

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daparox 33 mg/ml gotas orales en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 33,1 mg de paroxetina (en forma de mesilato de paroxetina).
Una gota contiene 1 mg de paroxetina (en forma de mesilato de paroxetina).

Excipientes con efecto conocido:

Contiene 111 mg/ml de etanol y 811 mg/ml de propilenglicol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas orales en solución.
Solución transparente de color rojizo claro a parduzco claro.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 terapia. Como 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. En algunos pacientes, puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día, si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada. En pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo se recomienda continuar el tratamiento durante un período

suficiente hasta asegurarse que el paciente está libre de síntomas. Este período puede ser de varios meses o incluso más prolongado (ver sección 5.1).

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 potencial incremento de los síntomas del trastorno de angustia, hecho habitual cuando se inicia el tratamiento de esta patología. Si después de algunas semanas se observa una respuesta insuficiente a la dosis recomendada, en algunos pacientes puede ser beneficioso aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 60 mg/día.

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

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).

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).

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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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 y sección 4.8).

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 en aquellos pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, la dosis se debe reducir al límite inferior del rango de dosificación.

Forma de administración

Se recomienda administrar paroxetina una vez al día por la mañana con alimentos.

Para su administración puede utilizarse un frasco con aplicador gotero o una jeringa oral. Las dosis se medirán en gotas (utilizando el aplicador gotero) o en ml (utilizando la jeringa oral), siendo 20 gotas equivalente a 20 mg, y 1 ml correspondiente a 33,1 mg.

El médico/especialista considerará la necesidad de dosificar en ml con una jeringa en lugar de gotas o prescribir otra forma farmacéutica para aquellos pacientes que puedan tener problemas potenciales con el recuento del número de gotas.

Administración con el aplicador gotero

El aplicador gotero debe emplearse cuando la dosis requerida es de 10 a 30 mg. La dosis debe medirse en gotas. Ver la tabla siguiente:

Aplicador gotero	
Dosis	Número de gotas
10 mg	10
20 mg	20
30 mg	30

Administración con la jeringa oral

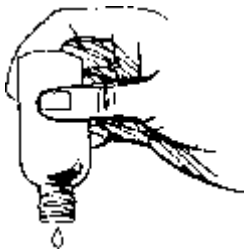
Utilice la jeringa oral para administrar las dosis de 40 a 60 mg. La jeringa oral tiene una graduación en ml que indica la dosis de paroxetina. Ver la tabla siguiente:

Jeringa oral	
Dosis	Cantidad en ml
40 mg	1.2
50 mg	1.5
60 mg	1.8

Utilice la jeringa oral insertando la punta de la jeringa dentro del gotero de plástico del frasco, gire el frasco hacia abajo y descargue los ml prescritos en la jeringa.

Debe descargarse la cantidad necesaria de gotas o ml en un vaso lleno de agua (200 ml), y a continuación remover. Beber todo el contenido del vaso. Después de cada uso, enjuague la jeringa con agua y deje que se seque al aire.





4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes que aparecen en la sección 6.1.

Está contraindicado el uso de paroxetina en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). En casos excepcionales, puede administrarse linezolida (antibiótico IMAO reversible no selectivo), en combinación con paroxetina, siempre que existan las condiciones para una cuidadosa observación de los síntomas del síndrome serotoninérgico y monitorización 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, por ejemplo, moclobemida, linezolida, cloruro de metiltioninio (azul de metileno; IMAO reversible no selectivo que actúa como agente visualizante preoperatorio).

Debe 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 el enzima hepático 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 torsade de pointes y muerte súbita.

Paroxetina no se debe usar 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 MAO. La dosificación de paroxetina se aumentará gradualmente hasta alcanzar la respuesta óptima (ver sección 4.3 y 4.5).

Población pediátrica

Paroxetina no deberá 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 constatados 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 suicidio. Además, carecemos 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. 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 con todos los tratamientos antidepressivos 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 comportamiento suicida. 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 comportamiento o pensamientos suicidas, o aquéllos que muestren un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, tienen 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 con medicamentos antidepressivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, ha mostrado un riesgo mayor de conducta suicida con antidepressivos que con placebo en pacientes menores de 25 años de edad (ver también sección 5.1).

Por lo tanto, se debe supervisar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquellos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicidas, o cambios inusuales en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Acatisia/Agitación psicomotora

El uso de paroxetina se ha asociado con la aparición de acatisia, caracterizada por una sensación de inquietud y agitación psicomotora, como la 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 fármacos que poseen actividad serotoninérgica y/o con neurolépticos. Como estos síndromes pueden dar lugar a estados potencialmente amenazantes para la vida, se debe discontinuar el tratamiento con paroxetina si tales acontecimientos ocurren, iniciando un tratamiento sintomático de soporte. Estos acontecimientos 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 progrese a delirio y coma. No debe utilizarse paroxetina en combinación con precursores de serotonina (tales como l-triptófano, oxitriptán) debido al riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3 y sección 4.5).

Manía

Al igual que todos los antidepressivos, 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 de 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 con diabetes, el tratamiento con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) puede provocar alteraciones del control glucémico. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucemiantes. Además, hay estudios que sugieren que puede producirse un incremento en los niveles de glucosa en sangre cuando se administran conjuntamente paroxetina y pravastatina (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 con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, paroxetina puede producir midriasis de forma poco frecuente 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 (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 y ginecológicas. Los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de episodios hemorrágicos no relacionados con la menstruación.

Se aconseja precaución en pacientes que toman inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), de forma concomitante con anticoagulantes orales, fármacos que se sabe afectan la función plaquetaria y otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias (p.ej.: antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos-AINE, 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).

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.

Interacción con tamoxifeno

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

Medicamentos que afectan al pH gástrico

La concentración de paroxetina en plasma en pacientes que reciben la suspensión oral puede verse influida por el pH gástrico. Los datos *in vitro* demuestran que se requiere un ambiente ácido para la liberación del principio activo de la suspensión, por lo que, posiblemente se reduzca la absorción en aquellos pacientes con un pH gástrico alto o aclorhidria, como ocurre tras el uso de ciertos medicamentos (antiácidos, receptores H₂ antagonistas de histamina, inhibidores de la bomba de protones), en ciertas patologías (por ejemplo, gastritis atrófica, anemia perniciosa, infección por *Helicobacter pylori* crónico, y después de una intervención quirúrgica (vagotomía, gastrectomía). El cambio de composición de paroxetina (por ejemplo, la concentración de paroxetina en plasma puede disminuir en pacientes con un elevado pH gástrico, tras realizar el cambio de comprimidos a suspensión oral), debe ser tenido en cuenta por su dependencia del pH. Se recomienda, por consiguiente, precaución en aquellos pacientes que inician o finalizan tratamientos con medicamentos que incrementan el pH gástrico. Puede ser necesario ajustar las dosis en tales situaciones.

Síntomas de retirada observados tras la interrupción del tratamiento con 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 discontinuar el tratamiento ocurrieron en el 30% de los pacientes tratados con paroxetina comparado con el 20% de los tratados con placebo. La incidencia de los síntomas de retirada no es la misma que la de una droga que cree adicción o dependencia.

El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores, entre los que se incluyen la dosis y duración del tratamiento, y el porcentaje de reducción de la dosis.

Se han notificado mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensación de calambres), 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 (dos-tres 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 discontinuación de paroxetina”, sección 4.2).

Es preciso informar a los pacientes con alteraciones de la vista que no deben autoadministrarse este medicamento. Cuando sea necesario, los cuidadores u otras personas pueden contar la dosis necesaria para el paciente.

Excipientes

Este medicamento contiene 67 mg de etanol en cada 20 gotas, que se corresponde con una cantidad de 111 mg/ml (11% p/v). La cantidad en 20 gotas equivale a menos de 2 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá ningún efecto perceptible.

Este medicamento contiene 490 mg de propilenglicol en 20 gotas, lo que equivale a 811 mg/ml.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos serotoninérgicos

Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la administración conjunta con fármacos con actividad serotoninérgica puede conducir a la aparición de efectos asociados a 5-HT (síndrome serotoninérgico: ver secciones 4.3 y 4.4). Se recomienda precaución y se requiere un estrecho control clínico cuando los fármacos serotoninérgicos (tales como L-triptófano, triptanes, tramadol, linezolido, cloruro de metiltionino (azul de metileno), ISRS, litio, petidina y preparados de Hierba de San Juan -Hypericum perforatum-) se combinan con paroxetina. Se recomienda también precaución con fentanil utilizado en anestesia general o en el tratamiento del dolor crónico. El uso concomitante de paroxetina e IMAOs está contraindicado como consecuencia del riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección 4.3)

Pimozida

En un estudio en el que se administró una dosis baja única de 2 mg de pimozida concomitantemente con 60 mg de paroxetina, se observó un aumento de 2,5 veces en los niveles de pimozida. Esto posiblemente se explique por las conocidas propiedades inhibitorias del CYP2D6 de paroxetina. Debido al estrecho margen terapéutico de pimozida y a su propiedad conocida de prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de paroxetina y pimozida está contraindicado (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, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste posterior de dosis debe guiarse por la respuesta clínica (tolerabilidad y eficacia).

Bloqueadores neuromusculares

Los ISRS pueden reducir la actividad de la colinesterasa plasmática dando como resultado una prolongación de la acción de bloqueo neuromuscular de mivacurio y suxametonio.

Fosamprenavir/ritonavir

La coadministración de fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 veces al día con paroxetina 20 mg diarios en voluntarios sanos durante 10 días, disminuye significativamente los niveles plasmáticos de paroxetina en un 55% aproximadamente. Los niveles plasmáticos de fosamprenavir/ritonavir durante la coadministración de paroxetina fueron similares a los valores de referencia de otros estudios, indicando que paroxetina no tenía efecto significativo en el metabolismo de fosamprenavir/ritonavir. No hay datos disponibles sobre los efectos a largo plazo de la coadministración de paroxetina y fosamprenavir/ritonavir después de 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 carbamacepina, 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 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, ciertos antiarrítmicos Tipo Ic (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 informado de una interacción farmacocinética entre los 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, es decir, el endoxifeno. En algunos estudios se ha informado una reducción de la eficacia del tamoxifeno con el uso concomitante de algunos antidepresivos ISRS. Como no se puede excluir un efecto reducido del tamoxifeno, se debe evitar siempre que sea posible la coadministración con inhibidores potentes del CYP2D6 (incluida la paroxetina) (ver sección 4.4).

Alcohol

Como con otros fármacos psicotropos, se debe 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)

AINE y ácido acetilsalicílico, y otros antiagregantes plaquetarios

Puede aparecer interacción farmacodinámica entre paroxetina y AINE/ácido acetilsalicílico. El uso concomitante puede conducir a un aumento del riesgo de hemorragias (ver sección 4.4).

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 aumenten el riesgo de hemorragia (p.ej.: antipsicóticos atípicos como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos-AINE, inhibidores de la COX-2) así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos o estados que puedan predisponer a hemorragia.

Pravastatina

En algunos estudios se ha observado interacción entre paroxetina y pravastatina, lo que sugiere que la administración conjunta de ambos fármacos puede llevar a incrementar los niveles de glucosa en sangre. Los pacientes con diabetes mellitus que reciben tanto paroxetina como pravastatina pueden necesitar ajustar la dosis de los agentes hipoglucemiantes orales y/o insulina (ver sección 4.4).

Fármacos que influyen en el pH gástrico

Los datos in vitro han demostrado que la disociación de paroxetina de la suspensión oral depende del pH. Es por ello, que los fármacos que alteran el pH gástrico (antiácidos, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas receptores de la histamina H2) pueden influir en las concentraciones de paroxetina en plasma de aquellos pacientes que toman la suspensión oral (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los resultados de varios estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de malformaciones congénitas, especialmente cardiovasculares (ej.: defectos de los tabiques interventricular e interauricular) asociado al uso de paroxetina durante el primer trimestre de embarazo. El mecanismo es desconocido. Los datos sugieren que el riesgo de tener un recién nacido con una malformación cardiovascular tras la exposición materna a paroxetina es menor del 2%, comparado con el 1% aproximado esperado en la población general.

Paroxetina sólo debe ser utilizada durante el embarazo cuando esté estrictamente indicado. El médico deberá contemplar otros tratamientos alternativos en mujeres embarazadas o que deseen quedarse embarazadas. Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento durante el embarazo (ver “Síntomas de retirada observados tras la discontinuación de paroxetina”, sección 4.2).

Los recién nacidos deben ser evaluados cuidadosamente 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 (<24 h).

Los datos epidemiológicos indican que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente al final del embarazo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPRN). El riesgo observado fue de 5 casos/1000 embarazos aproximadamente. La incidencia es de 1 a 2 casos de HPRN/1000 embarazos, en la población general.

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

A través de la leche materna, se excretan pequeñas cantidades de paroxetina. En estudios publicados, las concentraciones séricas en niños lactantes fueron indetectables (<2 nanogramos/ml) o muy bajas (<4 nanogramos/ml). En los niños no se detectaron signos del efecto del fármaco. Puesto que no han sido notificados efectos, puede llevarse a cabo la lactancia.

Fertilidad

Los datos de estudios en animales han demostrado que paroxetina puede afectar a la calidad del esperma (ver sección 5.3). Los datos *in vitro* con material humano sugieren algunos efectos sobre la calidad del esperma. Sin embargo, los informes de casos humanos con algunos ISRS (incluyendo la paroxetina) han demostrado que el efecto sobre la calidad del esperma parece ser reversible.

El impacto sobre la fertilidad humana no se ha observado todavía.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Según demuestra la experiencia clínica, la terapia con paroxetina no está asociada al deterioro de la función cognitiva o 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

Algunas 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 descritas a continuación se han clasificado por órganos, 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 puede 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 (incluyendo equimosis y sangrado ginecológico).

Muy raras: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: reacciones alérgicas graves y potencialmente fatales (incluyendo reacciones anafilácticas 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 informado sobre controles de glucemia alterados en pacientes diabéticos (ver sección 4.4).

Raras: hiponatremia

Se ha notificado esta 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 (incluso pesadillas)

Poco frecuentes: confusión, alucinaciones.

Raras: reacciones maníacas, ansiedad, pérdida de personalidad, ataques de pánico, acatisia,

Frecuencia no conocida: ideas suicidas, comportamiento suicida, agresión, bruxismo.

Se han notificado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con paroxetina o inmediatamente después de la interrupción del mismo, (ver sección 4.4)

Se han observado casos de agresión en la experiencia postcomercialización.

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 (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 aquéllos 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

Frecuencia no conocida: tinnitus

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, ha sido 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.

Frecuencia no conocida: colitis microscópica.

Trastornos hepatobiliares

Raras: aumento de los enzimas hepáticos.

Muy raras: efectos hepáticos (tales como hepatitis, algunas veces relacionados con ictericia y/o insuficiencia hepática). Se han notificado casos de elevación de los enzimas hepáticos 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 (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: artralgia y mialgia.

Estudios epidemiológicos llevados a cabo en pacientes de 50 años o más, muestran un mayor riesgo de fracturas óseas respecto a aquellos pacientes que reciben ISRS y TCA. Se desconoce el mecanismo que lleva a ese riesgo.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: retención e incontinencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: disfunción sexual.

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

Muy raras: priapismo.

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 discontinuación 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 vividos), 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 sección 4.2 y sección 4.4)

Reacciones adversas de ensayos clínicos pediátricos

Se observaron las siguientes reacciones adversas:

Aumento de comportamientos suicidas (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 fueron: disminución del apetito, temblores, sudoración, hiperkinesia, agitación, labilidad emocional (incluyendo llanto y cambios del estado de ánimo), reacciones adversas relacionadas con hemorragias, predominantemente de la piel y de las membranas mucosas.

Las reacciones observadas tras la interrupción/disminución de paroxetina 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). Ver sección 5.1 para mayor información de los ensayos clínicos pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo tras su autorización. 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 sobredosificación es amplio

La experiencia en casos de sobredosis con paroxetina indica que, además de los síntomas mencionados en la sección 4.8, se han notificado casos sobre 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 psicótrópos, 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. Se puede considerar la administración de 20 a 30 g de carbón activado si es posible en pocas horas después de la ingesta de la sobredosis, para disminuir la absorción de paroxetina. Se recomienda tratamiento conservador con vigilancia de las constantes vitales y observación del enfermo. El tratamiento del paciente debe ser el más indicado clínicamente.

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, Trastorno por Estrés Postraumático y Trastorno de Angustia, se deben a la inhibición específica de la recaptación de 5-HT por las neuronas cerebrales.

Paroxetina no se relaciona ni estructural ni químicamente con los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos o de otro tipo. Paroxetina presenta baja afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos y estudios realizados 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 (MAO) o triptófano se producen síntomas de excesiva estimulación de receptores 5-HT.

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

Los estudios en animales indican que paroxetina es bien tolerada a nivel del sistema cardiovascular.

Paroxetina no produce en individuos sanos cambios clínicamente significativos de la presión arterial, frecuencia cardíaca o ECG.

Los estudios indican que a diferencia de antidepresivos que inhiben la recaptación de noradrenalina, paroxetina tiene menor propensión de inhibir los efectos hipotensores de 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 de las tendencias suicidas del adulto

Un análisis específico de paroxetina en ensayos controlados con placebo de adultos con trastornos psiquiátricos, mostraron una alta frecuencia de comportamientos suicidas en adultos jóvenes (edades de 18-24 años) tratados en el grupo de paroxetina con respecto al placebo (2,19% vs 0,92%). En los grupos de edad mayor, no se observó dicho incremento. En adultos con trastorno depresivo mayor (todas las edades), se produjo una mayor frecuencia de comportamientos suicidas en aquellos pacientes tratados en el grupo de paroxetina con respecto al placebo (0,32% vs 0,05%); todos los casos fueron de intento de suicidio. Sin embargo, la mayoría de estos intentos con paroxetina (8 de 11) se dieron en los adultos más 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 Trastornos Obsesivo Compulsivo se ha examinado en tres estudios de mantenimiento de 24 semanas que incluyó en su diseño la prevención de recaídas: uno de los tres estudios reflejó una diferencia significativa entre las recaídas en el grupo de paroxetina (38 %) comparado con el grupo placebo (59 %)

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

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

Reacciones adversas de los ensayos clínicos pediátricos

En ensayos clínicos de corta duración (de hasta 10-12 semanas) realizados en niños y adolescentes, se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con paroxetina con un porcentaje de al menos el 2% de los pacientes y con una frecuencia de al menos el doble que en el grupo placebo: aumento de comportamientos suicidas (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 cinco grupos de estudios paralelos con una duración de 8 semanas hasta 8 meses de tratamiento, se notificaron reacciones adversas relacionadas con hemorragias, predominantemente de la piel y membranas mucosas, en pacientes tratados con paroxetina a una frecuencia de 1,74% frente al 0,74% de 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 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

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

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

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

Ocurre una transferencia de pequeñas cantidades de paroxetina a la leche materna en el ser humano y a los fetos en los animales de laboratorio.

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

La eliminación de metabolitos es bifásica, siendo, inicialmente, resultado 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 un día.

Grupos especiales de población

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática grave

En los pacientes de edad avanzada y en aquellos individuos con insuficiencia renal grave y en aquellos con insuficiencia hepática, aparecen incrementadas las concentraciones plasmáticas de paroxetina; pero el rango de las concentraciones en plasma 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 seis 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 la paroxetina afecta a la fertilidad masculina y femenina, por la reducción del índice de fertilidad y la tasa de embarazos. En ratas, se observó que aumenta la mortalidad de las crías y retrasa la osificación. Los efectos más tardíos se relacionaron con la toxicidad maternal y no se consideró como un efecto directo sobre el feto/neonato.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarina sódica hidratada (E954),
Acesulfamo K (E950),
Sabor a hierbabuena (aceite esencial de hierbabuena, mentol, eucaliptol, etanol, agua),
Polisorbato 80 (E433),
Etanol 96%,
Propilenglicol (E1520).

6.2. Incompatibilidades

Al no haberse realizado estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Tras la apertura, la solución debe emplearse en un plazo de 56 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio marrón de 20 ml (de tipo III) que contiene como mínimo 18,5 ml de solución. El frasco está acondicionado en una caja de cartón y contiene un cuentagotas de PEBD y un cierre de PEAD a prueba de niños.

Frasco de vidrio marrón de 20 ml (de tipo III) que contiene como mínimo 18,5 ml de solución. El frasco está acondicionado en una caja de cartón y contiene un cuentagotas de PEBD y un cierre de PEAD a prueba de niños y una jeringa (polipropileno/polietileno)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación de los medicamentos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L.
C. Osi, 7
08034 Barcelona
Teléfono 932 534 500

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.917

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

Fecha de la primera autorización: 27/06/2008

Fecha de la última renovación: 12/04/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021