



AROPAX® 20
(paroxetina)

MEDICAMENTO CONTROLADO

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene paroxetina clorhidrato equivalente a 20 mg de paroxetina base libre.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de 20 mg: Comprimidos blancos biconvexos, ovales modificados, con recubrimiento de película.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Adultos

Depresión

Tratamiento de los síntomas de enfermedad depresiva de todos los tipos, incluyendo depresión reactiva y severa y depresión acompañada por ansiedad. Después de una respuesta inicial satisfactoria, la continuidad del tratamiento con *AROPAX* es efectiva para prevenir recaídas por Depresión.

Trastornos de Ansiedad

Tratamiento de los síntomas y prevención de recaídas del Trastorno Obsesivo Compulsivo. (TOC).
Tratamiento de los síntomas y prevención de recaídas del Trastorno de Pánico con o sin agorafobia.
Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social.
Tratamiento de los síntomas y prevención del Trastorno de Ansiedad Generalizada.
Tratamiento del Trastorno de Estrés Post-traumático.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Todas las indicaciones:

AROPAX no está indicado para el uso en niños o adolescentes menores de 18 años (ver Precauciones y Advertencias).

Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no pudieron demostrar la eficacia ni respaldan el uso de *AROPAX* en el tratamiento de depresión en esta población (ver Precauciones y Advertencias).

La seguridad y eficacia de *AROPAX* en niños menores de 7 años no ha sido estudiada.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Adultos

Para administración oral.

Se recomienda que *AROPAX* se administre una vez al día en la mañana con los alimentos.

Los comprimidos deben ser deglutidos y no masticados.

Al igual que con todos los fármacos antidepresivos, la dosis debe ser revisada y ajustada en caso necesario dentro de dos a tres semanas de iniciada la terapia, y posteriormente cuando se considere clínicamente necesario. Los pacientes deben ser tratados durante un período suficiente para asegurar que los síntomas hayan desaparecido. Este período puede ser de varios meses para la depresión y puede ser incluso más prolongado para el TOC y el trastorno de pánico. Al igual que con muchos medicamentos psicoactivos, se debe evitar la interrupción abrupta del medicamento (ver Efectos adversos).

Depresión

La dosis recomendada es 20 mg diariamente. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis. Esto se debe realizar poco a poco en incrementos de 10 mg hasta un máximo de 50 mg de acuerdo con la respuesta del paciente.

Trastorno obsesivo compulsivo

La dosis recomendada es 40 mg diariamente. Los pacientes deben empezar con 20 mg diariamente y la dosis se puede aumentar semanalmente en incrementos de 10 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse al aumentar su dosis hasta un máximo de 60 mg diariamente.

Trastorno de pánico

La dosis recomendada es 40 mg diariamente. Los pacientes deben iniciar con 10 mg diariamente y la dosis se puede aumentar semanalmente en incrementos de 10 mg de acuerdo con la respuesta del paciente. Algunos pacientes se pueden beneficiar al aumentar su dosis hasta un máximo de 60 mg diariamente. Como está generalmente reconocido, existe la posibilidad de empeoramiento de la sintomatología del pánico durante el tratamiento temprano del trastorno del pánico; por tanto, se recomienda una dosis inicial baja.

Trastorno de ansiedad social/fobia social

La dosis recomendada es 20 mg diariamente. Los pacientes que no responden a una dosis de 20 mg se pueden beneficiar al aumentar la dosis en incrementos de 10 mg, según se requiera, hasta un máximo de 50 mg/día. Los cambios en la dosis se deben realizar a intervalos de por lo menos 1 semana de acuerdo a la respuesta del paciente.

Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis recomendada es 20 mg diariamente. Algunos pacientes que no responden a una dosis de 20 mg se pueden beneficiar al aumentar su dosis en incrementos de 10 mg, según se requiera, hasta un máximo de 50 mg/día de acuerdo con la respuesta del paciente.

Trastorno de estrés postraumático

La dosis recomendada es 20 mg diariamente. Algunos pacientes que no responden a una dosis de 20 mg se pueden beneficiar al aumentar su dosis en incrementos de 10 mg según se requiera, hasta un máximo de 50 mg/día de acuerdo con la respuesta del paciente.

Información General

Discontinuación de AROPAX

Al igual que con otros medicamentos psicoactivos, se debe evitar discontinuar el tratamiento de una manera abrupta (ver Precauciones y Advertencias y Efectos adversos). El régimen con fase decreciente usado en pruebas clínicas recientes incluye una disminución de la dosis diaria a razón de 10 mg/día a intervalos semanales.

Cuando se alcanzó una dosis diaria de 20 mg/día, los pacientes continuaron con este régimen de dosificación por una semana antes de que se discontinuara el tratamiento. Si se presentan síntomas intolerables posteriores a una disminución en la dosis o a la discontinuación del tratamiento, entonces se debe considerar volver a la dosis prescrita previamente. Por consiguiente, el médico puede seguir disminuyendo la dosis, pero de una manera más gradual.

Otras Poblaciones

Pacientes de edad avanzada

En sujetos de edad avanzada ocurren concentraciones plasmáticas elevadas de paroxetina, pero el rango de concentraciones se superpone a las observadas en sujetos más jóvenes.

La dosificación se debe comenzar con la dosis inicial para adultos y se puede aumentar semanalmente en incrementos de 10 mg hasta un máximo de 40 mg diariamente, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

AROPAX no está indicado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años (ver Indicaciones y Precauciones y Advertencias).

Insuficiencia renal/hepática

Ocurren concentraciones plasmáticas elevadas de paroxetina en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) o con insuficiencia hepática. La dosis recomendada es 20 mg diariamente. El aumento de la dosis, si se requiere, se debe restringir al extremo inferior del rango recomendado.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la paroxetina y sus excipientes.

AROPAX no debe ser usado en combinación con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (incluyendo linezolida, un antibiótico que es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)), ni en un lapso de dos semanas después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO. Tampoco se deben introducir inhibidores de la MAO en un lapso de dos semanas después de terminar la terapia con *AROPAX* (ver Interacciones).

AROPAX no debe ser usado en combinación con tioridazina, porque, como con otras drogas que inhiben la enzima hepática CYP450 2D6, la paroxetina puede elevar los niveles plasmáticos de la tioridazina (ver Interacciones). La administración de tioridazina sola puede provocar prolongación del intervalo QTc asociada con una seria arritmia ventricular como torsades de pointes, y muerte súbita.

AROPAX no debe ser utilizado en combinación con pimozida (ver Interacciones).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Niños y Adolescentes (menores de 18 años)

El tratamiento con antidepresivos está asociado con un incremento en el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros desórdenes psiquiátricos. En los estudios clínicos de *AROPAX* en niños y adolescentes, se observaron más eventos adversos relacionados con la suicidalidad (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y la hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositiva e ira) en pacientes tratados con *AROPAX* en comparación con los tratados con placebo (ver Efectos adversos). No hay datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes acerca del crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio en adultos

Adultos jóvenes, especialmente aquellos con TDM, pueden estar bajo un riesgo aumentado de comportamiento suicida durante el tratamiento con *AROPAX*. Un análisis de ensayos controlados con placebo de adultos con desórdenes psiquiátricos mostró una frecuencia mayor de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definido como entre 18 a 24 años) tratados con paroxetina comparados con placebo (17/776 [2.19 %] versus 5/542 [0.92 %]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En los grupos de edades más avanzadas (25 a 64 años y \geq 65 años), no se observó tal incremento. En adultos con TDM (todas las edades), hubo un incremento estadísticamente significativo en la frecuencia de comportamiento suicida en pacientes tratados con paroxetina comparado con placebo (11/3455 [0.32 %] versus 1/1978 [0.05 %]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, la mayoría de estos intentos para paroxetina (8 de 11) fueron en adultos jóvenes entre 18 y 30 años. Estos datos sobre TDM sugieren que la mayor frecuencia observada en poblaciones de adultos con desórdenes psiquiátricos puede extenderse más allá de la edad de 24 años.

Los pacientes con depresión pueden experimentar empeoramiento de sus síntomas depresivos y/o surgimiento de ideación y conductas suicidas (suicidalidad) estén tomando o no medicaciones antidepresivas. Este riesgo persiste hasta que haya una remisión significativa. Es una experiencia clínica general con todas las terapias antidepresivas que el riesgo de suicidio podría aumentar en las etapas iniciales del restablecimiento.

Otras afecciones psiquiátricas para las que se prescribe *AROPAX* pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de conducta suicida, y estas afecciones pueden también ser comórbidas con el TDM. Además los pacientes con historia de conducta o pensamientos suicidas, los adultos jóvenes y los pacientes que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio. Todos los pacientes deberían ser monitoreados en busca de empeoramiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y suicidalidad a través del tratamiento, y especialmente al comienzo de una serie de tratamiento, o al momento de cambios en la dosis, tanto incrementos como disminuciones.

Los pacientes (y las personas que los atienden) deben ser alertados en cuanto a la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento de su estado (incluyendo desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/conducta suicida o pensamientos de autoinfringirse daños, y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas. Se debería reconocer que el comienzo de algunos síntomas como agitación, acatisia o manía, podrían estar relacionados tanto al estado de la enfermedad subyacente o a la terapia con la droga (ver Acatisia y Manía y Trastorno Bipolar; Efectos adversos).

Se debería considerar cambiar el régimen terapéutico, o incluso una posible discontinuación de la medicación, en pacientes que experimentan empeoramiento clínico (incluyendo desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de idea/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, abruptos al comienzo, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Acatisia

En raras ocasiones, el uso de *AROPAX* u otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) ha estado asociado con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una sensación interna de inquietud y agitación psicomotora, tal como la incapacidad para permanecer sentado o de pie y generalmente está asociada con sufrimiento subjetivo. Ésta tiene una mayor probabilidad de presentarse en las primeras semanas de tratamiento.

Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno

En raras ocasiones, en asociación con el tratamiento con *AROPAX* puede presentarse desarrollo de un síndrome serotoninérgico o eventos del tipo del síndrome neuroléptico maligno, particularmente cuando este tratamiento se administre en combinación con otros fármacos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden resultar en afecciones que ponen en riesgo la vida, el tratamiento con *AROPAX* debe discontinuarse si se presentan esos eventos (caracterizados por grupos de síntomas tales como hipertermia, rigidez, mioclonias, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, alteraciones del estado mental tales como confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y estado de coma) y debe instaurarse tratamiento sintomático de apoyo. *AROPAX* no debe usarse en combinación con precursores de la serotonina (tales como L-triptofano, oxitriptano) debido al riesgo del síndrome serotoninérgico (ver Contraindicaciones e Interacciones).

Manía y Trastorno Bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en los estudios clínicos) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deberían ser monitoreados adecuadamente para determinar si se encuentran en riesgo de trastorno bipolar; esa evaluación debería incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo la historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Debe destacarse que *AROPAX* no está aprobado para uso en el tratamiento de la depresión bipolar. Al igual que con todos los antidepresivos, la paroxetina debería usarse con precaución en los pacientes con una historia de manía.

Tamoxifeno

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva/mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con *AROPAX*, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6 (ver Interacciones). Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con la duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alterno con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

Fractura de huesos

Estudios epidemiológicos sobre el riesgo de fracturas luego de la exposición a algunos antidepresivos incluyendo ISRSs, han reportado una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y es mayor en las etapas tempranas del mismo. La posibilidad de fracturas debería ser considerada en los pacientes tratados con *AROPAX*.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa

El tratamiento con *AROPAX* debe iniciarse con cautela por lo menos 2 semanas después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO, y la dosis de *AROPAX* debe aumentarse gradualmente hasta que se obtenga la respuesta óptima (ver Contraindicaciones e Interacciones).

Pacientes con deterioro renal/hepático

Se recomienda proceder con precaución en los pacientes con deterioro renal severo o en aquellos con deterioro hepático (ver Posología y Administración).

Epilepsia

Al igual que con otros antidepresivos, *AROPAX* se debe usar con precaución en pacientes con epilepsia.

Convulsiones

En general, la incidencia de convulsiones es <0.1% en los pacientes tratados con *AROPAX*. La administración de *AROPAX* se debe interrumpir en todo paciente que desarrolle convulsiones.

Glaucoma

Al igual que con otros ISRSs, *AROPAX* puede causar midriasis y se debe usar con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Existe poca experiencia clínica de la administración conjunta de *AROPAX* con TEC. Sin embargo, raras veces se han reportado casos de ataques inducidos por TEC y/o ataques secundarios en pacientes tratados con ISRSs.

Hiponatremia

En raras ocasiones se ha reportado hiponatremia, predominantemente en los ancianos. La hiponatremia generalmente se revierte con la discontinuación de la paroxetina.

Hemorragia

Después del tratamiento con *AROPAX* se han reportado casos de sangrado de la piel y las membranas mucosas (incluyendo sangrado gastrointestinal y ginecológico). Por lo tanto, *AROPAX* debería usarse con precaución en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con fármacos que tengan un riesgo más alto de sangrado, y en los pacientes con una tendencia conocida a sangrar o en aquellos con afecciones predisponentes (Ver Efectos Adversos).

Afecciones Cardíacas

En los pacientes con afecciones cardíacas se deben observar las precauciones habituales.

Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con *AROPAX* en adultos

En los estudios clínicos en adultos, los eventos adversos observados al discontinuar el tratamiento se presentaron en 30% de los pacientes tratados con *AROPAX* en comparación con 20% de los

tratados con placebo. El surgimiento de síntomas por la discontinuación no significa que el fármaco sea adictivo o que produzca dependencia como sucedería con una sustancia de abuso.

Se han reportado mareos, trastornos sensoriales (tales como parestesia, sensaciones de shock eléctrico y tinnitus), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblor, confusión, sudoración, cefalea y diarrea. Generalmente estos síntomas son leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Generalmente se presentan en los primeros días después de discontinuar el tratamiento, pero en raras ocasiones ha habido reportes de estos síntomas en pacientes que han omitido inadvertidamente una dosis. Usualmente, estos síntomas son autolimitados y en condiciones normales se resuelven en el lapso de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser prolongados (de dos a tres meses o más). Por lo tanto, se recomienda que al discontinuar el tratamiento la dosis de AROPAX sea reducida gradualmente durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver Discontinuación de AROPAX, Dosis y Administración).

Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con AROPAX en niños y adolescentes

En los estudios clínicos en niños y adolescentes, los eventos adversos observados al discontinuar el tratamiento se presentaron en 32% de los pacientes tratados con AROPAX en comparación con 24% de los tratados con placebo. Los eventos que se reportaron con la discontinuación de AROPAX con una frecuencia de por lo menos 2% de los pacientes y que se presentaron con una frecuencia de por lo menos el doble de la del placebo fueron: inestabilidad emocional (la cual comprendió ideación suicida, intento de suicidio, alteraciones del estado de ánimo y tendencia al llanto), nerviosismo, mareo, náuseas y dolor abdominal (ver Efectos adversos).

INTERACCIONES

Fármacos serotoninérgicos

Al igual que con otros ISRSs (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), la coadministración con fármacos serotoninérgicos puede producir varios efectos asociados con la 5-HT (síndrome serotoninérgico: ver Precauciones y Advertencias).

Se debe aconsejar precaución y se requiere una vigilancia clínica estrecha cuando se combinan drogas serotoninérgicas (como L-triptofano, triptanos, tramadol, ISRSs, litio, fentanil y preparaciones con Hierba de San Juan – *Hypericum perforatum*) con AROPAX. Está contraindicado el uso concomitante de AROPAX e inhibidores de MAO (incluyendo linezolid, un antibiótico que es un inhibidor no selectivo reversible de la MAO) y cloruro de metiltioninio (azul de metileno) (ver Contraindicaciones).

Pimozida

En un estudio de una dosis única baja de pimozida (2 mg) se demostró un aumento en los niveles de pimozida cuando se coadministró con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Debido al estrecho índice terapéutico de pimozida y su conocida habilidad para prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de pimozida y AROPAX está contraindicado (ver Contraindicaciones).

Enzimas metabolizadoras de fármacos

El metabolismo y la farmacocinética de AROPAX pueden ser afectados por fármacos que inducen o inhiben enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos.

Cuando se va a administrar *AROPAX* junto con un inhibidor conocido del metabolismo de fármacos, se debe considerar usar dosis en el extremo inferior del rango recomendado. No se considera necesario el ajuste inicial de la dosis de *AROPAX* cuando se co-administra con inductores conocidos de enzimas metabolizadoras de fármacos (por ejemplo, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Todo ajuste subsiguiente de la dosis se debe realizar en base al efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir: La co-administración de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina, disminuye significativamente los niveles de paroxetina en plasma. Cualquier ajuste de dosis debe ser guiado por un efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Prociclidina: La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de la prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, la dosis de prociclidina debe ser reducida.

Anticonvulsivos: Carbamacepina, fenitoína, valproato sódico. La administración concomitante no parece exhibir efectos sobre el perfil farmacocinético/farmacodinámico en pacientes epilépticos.

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

Potencia de paroxetina para inhibir la CYP2D6

Al igual que con otros antidepresivos, incluyendo otros ISRSs, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo hepático P450. La inhibición de la enzima CYP2D6 puede resultar en elevación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos coadministrados que sean metabolizados por esta enzima. Entre éstos figuran algunos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (por ejemplo, perfenazina y tioridazina, ver Contraindicaciones), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos de Tipo 1c (por ejemplo, propafenona y flecainida) y metoprolol.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno (ver Precauciones y advertencias).

CYP3A4

Un estudio de interacción in vivo con la co-administración en condiciones de estado estable de paroxetina y terfenadina, un sustrato para el citocromo CYP3A4, no reveló efectos de la paroxetina en la farmacocinética de terfenadina. Un estudio similar de interacción in vivo no reveló efectos de la paroxetina en la farmacocinética de alprazolam y viceversa. No se espera que la administración concurrente de paroxetina y terfenadina, alprazolam y otros fármacos que son sustratos de la CYP3A4 provoque riesgo alguno.

Fármacos que afectan el pH gástrico

Los estudios clínicos han demostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no son afectadas o sólo son afectadas marginalmente (es decir, en un nivel que no justifica el cambio del régimen posológico) por:

- **alimentos**

- **antiácidos**
- **digoxina**
- **propranolol**
- **alcohol:** la paroxetina no aumenta el deterioro de las aptitudes mentales y motoras causado por el alcohol, sin embargo, no se recomienda el uso concomitante de *AROPAX* y alcohol.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

Algunos estudios clínicos muestran que los ISRSs (incluyendo *AROPAX*) afectan la calidad del esperma. Este efecto parece ser reversible después de la discontinuación del tratamiento. Cambios en la calidad del esperma afectan la fertilidad en algunos hombres.

Embarazo

Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos.

Estudios epidemiológicos recientes sobre el desenlace clínico de embarazos luego de la exposición materna a antidepresivos en el primer trimestre, reportaron un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (por ej. defectos septales ventriculares y atriales) asociados con el uso de paroxetina. Los datos sugieren que el riesgo de tener un niño con un defecto cardiovascular luego de la exposición materna a paroxetina, es aproximadamente 1/50, comparado con el rango esperado para tales efectos en niños de aproximadamente 1/100 en la población general.

El médico prescriptor deberá valorar la opción de tratamientos alternativos en mujeres embarazadas o que están pensando en quedar embarazadas, y solamente deberán prescribir *AROPAX* si el beneficio potencial supera el riesgo potencial. Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento con *AROPAX* en una mujer embarazada, el médico prescriptor debería consultar las secciones Dosis y Método de Administración, Discontinuación de *AROPAX*, Precauciones y Advertencias y Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con paroxetina en adultos.

Ha habido reportes de nacimientos prematuros en mujeres embarazadas expuestas a la paroxetina u otros ISRSs, aunque no se ha establecido una relación causal con la droga.

De continuar la administración de *AROPAX* a la madre durante las etapas tardías del embarazo, se debe vigilar al neonato, pues se ha informado de complicaciones en los neonatos expuestos a *AROPAX* u otros ISRSs a finales del tercer trimestre de embarazo. Sin embargo, no se ha confirmado una asociación causal con la terapia farmacológica. Los hallazgos clínicos notificados han incluido: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultades para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipertensión, hipotonía, hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, letargo, llanto constante y somnolencia. En algunas instancias los síntomas notificados fueron descritos como síntomas de abstinencia neonatal. En la mayoría de reportes se informó que las complicaciones surgieron inmediatamente o poco después (<24 horas) del alumbramiento.

Estudios epidemiológicos han mostrado que el uso de ISRSs (incluyendo paroxetina) en el embarazo, particularmente cuando se utilizó al final del mismo, fue asociado con un incremento en el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Se ha reportado que el riesgo incrementado entre los infantes nacidos de mujeres que usaron ISRSs tarde en el embarazo, fue cuatro a cinco veces mayor que el observado en la población general (tasa 1 a 2 por 1000 embarazos).

Lactancia

En la leche materna se excretan pequeñas cantidades de paroxetina. En estudios publicados, las concentraciones séricas no fueron detectables (<2 nanogramos/mL) o fueron muy bajas (<4 nanogramos/mL) en lactantes. No se observaron signos de efectos farmacológicos en estos lactantes. No obstante, no se debe administrar *AROPAX* durante la lactancia a menos que los beneficios esperados para la madre justifiquen los riesgos potenciales para el lactante.

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

La experiencia clínica ha demostrado que la terapia con *AROPAX* no se asocia con trastornos de la función cognoscitiva o psicomotora. Sin embargo, al igual que con todos los fármacos psicoactivos, se debe advertir a los pacientes sobre su capacidad para conducir y operar maquinaria.

Aunque *AROPAX* no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol, no es aconsejable el uso concomitante de paroxetina y alcohol.

EFFECTOS ADVERSOS

Algunos de los efectos adversos que se listan más adelante pueden disminuir en intensidad y frecuencia al continuar el tratamiento, y generalmente no conllevan a la discontinuación de la terapia. Se listan más adelante las reacciones adversas al fármaco por clase de sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), incluyendo comunicaciones aisladas. La frecuencia de los efectos frecuentes y poco frecuentes generalmente se determinó a partir de datos de seguridad globales de una población de prueba clínica de >8000 pacientes tratados con paroxetina, y se citó como una incidencia excesiva sobre el placebo. Los efectos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos obtenidos después de la comercialización y se refieren más a un índice de casos comunicados que a una frecuencia verdadera.

Trastornos en el sistema linfático y hemático

Poco frecuentes: sangrado anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas

Muy raros: trombocitopenia.

Trastornos en el sistema inmunológico

Muy raros: reacciones alérgicas graves (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

Trastornos endócrinos

Muy raros: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Trastornos en el metabolismo y la nutrición

Frecuentes: incrementos en los niveles de colesterol, disminución del apetito.

Raros: hiponatremia.

En pacientes en edad avanzada se han comunicado casos de hiponatremia, que algunas veces se

deben a una secreción inadecuada de hormona antidiurética).

Trastornos psiquiátricos

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

Poco frecuentes: confusión, alucinaciones.

Raros: reacciones maniáticas.

Estos síntomas podrían deberse a la enfermedad subyacente.

Trastornos en el sistema nervioso

Frecuentes: mareo, temblores, cefalea.

Poco frecuentes: trastornos extrapiramidales.

Raros: convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (SPI).

Muy raros: síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, sudoración, alucinaciones, hiperreflejos, mioclonias, taquicardia con escalofríos y temblores).

Se han comunicado casos de trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía bucofacial, en pacientes que algunas veces presentan trastornos motores subyacentes o que estuvieron utilizando medicaciones neurolépticas.

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa.

Poco frecuentes: midriasis (ver Precauciones y Advertencias).

Muy raros: glaucoma agudo.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión postural

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: bostezos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: estreñimiento, diarrea, vómitos, boca seca.

Muy raros: sangrado gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Raros: elevación de las enzimas hepáticas.

Muy raros: efectos hepáticos (tales como hepatitis, algunas veces asociada con ictericia o con insuficiencia hepática, o con ambas cosas).

Se han comunicado elevaciones de las enzimas hepáticas. También se han recibido, aunque en muy raras ocasiones, comunicaciones de efectos hepáticos (tales como hepatitis, algunas veces asociada con ictericia o con insuficiencia hepática, o con ambas cosas). Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con paroxetina en caso de que exista una elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

Trastornos cutáneos y subcutáneos

Frecuentes: sudoración.

Poco frecuentes: erupciones cutáneas.

Muy raros: reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de

Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos en el aparato reproductor y en las glándulas mamarias

Poco frecuentes: disfunción sexual.

Raros: hiperprolactinemia/galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea).

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: astenia, aumento del peso corporal.

Muy raros: edema periférico.

Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con paroxetina

Frecuentes: Mareo, trastornos sensoriales, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.

Poco frecuentes: Agitación, náusea, temblor, confusión, sudoración, diarrea.

Al igual que con otros medicamentos psicoactivos, la discontinuación del tratamiento con paroxetina (en particular cuando se hace de forma abrupta) puede causar síntomas como mareo, trastornos sensoriales (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y tinitus), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblor, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes, estos efectos son de intensidad leve a moderada, así como pasajeros. Ningún grupo de pacientes en particular parece tener un mayor riesgo de experimentar estos síntomas; por tanto, se recomienda que cuando el tratamiento con paroxetina ya no sea necesario, se discontinúe de manera gradual disminuyendo paulatinamente la dosificación (ver Dosis y Método de administración; Precauciones y Advertencias).

Efectos Adversos a partir de Pruebas Clínicas Pediátricas

En pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de por lo menos el 2% de los pacientes y con un rango de incidencia del doble que el de placebo: inestabilidad emocional (incluyendo daño auto infringido, pensamientos suicidas, intentos de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblor, sudoración, hiperquinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en los estudios clínicos de adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor. La hostilidad se presentó particularmente en los niños con trastorno obsesivo compulsivo y especialmente en los menores de 12 años de edad.

En estudios que usaron un régimen de reducción gradual (disminución de la dosis diaria en 10 mg/día a intervalos semanales hasta alcanzar una dosis de 10 mg/día por una semana) los síntomas notificados durante la fase de reducción o durante la discontinuación de *AROPAX* a una frecuencia de al menos un 2% de los pacientes y con un rango de incidencia de al menos dos veces la del placebo fueron: labilidad emocional, nerviosismo, mareos, náusea y dolor abdominal (ver Precauciones y Advertencias).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento Médico de GlaxoSmithKline Uruguay S.A., Teléfono 2419 8333.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y Signos

A partir de los datos disponibles es evidente que existe un amplio margen de seguridad. Se han reportado intentos de sobredosificación en pacientes que tomaron hasta 2000 mg solos o en combinación con otros fármacos, incluyendo alcohol. La experiencia con la sobredosificación de AROPAX ha indicado que, además de los síntomas mencionados en Efectos Adversos se han reportado, fiebre, cambios en la presión sanguínea, contracciones musculares involuntarias, ansiedad y taquicardia.

Ocasionalmente se han reportado eventos como coma o cambios en el ECG, y muy raramente un resultado fatal, pero generalmente cuando AROPAX se administró junto con otros fármacos psicotrópicos, con o sin alcohol.

Tratamiento

No se conoce un antídoto específico.

El tratamiento consiste en las medidas generales empleadas en el manejo de la sobredosificación con cualquier antidepresivo. Se indica poner en práctica cuidados de soporte, con una vigilancia frecuente de los signos vitales y una observación cuidadosa. El manejo de los pacientes debería ser como está clínicamente indicado, o como lo recomiende el Centro de Toxicología, donde esté disponible.

Presentación: **AROPAX® 20** – Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos.

Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), tel.: 1722.

AROPAX es una marca registrada del grupo de compañías GSK.

GDS40/IP126