, a dosis que fueron 6 veces más altas que las dosis recomendadas en la práctica clínica.

Carcinogénesis: en estudios de dos años realizados en ratones y ratas, paroxetina no presentó efecto neoplásico.

Genotoxicidad: no se observó genotoxicidad en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Estudios de toxicidad sobre la capacidad reproductora en ratas han mostrado que paroxetina afecta a la fertilidad masculina y femenina. En ratas, se observó que aumenta la mortalidad de las crías y retrasa la osificación. Los efectos más tardíos se relacionaron con la toxicidad materna y no se consideró como un efecto directo sobre el feto/neonato.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Estearato de magnesio
Almidón glicolato sódico (Tipo A)
Lactosa anhidra.

Recubrimiento del comprimido:

Hidroxipropil celulosa Tipo LF
Hipromelosa 2910
Macrogol 8000
Dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

48 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No precisa condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster con lámina de plástico transparente de PVC-PVDC y lámina de aluminio con recubrimiento PVC-PVAC.

Tamaño del envase: 4, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 comprimidos.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14 Level 2
Valletta Waterfront, Floriana
FRN 1913
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.218

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

15 Julio 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2020