

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZURIA 10 mg/ml gotas orales en solución.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml (1 ml corresponde a 20 gotas) de ZURIA contiene:

Paroxetina HCl 11,11 mg (equivalente a 10 mg de paroxetina base).

Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas orales en solución.

Frasco de 30 y 60 ml.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de:

- Episodio Depresivo Mayor.
- Trastorno Obsesivo Compulsivo.
- Trastorno de Angustia con o sin agorafobia.
- Trastorno de Ansiedad social/ Fobia social.
- Trastorno de Ansiedad Generalizada.
- Trastorno de Estrés Post-traumático.

4.2. Posología y forma de administración

El envase contiene un cuentagotas de vidrio graduado a 1 ml (1 ml corresponde a 20 gotas que equivalen a 10 mg de paroxetina base).

Una gota es igual a 0,5 mg de paroxetina base.

Se recomienda administrar ZURIA una vez al día por la mañana, a primera hora con el desayuno.

Diluir las gotas en un poco de agua

EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

La dosis recomendada es de 20 mg/día. En general, la mejoría de los pacientes comienza después de la primera semana pero puede que no sea evidente hasta la segunda semana de tratamiento. Como sucede con todos los fármacos 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.

En pacientes con depresión se recomienda continuar el tratamiento durante un período suficiente, al menos 6 meses, hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas.

TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

La dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 20 mg/día, aumentando la dosis gradualmente, con incrementos de 10 mg hasta alcanzar la dosis recomendada. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día

En pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo se recomienda continuar el tratamiento durante un período suficiente hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más prolongado (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

TRASTORNO DE ANGUSTIA

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

En pacientes con trastorno de angustia se recomienda continuar el tratamiento durante un período suficiente hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más prolongado (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL/FOBIA SOCIAL

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

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

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

TRASTORNO DE ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO

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

INFORMACIÓN GENERAL

SÍNTOMAS DE RETIRADA OBSERVADOS TRAS LA INTERRUPCIÓN DE PAROXETINA

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

Grupos especiales de población:

Ancianos

En ancianos 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.

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 Advertencias y precauciones especiales de empleo y sección 4.8 Reacciones adversas).

Niños menores de 7 años

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

Pacientes con insuficiencia renal 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..

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a paroxetina o a cualquiera de los excipientes detallados 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 ser administrado en combinación con paroxetina siempre que sea posible un control riguroso de los síntomas de síndrome serotoninérgico y se monitorice la presión sanguínea (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 metiltioninio, (azul de metileno, agente de visualización en preoperatorio el cual es inhibidor reversible no selectivo de IMAO))).

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 debería utilizarse en combinación con pimozida (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

Paroxetina no debería ser usado en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Comportamientos suicidas relacionados (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritabilidad) fueron observados con mayor frecuencia en los ensayos clínicos entre niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación a los tratados con placebo. Si aun así, y debido a que se considere clínicamente necesario, se toma la decisión de tratar, debería supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas

suicidas. Además, los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes relativos al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y del comportamiento son escasos.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento de la situación clínica

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos asociados al 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 asociados al 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 asociados al suicidio, o aquellos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, son conocidos por presentar un 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 en pacientes con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos en comparación con pacientes tratados con placebo (ver también sección 5.1). El tratamiento farmacológico debe acompañarse de una monitorización rigurosa de los pacientes y en particular de aquellos de mayor riesgo, especialmente en la fase inicial del tratamiento y cuando haya un cambio en la dosificación.

Se debe alertar, tanto a los pacientes como a las personas que los tienen a su cargo, de la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento de la situación clínica, la aparición de ideas o comportamientos suicidas y cambios anormales en el comportamiento, y de buscar atención médica inmediata si aparecen estos síntomas.

Acatisia/agitación psicomotora

El uso de paroxetina se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación de inquietud interna y agitación psicomotora, como incapacidad para quedarse quieto de pie o sentado, normalmente asociada a sensación subjetiva de malestar. Es más probable 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 fármacos 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 interrumpirse si tales sucesos ocurren (estos sucesos están 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 progresa a delirio y coma), iniciando un tratamiento sintomático de soporte. No debe utilizarse paroxetina en combinación con precursores de serotonina (tales como L-triptófano, oxitriptán) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver secciones 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. Adicionalmente, existen estudios que sugieren que cuando se administran conjuntamente paroxetina y pravastina puede ocurrir un aumento en los niveles de glucosa en sangre (ver sección 4.5).

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 causar midriasis de forma poco frecuente y debe de 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 (Ej.: medicación concomitante 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, como hemorragias gastrointestinales. En ancianos, el riesgo puede aumentar. Se aconseja precaución en pacientes que toman inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), de forma concomitante con anticoagulantes orales, fármacos que se sabe afectan la función plaquetaria y otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias (p.ej.: antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores de la COX-2), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o estados que puedan predisponer la hemorragia.

Interacción con tamoxifeno

Algunos estudios han mostrado que la eficacia de tamoxifeno, según lo medido por el riesgo de recaída/mortalidad del cáncer de mama, puede ser reconducida cuando se prescribe conjuntamente con paroxetina como resultado de la inhibición irreversible de la paroxetina con el CYP2D6 (ver sección 4.5).

Siempre que sea posible, debe evitarse el uso de paroxetina durante el tratamiento con tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama.

Síntomas de retirada observados tras la interrupción de paroxetina

Los síntomas de retirada del tratamiento son frecuentes, especialmente 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 tinnitus), trastornos del sueño (incluyendo sueños muy vividos), 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 del tratamiento de paroxetina”, sección 4.2 Posología y forma de administración).

Advertencias sobre excipientes:

Sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa, por lo tanto pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Puede ser perjudicial para los dientes.

Etanol

Este medicamento contiene aroma de anís en cuya composición está incluido el etanol.

La cantidad total de etanol es de 26,4 mg/ml, por lo tanto cada dosis contiene entre 0,0264 g y 0,158 g de etanol. Debe ser tenido en cuenta en pacientes que sufren alcoholismo, mujeres embarazadas o lactantes, niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Benzoato de sodio

Este medicamento contiene 0,001 g de sal de ácido benzoico en cada mililitro equivalente a 0,060 g/60 ml y 0,030 g/30 ml.

La sal de ácido benzoico puede aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Pravastina

Se ha observado una interacción entre paroxetina y pravastatina en estudios que sugieren que la coadministración de paroxetina y pravastatina puede dar lugar a un aumento de los niveles de glucosa en sangre. Los pacientes con diabetes mellitus que reciben paroxetina y pravastatina pueden requerir un ajuste de dosis de los agentes hipoglucemiantes orales y/o insulina (ver sección 4.4).

Fármacos serotoninérgicos

Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la administración conjunta con fármacos con actividad serotoninérgica pueden conducir a la aparición de efectos serotoninérgicos asociados (Síndrome serotoninérgico: ver secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se aconseja precaución y se requiere una monitorización clínica rigurosa cuando medicamentos serotoninérgicos (como L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolid, cloruro de motiltionio (azul de metileno), ISRSs, litio y preparados de Hierba de San Juan-Hypericum perforatum) sean combinados con paroxetina.

Se aconseja precaución también al usar fentanilo en 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 Contraindicaciones)

Pimozida

Se ha demostrado un aumento de 2,5 veces el valor promedio de los niveles de pimozida en un estudio con una dosis única baja de pimozida (2 mg) administrada conjuntamente con 60 mg de paroxetina. Esto puede ser explicado por las conocidas propiedades inhibitoras CYP2D6 de paroxetina. Debido al estrecho margen terapéutico de pimozida y sus conocidas propiedades de prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de pimozida y paroxetina está contraindicado (ver sección 4.3 Contraindicaciones)

Enzimas metabolizantes del fármaco

El metabolismo y la 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 (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína) o con fosamprenavir/ritonavir. Cualquier ajuste posterior de la dosis de paroxetina (tras el inicio o tras la interrupción de un inductor enzimático) debe guiarse por la respuesta clínica (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir: La co-administración de fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día con 20 mg de paroxetina diarios en voluntarios sanos durante 10 días disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de paroxetina aproximadamente en un 55%. Los niveles plasmáticos de fosamprenavir/ritonavir fueron similares a los valores de referencia de otros estudios, indicando que paroxetina no produjo un efecto significativo sobre el metabolismo de fosamprenavir/ritonavir. No hay datos disponibles sobre los efectos a largo plazo de la administración conjunta de paroxetina y fosamprenavir/ritonavir excediendo los 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

La administración concomitante de paroxetina con carbamazepina, fenitoína, valproato sódico no parece tener ningún efecto en el perfil farmacocinético/farmacodinámico de estos medicamentos en pacientes epilépticos.

Inhibición del isoenzima CYP2D6

Como con otros antidepresivos, entre los que se encuentran otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), paroxetina inhibe la enzima hepática CYP2D6 del citocromo 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 en esta indicación.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, endoxifen, que es producido por las enzimas CYP2D6 y que contribuye significativamente a la eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la CYP2D6 de la paroxetina lleva a reducir la concentración plasmática de endoxifen (ver sección 4.4).

Alcohol

Como con otros fármacos psicótrópos, 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

AINES y ácido acetilsalicílico, y otros antiagregantes plaquetarios

Puede aparecer interacción farmacodinámica entre paroxetina y AINES/ácido acetilsalicílico. El uso concomitante puede conducir a un aumento del riesgo de hemorragias (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se aconseja precaución en pacientes que toman inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), concomitantemente con anticoagulantes orales, fármacos que se conoce que afectan a la función plaquetaria o que aumenten el riesgo de hemorragia (p.ej.: antipsicóticos atípicos como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores de la COX-2), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o estados que puedan predisponer a hemorragia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

Los datos en animales han mostrado que paroxetina puede afectar la calidad del esperma (ver sección 5.3). Los datos in vitro con material humano pueden sugerir algún efecto sobre la calidad del esperma, sin embargo, informes de casos humanos con algunos ISRS (incluyendo paroxetina) han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma parece ser reversible. Hasta ahora no se había observado un impacto sobre la fertilidad en humanos.

Embarazo:

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de malformaciones congénitas, en particular, cardiovasculares (ej. defectos del tabique auricular y ventricular) asociado al uso de paroxetina durante el primer trimestre del embarazo. El mecanismo se desconoce.

Los datos sugieren que el riesgo de nacimiento con defectos cardiovasculares tras la exposición de la madre a paroxetina es menor de 2/100 comparado con el índice esperado de estos defectos cardiovasculares en la población general que es aproximadamente de 1/100. Paroxetina sólo debe ser utilizada durante el embarazo cuando esté estrictamente indicado. Las mujeres que deseen quedarse embarazadas y las que se queden embarazadas durante la terapia deberán consultar a su médico y este sopesará otros tratamientos alternativos antes de prescribir paroxetina.

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento durante el embarazo (ver sección 4.2).

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, hipertonia, hipotonía, 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 (<24h).

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente en el último periodo del mismo, puede aumentar el riesgo de sufrir hipertensión pulmonar persistente en recién nacido (HPPN). El riesgo se observó en aproximadamente 5 casos de cada 1.000 embarazos. En la población en general ocurren de 1 a 2 casos de HPPN por 1.000 embarazos.

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

Lactancia:

Pequeñas cantidades de paroxetina se excretan a la leche materna. En estudios publicados, las concentraciones séricas en niños lactantes fueron indetectables (<2 ng/ml) o muy bajas (< 4 ng/ml). En estos niños no se detectaron signos del efecto del fármaco.

Puesto que no se prevé ningún efecto, se puede considerar la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La experiencia clínica muestra que el tratamiento con paroxetina no está asociado con 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 (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000), incluyendo notificaciones aisladas, frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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: Incremento de los niveles de colesterol, disminución del apetito.

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

Raras: hiponatremia. Se ha notificado hiponatremia principalmente en pacientes ancianos en ocasiones, debida al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIHAD).

Trastornos psiquiátricos

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

Poco frecuentes: confusión, alucinaciones.

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

Frecuencia no conocida: agresividad, ideación suicida y comportamiento suicida, bruxismo.

Se han comunicado casos de ideación suicida y comportamiento suicida durante el tratamiento con paroxetina o tras la interrupción del mismo (ver sección 4.4).

Estos síntomas pueden ser debidos también a la enfermedad subyacente.

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

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: alteración de la concentración.

Frecuentes: mareos, temblores, cefalea.

Poco frecuentes: trastornos extrapiramidales.

Raras: convulsiones, síndrome de piernas inquietas (SPI).

Muy raras: síndrome serotoninérgico (síntomas que 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Muy raras: glaucoma agudo.

Trastornos en oído y laberinto

Frecuencia no conocida: tinnitus

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia sinusal.

Raras: bradicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: aumentos o disminuciones transitorias de la presión arterial, hipotensión postural.

Después del tratamiento con paroxetina se han notificado aumentos o disminuciones transitorias de la presión arterial, generalmente en pacientes 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 insuficiencia hepática).

Se ha notificado elevación de las enzimas hepáticas. También se han recibido muy raramente notificaciones de efectos hepáticos (como hepatitis, algunas veces relacionados con ictericia y/o insuficiencia hepática).

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 cutáneas adversas graves (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de fotosensibilidad.

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.

Muy raras: priapismo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: artralgia y mialgia.

Estudios epidemiológicos, principalmente llevados a cabo en pacientes de 50 años de edad o mayores, demuestran un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben ISRS y antidepresivos tricíclicos (AT). Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo.

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 DEL TRATAMIENTO DE PAROXETINA

Frecuentes: mareos, alteraciones sensitivas, alteraciones del sueño, ansiedad, cefalea.

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 tinnitus), 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 lo tanto, cuando se vaya a interrumpir el tratamiento con paroxetina se recomienda realizarlo de forma gradual, mediante la reducción progresiva de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

REACCIONES ADVERSAS EN ENSAYOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS

Se observaron las siguientes reacciones adversas:

Aumento de conductas de tipo suicida (incluyendo intentos de suicidio y pensamientos suicidas), comportamientos de autolesión y aumento de la hostilidad. Los pensamientos suicidas e intentos de suicidio se observaron principalmente en ensayos clínicos en adolescentes con trastorno depresivo mayor. El aumento de la hostilidad apareció particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo, y especialmente en niños menores de 12 años de edad.

Otras reacciones que se observaron son: disminución del apetito, temblor, sudoración, hipercinesia, agitación, labilidad emocional (incluyendo llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), eventos adversos relacionados con el sangrado, sobre todo de la piel y las membranas mucosas.

Las reacciones observadas después de la suspensión / disminución gradual de paroxetina son: labilidad emocional (incluyendo llanto, cambios del estado de ánimo, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Vea la sección 5.1 para más información sobre los ensayos clínicos pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

La experiencia en casos de sobredosis de paroxetina ha indicado que, además de los síntomas mencionados en la sección 4.8 Reacciones adversas, se ha comunicado fiebre y contracciones involuntarias musculares. Los pacientes, generalmente, se han recuperado sin secuelas graves incluso cuando se han administrado dosis de hasta 2.000 mg. Ocasionalmente, acontecimientos como coma, cambios en ECG han sido reportados, muy raramente con resultado fatal, pero generalmente cuando paroxetina fue tomada junto con otros fármacos psicotrópicos, con o sin alcohol.

Tratamiento

No se conoce antídoto específico.

El tratamiento comprende las medidas generales habituales utilizadas frente a la sobredosis por cualquier antidepressivo. La administración de 20-30 g de carbón activado puede ser considerada, si es posible en las siguientes horas tras la ingesta de la sobredosis, para disminuir la absorción de paroxetina. Asimismo, se recomienda cuidados adicionales con vigilancia de las constantes vitales y observación del enfermo. El tratamiento del paciente debería ser el clínicamente indicado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antidepressivos- 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 antidepressiva y su eficacia en el tratamiento de Trastorno Obsesivo Compulsivo, Ansiedad social/fobia social, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno de Estrés Post-traumático 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 antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos y antidepressivos 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 antidepressivos 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, paroxetina causa síntomas de excesiva estimulación de receptores 5-HT cuando se administra a animales previamente tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o triptófano.

Los estudios de comportamiento y EEG muestran que 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 cambios clínicamente significativos de la presión arterial, frecuencia cardiaca o ECG en individuos sanos.

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

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

Existe también 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 suicidio en adultos

Un análisis específico de ensayos placebo controlados del tratamiento de paroxetina en adultos con trastornos psiquiátricos demostró una mayor frecuencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (edades 18-24 años) tratados con paroxetina con respecto al placebo (2,19% vs 0,92%). En los grupos de mayor edad, no se observó este aumento. En adultos con trastorno depresivo mayor (todas las edades), hubo un aumento en la frecuencia del comportamiento suicida en pacientes tratados con paroxetina comparado con placebo (0,32% vs 0,05%); todas las reacciones fueron intentos de suicidio. Sin embargo, en el grupo de paroxetina la mayoría de estas reacciones (8 de 11) se produjeron en adultos más jóvenes (ver también sección 4.4).

Dosis respuesta

En estudios de 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 del Trastorno Obsesivo Compulsivo se ha evaluado en tres estudios de mantenimiento de 24 semanas que incluyó en su diseño la prevención de recaídas: uno de los tres estudios reflejó una diferencia significativa en el porcentaje de 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 de recaídas: el 5 % de los pacientes que recibieron paroxetina (10-40 mg/día) y el 30 % de los pacientes con placebo, sufrieron recaídas. Éste fue apoyado por un estudio de mantenimiento de 36 semanas.

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

Reacciones adversas de ensayos clínicos pediátricos

En ensayos clínicos de corta duración (de hasta 10-12 semanas) realizados en niños y adolescentes, las reacciones adversas que se enumeran a continuación se observaron en al menos el 2% de los pacientes tratados con paroxetina con una frecuencia de al menos el doble que en el grupo placebo: aumento de comportamientos suicida (incluyendo intentos de suicidio y pensamientos suicidas), comportamientos autolesivos y aumento de la hostilidad. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en ensayos clínicos en adolescentes con trastorno depresivo mayor. El aumento de hostilidad apareció particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo, y especialmente en niños menores de 12 años. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en el grupo de paroxetina con respecto al placebo fueron: disminución del apetito, temblores, sudoración, hiperkinesia, agitación, labilidad emocional (incluyendo llanto y cambios del estado de ánimo).

En estudios que utilizaron un régimen de disminución gradual de la dosis, los síntomas que se notificaron, durante la fase de disminución gradual de la dosis hasta la interrupción del tratamiento con paroxetina, en al menos el 2 % de los pacientes y con una frecuencia de al menos 2 veces con respecto al placebo, fueron: labilidad emocional (incluyendo llanto, cambios del estado de ánimo, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (ver sección 4.4).

En 5 estudios de grupos paralelos con una duración de 8 semanas hasta 6 meses de tratamiento, se observaron en pacientes tratados con paroxetina reacciones adversas relacionadas con hemorragia

predominantemente en la piel y membranas mucosas en una frecuencia del 1,74% en comparación con un 0,74% que se observó en los 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 alcanzan 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 parece modificarse durante tratamientos prolongados.

Distribución

La paroxetina se distribuye ampliamente por los tejidos y los datos farmacocinéticos indican que sólo el 1% de 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).

Se ha observado la transferencia de pequeñas cantidades de paroxetina a la leche materna en el ser humano y a los fetos en los animales de laboratorio.

Metabolismo

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 menos del 2% de la dosis, siendo la excreción urinaria de los metabolitos de aproximadamente el 64% de la dosis. Cerca del 36% de la dosis se excreta con las heces, probablemente con la bilis. En esta excreción fecal, la paroxetina inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por lo tanto, paroxetina se elimina casi completamente en forma metabolizada.

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

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

Grupos especiales de población

Ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática

En ancianos 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 el mono 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, la paroxetina no presentó efecto neoplásico.

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

Estudios de toxicidad de la capacidad reproductora en ratas han mostrado que paroxetina afecta a la fertilidad masculina y femenina reduciendo el índice de fertilidad y el porcentaje de embarazos. En ratas, se observó un aumento en la mortalidad de las crías y un retraso en la osificación. Los últimos efectos 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

Hidroxipropilbetadex

Sacarosa

Aroma de Anís (anetol, etanol y agua)

Benzoato sódico E211

Agua purificada

Ácido clorhídrico 1N

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años en el envase original

30 días después de la apertura del frasco de 30 ml.

60 días después de la apertura del frasco de 60 ml.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio topacio que contiene 30 ml o 60 ml de solución con un tapón de rosca resistente a la presión de aluminio blanco.

Junto al frasco hay un cuentagotas de vidrio con tapón de rosca de polietileno a prueba de niños

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ITALFARMACO S.A.

C/ San Rafael, 3

28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 68.289

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

Fecha de la primera autorización: Octubre de 2006

Fecha de la renovación de la autorización: Marzo de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, <http://aemps.gob.es>.