

## Paroxin Paroxetina 10mg- 20mg- 30mg- 40mg

Comprimidos recubiertos  
Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada- Lista IV

### FORMULA

**Cada comprimido recubierto contiene:**

**Paroxin/Paroxetina 10mg:**  
Paroxetina (como clorhidrato hemihidrato) 10mg  
Excipientes: Fosfato dibásico de calcio dihidratado; Glicolato de almidón sódico; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol 400; Dióxido de titanio.

**Paroxin/Paroxetina 20mg:**  
Paroxetina (como clorhidrato hemihidrato) 20mg  
Excipientes: Fosfato dibásico de calcio dihidratado; Glicolato de almidón sódico; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol 400; Dióxido de titanio; Amarillo FD&C N° 10, laca aluminica.

**Paroxin/Paroxetina 30mg:**  
Paroxetina (como clorhidrato hemihidrato) 30mg  
Excipientes: Fosfato dibásico de calcio dihidratado; Glicolato de almidón sódico; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol 400; Dióxido de titanio; Amarillo FD&C N°10, laca aluminica; Azul FD&C N°1, laca aluminica.

**Paroxin/Paroxetina 40mg:**  
Paroxetina (como clorhidrato hemihidrato) 40mg  
Excipientes: Fosfato dibásico de calcio dihidratado; Glicolato de almidón sódico; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol 400; Dióxido de titanio; Azul FD&C N°1, laca aluminica.

### ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo. Código ATC: N06AB05

### INDICACIONES

**Paroxin/Paroxetina** está indicado para el tratamiento de:

- Trastorno Depresivo Mayor. (Según DSM IV)
- Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). (Según DSM IV)
- Trastorno de Angustia (Trastorno de Pánico) con o sin agorafobia. (Según DSM IV)

- Trastorno de Ansiedad Social/ Fobia Social (Según DSM IV)
- Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) (Según DSM IV)
- Trastorno por estrés posttraumático (TEPT) (Según DSM IV)

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES ACCION FARMACOLOGICA

La eficacia de la Paroxetina en el tratamiento de trastorno depresivo mayor, fobia social, TOC, trastorno de pánico, TAG y TEPT está relacionada con el aumento de la actividad serotoninérgica en el SNC, resultante de la inhibición de la recaptación neuronal de serotonina (5- hidroxitriptamina; 5HT). La Paroxetina es un potente inhibidor se-

lectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), que ha demostrado en estudios in vitro poseer escasa afinidad por los receptores muscarínicos; α1-, α2-, β-adrenérgicos; dopaminérgicos; 5HT1; 5HT2; e histaminicos (H1).

Esta alta selectividad por los receptores serotoninérgicos explica la baja incidencia de efectos adversos de naturaleza anticolinérgica, sedante o cardiovascular que si presentan otras drogas psicótropicas.

### FARMACOCINETICA

#### Absorción:

El clorhidrato de Paroxetina, luego de una dosis oral, es completamente absorbido.

En un estudio realizado con 15 hombres voluntarios sanos, que recibieron 30mg de Paroxetina por día durante 30 días se alcanzó el estado de equilibrio en alrededor de 10 días, obteniéndose valores medios de Cmax, Tmax, Cmin, y T 1/2 de 61,7ng/ml (CV 45%), 5,2hs (CV 10%), 30,7ng/ml (CV 67%), y 21hs (CV 32%) respectivamente.

Los valores de Cmax y Cmin fueron de 6 y 14 veces mayores, y la exposición a la droga basada en el AUC<sub>0-24</sub> fue alrededor de 8 veces superior a lo predicho a partir de estudios de dosis únicas. Esta acumulación se debe a la saturación de una de las enzimas que metabolizan el fármaco (CYP2D6), y es responsable de la cinética no lineal con el incremento de las dosis y/o de la duración del tratamiento.

El efecto de la administración simultánea de alimentos sobre la biodisponibilidad de la Paroxetina se evaluó en estudios de dosis únicas, en los que se observó un leve aumento (6%) en el AUC, pero la Cmax se incremento 29% y el tiempo para alcanzar el pico plasmático disminuyó de 6,4 a 4,9 horas.

#### Distribución:

La distribución de la Paroxetina en el organismo es casi completa, incluyendo el SNC, permaneciendo solo el 1% en el plasma. Aproximadamente el 95% se une a las proteínas plasmáticas.

#### Metabolismo y Excreción:

La Paroxetina es extensamente metabolizada luego de una dosis oral. Los principales metabolitos se generan por oxidación y metilación, y conjugados principalmente con ácido glucurónico y sulfato. Estos metabolitos son inactivos. La Paroxetina es metabolizada en parte por la CYP2D6, y los metabolitos son excretados básicamente por orina, y también por heces.

#### Poblaciones Especiales:

La farmacocinética de la Paroxetina no ha sido evaluada en sujetos con deficiencias de la CYP2D6 (metabolizadores pobres). No se han detectado diferencias en la farmacocinética entre hombres y mujeres.

Las concentraciones plasmáticas de Paroxetina en pacientes con enfermedad renal y hepática son más elevadas que en los sujetos sanos. Pacientes con clearance de creatinina menor a 30ml/min presentan concentraciones plasmáticas 4 veces superiores a las de los pacientes sanos. Pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 60ml/min y pacientes con disfunción hepática presentan concentraciones plasmáticas 2 veces superiores a las de los pacientes sanos. Estudios con dosis múltiples en ancianos a dosis diarias de 20, 30 y 40mg, la Cmin fue entre 70-80% superior a la observada en adultos

jóvenes.

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

#### Trastorno depresivo mayor:

*Dosis inicial:* 20mg/día, en una toma, con o sin alimentos, preferentemente por la mañana.

La efectividad de la Paroxetina para el tratamiento del trastorno depresivo mayor ha sido demostrada en un rango de dosis de entre 20 y 50 mg/día.

De igual forma que con todas las drogas efectivas para el tratamiento de la depresión, la respuesta adecuada puede retrasarse. De acuerdo a la misma, la dosis puede incrementarse en 10mg/día, con el intervalo de 1 semana, hasta un máximo de 50mg/día.

Existen consenso en que los trastornos depresivos requieren tratamiento farmacológico durante varios meses. La Paroxetina demostró mantener una repuesta antidepresiva de hasta 1 año de duración en un estudio clínico controlado con placebo.

#### Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC):

*Dosis inicial:* 20mg/día, en una toma, con o sin alimentos, preferentemente por la mañana.

*Dosis recomendada:* 40mg/día.

La efectividad de la Paroxetina para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) ha sido demostrada en un rango de dosis de entre 20 y 60 mg/día.

De acuerdo a la respuesta del paciente, la dosis puede incrementarse en 10mg/día, con el intervalo de 1 semana, hasta un máximo de 60mg/día.

La Paroxetina demostró mantener una repuesta adecuada de hasta 6 meses de duración en un estudio clínico controlado con placebo. Los ajustes de dosis deben realizarse de manera de mantener al paciente con la menor dosis efectiva posible. Se deberá reevaluar periódicamente la utilidad del medicamento en pacientes que reciban tratamiento por períodos más prolongados.

#### Trastorno de Angustia con o sin agorafobia (Trastorno de Pánico):

*Dosis inicial:* 10mg/día, en una toma, con o sin alimentos, preferentemente por la mañana. *Dosis recomendada:* 40mg/día.

De acuerdo a la respuesta del paciente, la dosis puede incrementarse en 10mg/día, con el intervalo de 1 semana, hasta un máximo de 60mg/día.

La Paroxetina demostró mantener una repuesta adecuada de hasta 3 meses de duración en un estudio clínico controlado con placebo. Al ser el trastorno de angustia una condición crónica, es razonable considerar la continuación de la terapia, por lo que los ajustes de dosis deben realizarse de manera de mantener al paciente con la menor dosis efectiva posible. Se deberá reevaluar periódicamente la utilidad del medicamento a fin de determinar la continuación del tratamiento.

#### Trastorno de Ansiedad Social/ Fobia Social:

*Dosis inicial:* 20mg/día, en una toma, con o sin alimentos, preferentemente por la mañana.

La efectividad de la Paroxetina para el tratamiento del trastorno de ansiedad social ha sido demostrada en un rango de dosis de entre 20 y 60 mg/día; no obstante, los datos disponibles no sugieren un beneficio adicional con dosis superiores a los 20mg/día.

Al ser el trastorno de ansiedad social una condición crónica, es razonable considerar la continuación de la terapia, por lo que los ajustes de dosis deben realizarse de manera de mantener al paciente con la menor dosis efectiva posible. Se deberá reevaluar periódicamente la utilidad del medicamento a fin de determinar la continuación del tratamiento.

#### Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG):

*Dosis inicial:* 20mg/día, en una toma, con o sin alimentos, preferentemente por la mañana.

De acuerdo a la respuesta del paciente, la dosis puede incrementarse en 10mg/día, con el intervalo de 1 semana, hasta un máximo de 50mg/día.

La efectividad de la Paroxetina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada ha sido demostrada en un rango de dosis de entre 20 y 50 mg/día; no obstante, los datos disponibles no sugieren un beneficio adicional con dosis superiores a los 20mg/día. Se aconseja reevaluar periódicamente al paciente para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

#### Trastorno por estrés posttraumático (TEPT):

*Dosis inicial:* 20mg/día, en una toma, con o sin alimentos, preferentemente por la mañana.

De acuerdo a la respuesta del paciente, la dosis puede incrementarse en 10mg/día, con el intervalo de 1 semana, hasta un máximo de 50mg/día.

La efectividad de la Paroxetina para el tratamiento del trastorno por estrés posttraumático ha sido demostrada para un rango de dosis de entre 20 y 50 mg/día; no obstante, los datos disponibles no sugieren un beneficio adicional con dosis superiores a los 20mg/día. Al ser el TEPT una condición crónica, es razonable considerar la continuación de la terapia, por lo que los ajustes de dosis deben realizarse de manera de mantener al paciente con la menor dosis efectiva posible. Se deberá reevaluar periódicamente la utilidad del medicamento a fin de determinar la continuación del tratamiento.

*Uso en ancianos, pacientes debilitados o con insuficiencia renal o hepática:*

*Dosis inicial recomendada:* 10mg/día.

*Dosis máxima:* 40mg/día

*Cambio desde o hacia un tratamiento con IMAO:*

Deben transcurrir no menos de 14 días entre la discontinuación de un tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y el inicio de la terapia con Paroxetina. De igual modo, deben transcurrir no menos de 14 días desde la discontinuación del tratamiento con Paroxetina y el inicio de un tratamiento con IMAO. (Ver contraindicaciones).

#### Discontinuación del tratamiento:

Se han reportado síntomas relacionados con la discontinuación del

tratamiento. (Ver advertencias- precauciones). Se recomienda reducir las dosis en forma gradual. Si aparecieran síntomas, puede considerarse volver a la dosis previa e ir disminuyéndola más lentamente.

#### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la Paroxetina o a algún otro componente de la fórmula.
- Uso concomitante con IMAO. (Ver posología - advertencias).
- Uso simultaneo con linezolid y azul de metileno.
- Uso concomitante con tioridazina o pimozida.
- Menores de 18 años con trastorno depresivo mayor (DSM IV)

#### ADVERTENCIAS:

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

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

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente. Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados. Ensayos clínicos controlados no han mostrado eficacia y no pueden sustentar el uso de Paroxetina en niños con Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

La Paroxetina no está indicada en menores de 18 años.

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

**Inhibidores de la Monoaminoxidasa(IMAO):** el tratamiento simultaneo de antidepresivos ISRS, incluida la Paroxetina, con inhibidores selectivos y no selectivos de la monoaminoxidasa, como así tam-

bién pacientes que inicien la terapia con un ISRS a menos de 2 semanas de discontinuar un IMAO, pueden sufrir un Síndrome Serotoninérgico. Este se caracteriza por alteraciones en el estado mental (agitación, alucinaciones, coma); inestabilidad autonómica (taquicardia, hipotensión, vértigo, diaforesis, hipertermia); alteraciones neuromusculares (temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, incoordinación); convulsiones y/o trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). El Síndrome Serotoninérgico en su forma mas grave puede asemejarse al Síndrome Neuroleptico Maligno, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones de los signos vitales, y cambios en el estado mental.

El uso concomitante de Paroxetina con IMAO esta contraindicado y deben transcurrir al menos 2 semanas entre la discontinuación del tratamiento con IMAO y el inicio de la terapia con Paroxetina (Ver contraindicaciones- posología).

**Interacciones con Tioridazina:** la administración de Tioridazina como monoterapia produce una prolongación del intervalo QTc, lo cual se asocia a serias arritmias ventriculares, como las del tipo torsade de pointes y muerte súbita. Este efecto es dosis dependiente. Un estudio in vivo sugiere que drogas inhibidoras de la CYP2D6, como la Paroxetina, pueden elevar los niveles plasmáticos de Tioridazina. Por lo tanto el uso simultaneo de Tioridazina y Paroxetina esta contraindicado (Ver contraindicaciones).

**Interacciones con Pimozida:** un estudio clínico controlado con voluntarios sanos demostró un aumento del AUC y de la Cmax de la pimozida cuando se administra conjuntamente con Paroxetina, debido al efecto inhibidor de la CYP2D6 de esta última. Debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su capacidad de prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de pimozida y Paroxetina está contraindicado. (Ver contraindicaciones).

### PRECAUCIONES

**Activación manía/hipomanía:** al igual que con todas las drogas efectivas para el tratamiento de la depresión, la Paroxetina debe ser utilizada con precaución, ya que puede activar episodios de manía o hipomanía.

**Convulsiones:** la Paroxetina debe ser utilizada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. Interrumpir el tratamiento en caso de repitarse una crisis convulsiva.

**Discontinuación del tratamiento:** en estudios clínicos de discontinuación gradual del tratamiento con Paroxetina en dosis de a 10mg/día con intervalos semanales, se presentaron los siguientes efectos adversos con una incidencia ≥ 2%: sueños anormales, parestesia y mareos. En la mayoría de los pacientes, estos eventos fueron leves a moderados y no requirieron atención médica.

En la etapa post comercialización de Paroxetina y otros ISRS, se han reportado los siguientes efectos adversos relacionados con la discontinuación del tratamiento, particularmente si fue abrupto: humor disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, disturbios sensoriales (parestesia, tinnitus), ansiedad, confusión, cefaleas, letargo, labilidad emocional, insomnio e hipomanía. Los pacientes deben ser monitoreados en busca de estos síntomas durante la discontinuación del tratamiento, independientemente de la indicación para la cual se pres-

cribió el producto. Se recomienda de ser posible, una reducción gradual de la dosis. (Ver posología).

**Acatisia:** el uso de ISRS ha sido asociado a la aparición, al inicio del tratamiento, de acatisia, caracterizada por la necesidad imperiosa y molesta de mover las extremidades.

**Hiponatremia:** el uso de ISRS puede provocar hiponatremia, en algunos casos, como resultado de alteraciones en la secreción de la hormona antidiurética. Este riesgo es mayor en pacientes ancianos, en quienes estén bajo tratamiento con diuréticos o con depleción de volumen. Si se presentara hiponatremia, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento con Paroxetina.

Signos y síntomas de hiponatremia incluyen: cefaleas, dificultad de concentración, deterioro de la memoria, confusión, debilidad, inestabilidad que puede provocar caídas. Casos severos se presentan con alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

#### Fracturas óseas

Estudios epidemiológicos han reportado una asociación entre la exposición a algunos antidepresivos, incluidos los ISRS, y la aparición de fracturas óseas.

La posibilidad de una fractura patológica, es decir, una fractura producida por un traumatismo mínimo en un paciente con disminución de la densidad mineral ósea, se debe considerar en pacientes tratados con Paroxetina que presentan dolor óseo inexplicable, hipersensibilidad localizada, hinchazón o moretones.

**Sangrado anormal:** se han reportado episodios de sangrado en pacientes tratados con ISRS. El uso concomitante de ISRS y antiinflamatorios no esteroides, aspirina, warfarina y otros anticoagulantes potencian el riesgo. Se deberá advertir a los pacientes acerca del riesgo de sangrado asociado al uso simultáneo de Paroxetina, antiinflamatorios no esteroides, aspirina y otras drogas que afectan la coagulación.

**Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:** la experiencia clínica del uso de Paroxetina en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se recomienda administrar con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar el metabolismo o la respuesta hemodinámica.

Como con otros ISRS, se han reportado infrecuentemente casos de midriasis. Se han informado pocos casos de glaucoma de ángulo cerrado asociados al tratamiento con Paroxetina. Como la miociriasis puede provocar un episodio agudo en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, se recomienda precaución cuando se prescribe Paroxetina a pacientes con esta patología.

La Paroxetina no ha sido evaluada en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. En estudios clínicos pre-comercialización el uso de Paroxetina no se ha asociado con alteraciones significativas en el ECG, ni con variaciones clínicamente importantes en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial.

**Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias:** aunque en ensayos clínicos se ha observado que la Paroxetina no deteriora las funciones cognitivas o psicomotoras deberá advertirse a los

pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o requieran completa alerta mental, que la Paroxetina puede influir sobre su capacidad de reacción, debiendo por ello evitarse estas actividades hasta tener la certeza de que las mismas no se verán afectadas.

#### Embarazo:

Estudios en animales no han revelado evidencias de efectos teratogénicos.

Estudios epidemiológicos han reportado que el uso de Paroxetina durante el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente malformaciones cardiovasculares.

Neonatos expuestos a ISRS durante el último trimestre del embarazo, han presentado complicaciones como distress respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, temblor, etc, atribuibles a efectos tóxicos del ISRS o a la discontinuación del tratamiento.

Estudios epidemiológicos sugieren una relación entre la exposición a la Paroxetina durante el embarazo y HPP (hipertensión pulmonar persistente del recién nacido).

La Paroxetina no deberá utilizarse durante el embarazo. El medico evaluará la relación riesgo/ beneficio en caso de ser necesario.

#### Lactancia:

Al igual que otras drogas, la Paroxetina se excreta por leche materna, por lo que no deberá ser administrada durante la lactancia. Si el médico considera necesaria su utilización, suspenderá la lactancia.

#### Uso en pediatría:

La seguridad y eficacia de la Paroxetina en menores de 18 años no ha sido establecida.

#### Uso en ancianos:

El uso de ISRS, incluida la Paroxetina, ha sido asociado con casos de hiponatremia en pacientes ancianos. Estudios farmacocinéticos revelaron un decrecimiento del clearance de Paroxetina con la edad, por lo que se recomienda disminuir la dosis inicial. (Ver posología y modo de administración). No se registraron diferencias en el perfil de efectos adversos, ni en la efectividad, entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

#### Uso en insuficiencia hepática y renal:

En pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina <30ml/min) o con enfermedad hepática severa, se ha observado un incremento en la concentración plasmática de Paroxetina. La dosis inicial deberá ser menor para este tipo de pacientes. (Ver posología y modo de administración).

#### Interacciones:

##### Tamoxifeno:

Algunos estudios han demostrado que la eficacia del tamoxifeno, puede reducirse cuando se administra conjuntamente con Paroxetina, como resultado de la inhibición irreversible de la CYP2D6. No

está claro si la administración conjunta de Paroxetina y tamoxifeno tiene un efecto adverso significativo en la eficacia del tamoxifeno. Se recomienda que cuando el tamoxifeno se utiliza para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, el médico debe considerar el uso de un antidepressivo alternativo con poca o ninguna inhibición de la CYP2D6.

**Triptófano:**  
Al igual que con otros ISRS, la coadministración de Paroxetina y triptófano puede asociarse a síntomas como cefaleas, náuseas, sudoración y mareos.

No se recomienda la administración conjunta de Paroxetina y triptófano.

**Drogas serotoninérgicas:**  
Se recomienda precaución cuando se coadministra Paroxetina con drogas que puedan afectar a los neurotransmisores serotoninérgicos, como triptanos, antidepressivos tricíclicos, litio, fentanilo, tramadol, buspirona, triptófano, hipérico, debido al riesgo de aparición de Síndrome Serotoninérgico. En caso de producirse, deben suspenderse inmediatamente los fármacos e iniciar el tratamiento sintomático de soporte (Ver advertencias)

**Warfarina:**  
Datos preliminares sugieren que puede haber una interacción farmacodinámica entre Paroxetina y warfarina provocando una diátesis hemorrágica sin alteración del tiempo de protrombina. Debido a que existe poca experiencia clínica, se recomienda precaución. (Ver precauciones).

**Drogas que afectan el metabolismo hepático:**  
El metabolismo y la farmacocinética de la Paroxetina se ven afectadas por la inducción o inhibición de las enzimas que la metabolizan.

**Cimetidina:** inhibe enzimas oxidativas del citocromo P450. La concentración plasmática de Paroxetina cuando se administra conjuntamente con cimetidina, se ve aumentada. En estos casos la dosis de Paroxetina debe ajustarse de acuerdo al efecto clínico. El efecto de la Paroxetina sobre la farmacocinética de la cimetidina no fue estudiado.

**Fenobarbital:** induce enzimas oxidativas del citocromo P450, provocando una reducción de la vida media de la Paroxetina. Si bien se considera innecesario modificar la dosis inicial cuando se asocia con fenobarbital, todo ajuste subsiguiente deberá ser guiado por la respuesta clínica. El efecto de la Paroxetina sobre la farmacocinética del fenobarbital no ha sido estudiado.

**Fenotilina:** induce enzimas oxidativas del citocromo P450. Si bien se considera innecesario modificar la dosis inicial cuando se asocia con fenotilina, todo ajuste subsiguiente deberá ser guiado por la respuesta clínica.

**Drogas metabolizadas por la CYP2D6:** muchas drogas, incluyendo la mayoría de los antidepressivos (Paroxetina, otros ISRS, muchos tricíclicos) son metabolizadas por la CYP2D6. Como todos ellos, la Paroxetina puede inhibir significativamente la actividad de esta isoenzima. En la mayoría de los pacientes (>90%) la saturación ocurre tempranamente. En consecuencia, se recomienda precaución con la administración conjunta de Paroxetina y estas drogas, como por ejemplo, amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina, fluoxetina, fenotiazina, risperidona, antiarrítmicos tipo 1C (propafenona, fle-

cainida, encainida), quinidina, etc.  
En el estado estacionario, cuando la isoenzima CYP2D6 esta saturada, el clearance de Paroxetina se realiza por otras isoenzimas P450 alternativas, que no demuestran saturación.

**Drogas metabolizadas por la CYP3A4:** la Paroxetina no modifica la farmacocinética de drogas metabolizadas por la isoenzima CYP3A4, como terfenadina, ketoconazol, astemizol, cisapride, triazolam y ciclosporina.

**Antidepressivos tricíclicos:** la Paroxetina puede inhibir el metabolismo de los antidepressivos tricíclicos, por lo que puede ser necesario el monitoreo de la concentración plasmática de los mismos, como así también el ajuste de dosis.

**Drogas de alta unión a proteínas plasmáticas:**  
Debido a la alta unión de la Paroxetina a las proteínas plasmáticas, la administración conjunta de esta y otras drogas de alta ligadura proteica puede aumentar las concentraciones libres de dichos fármacos con la potencial probabilidad de aparición de efectos adversos. De manera inversa, también la Paroxetina puede ser desplazada de su sitio de unión por otras drogas de alta ligadura proteica.

**Drogas que interfieren con la homeostasis:**  
La serotonina liberada por las plaquetas cumple un rol importante en la homeostasis.

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal alto, así como una potenciación del riesgo de sangrado con el uso concomitante de AINEs o aspirina.

Se han reportado alteraciones en la coagulación incluido sangrado cuando se administra conjuntamente ISRS y warfarina. Pacientes tratados con warfarina deben ser cuidadosamente monitoreados al iniciar y finalizar un tratamiento con Paroxetina.

**Alcohol:**  
Si bien la Paroxetina no acentúa el deterioro de las habilidades psicomotrices producido por el alcohol, los pacientes deben estar advertidos de evitar el consumo del mismo mientras estén bajo tratamiento con Paroxetina.

**Litio:**  
Un estudio de dosis múltiple ha demostrado que no existe interacción farmacocinética entre el carbonato de litio y la Paroxetina. No obstante, debido al riesgo de precipitación de síndrome serotoninérgico, la administración conjunta debe ser realizada con suma precaución.

**Digoxina:**  
La farmacocinética de la Paroxetina en el estado estacionario no se modificó al administrar concomitantemente digoxina. El AUC promedio de la digoxina en el estado estacionario disminuyó un 15% en presencia de Paroxetina. Debido a la limitada experiencia clínica, la administración conjunta de Paroxetina y digoxina debe realizarse con precaución.

**Diazepam:**  
En condiciones de estado estacionario, el diazepam no parece afectar la farmacocinética de la Paroxetina. El efecto de la Paroxetina sobre la farmacocinética del diazepam no ha sido evaluado.

**Proclidina:**  
La administración diaria de Paroxetina incrementa significativamente los niveles plasmáticos de proclidina. Si se observan efectos anti-nérgicos, deberá reducirse la dosis de proclidina.

**Beta bloqueantes:**  
La administración concomitante de propranolol y Paroxetina no afecta las concentraciones plasmáticas del propranolol. Los efectos del propranolol sobre la farmacocinética de la Paroxetina no han sido evaluados.

**Teofilina:**  
Se han reportado niveles elevados de teofilina cuando es administrada conjuntamente con Paroxetina. Debido a que esta interacción no ha sido formalmente estudiada, se recomienda el monitoreo de los niveles plasmáticos de teofilina cuando ambas drogas son administradas concomitantemente.

**Fosamprenavir/ Ritonavir:**  
La administración conjunta de fosamprenavir/ ritonavir con Paroxe-

	Trastorno depresivo mayor		TOC		Trastorno de angustia		Trastorno de ansiedad social		TAG		TEPT	
	Parox.	Placebo	Parox.	Placebo	Parox.	Placebo	Parox.	Placebo	Parox.	Placebo	Parox.	Placebo
<b>SNC</b>												
Somnolencia	2,3%	0,7%			1,9%	0,3%	3,4%	0,3%	2,0%	0,2%	2,8%	0,6%
Insomnio			1,7%	0%	1,3%	0,3%	3,1%	0%				
Agritación	1,1%	0,5%					1,7%	0%			1,0%	0,2%
Tembor	1,1%	0,3%					1,1%	0%				
Ansiedad							1,9%	0%	1%	0,2%		
Vértigo			1,5%	0%								
<b>Aparato Gastrointestinal</b>												
Constipación			1,1%	0%								
Náuseas	3,2%	1,1%	1,9%	0%	3,2%	1,2%	4,0%	0,3%	2,0%	0,2%	2,2%	0,6%
Diarrea	1,0%	0,3%										
Sequedad de boca	1,0%	0,3%										
Vómitos	1,0%	0,3%					1,0%	0%				
Flatulencias							1,0%	0,3%				
<b>Generales</b>												
Astenia	1,6%	0,4%	1,9%	0,4%			2,5%	0,6%	1,8%	0,2%	1,6%	0,2%
Sudoración	1,0%	0,3%					1,1%	0%	1,1%	0,2%		
<b>Aparato Genitourinario</b>												
Trastornos de eyaculación	1,6%	0%	2,1%	0%			4,9%	0,6%	2,5%	0,5%		
Impotencia			1,5%	0%								
Disminución de la libido							1,0%	0%				

**Reacciones adversas más comunmente observadas en estudios clínicos controlados (≥ 5%) con una incidencia al menos 2 veces superior que en los pacientes tratados con placebo:**  
**Pacientes con trastorno depresivo mayor:** astenia, sudoración, náuseas, disminución del apetito, somnolencia, vértigo, insomnio, temblor, nerviosismo, trastornos de eyaculación y otras alteraciones del aparato genital masculino.  
**Pacientes con TOC:** náuseas, sequedad bucal, disminución del apetito, constipación, vértigo, somnolencia, temblores, sudoración, impotencia, trastornos de eyaculación.  
**Pacientes con TAG:** astenia, infección, constipación, disminución del apetito, sequedad bucal, náuseas, disminución de la libido, somnolencia, temblor, sudoración y trastornos de eyaculación.  
**Pacientes con TEPT:** astenia, sudoración, náuseas, sequedad bucal, diarrea, disminución del apetito, somnolencia, disminución de la libido, trastornos de eyaculación, trastornos genitales femeninos, impotencia.

tina disminuye significativamente los niveles plasmáticos de Paroxetina.  
Cualquier ajuste de dosis debe ser guiado por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

#### REACCIONES ADVERSAS

**Incidencia en Estudios Clínicos Controlados:**  
*Asociadas a la discontinuación del tratamiento:*

Los porcentajes de pacientes de estudios clínicos a nivel mundial que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas fueron: 20% de los tratados por depresión; 16,1% de los tratados por trastorno de ansiedad social; 11,8% de los tratados por TOC; 9,4% de los tratados por trastorno de pánico; 10,7% de los tratados por TAG y 11,7% de los tratados por TEPT.

Las reacciones adversas más comunes (> 1%), asociadas a la discontinuación del tratamiento, fueron:

#### Reacciones adversas dosis dependientes:

Estudios clínicos controlados han demostrado una relación dosis dependiente en la aparición de las siguientes reacciones adversas: **Pacientes con trastorno depresivo mayor:** astenia, sudoración, constipación, disminución del apetito, diarrea, sequedad de boca, náuseas, ansiedad, vértigo, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblor, visión borrosa, trastornos de eyaculación, impotencia, trastornos genitales masculinos.  
**Pacientes con trastorno de angustia:** astenia, sequedad de boca, ansiedad, disminución de la libido, temblores y eyaculación anormal.  
**Pacientes con TAG:** astenia, constipación, trastornos de eyaculación.  
**Pacientes con TEPT:** impotencia; trastornos de eyaculación.  
**Pacientes con TOC y pacientes con trastorno de ansiedad social:** no se observó una relación clara entre los efectos adversos y la dosis.

#### Disfunción sexual masculina y femenina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Si bien los cambios en el deseo, el desempeño y la satisfacción sexual pueden ser manifestaciones de trastornos psiquiátricos, también pueden ser consecuencia de tratamientos farmacológicos. En particular la evidencia sugiere que los ISRS pueden provocar estos trastornos. La estimación de la incidencia y severidad de estos eventos es complicada, debido a la reticencia de algunos pacientes a hablar sobre estos temas, por lo cual los porcentajes de incidencia pueden estar subestimados. Los porcentajes obtenidos en estudios clínicos controlados, para pacientes masculinos y femeninos con trastorno depresivo mayor, TOC, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, TAG y TEPT fueron:

	Paroxetina	Placebo
N (hombres)	1446	1042
Disminución de la libido	6-15%	0-5%
Trastornos de eyaculación	13-28%	0-2%
Impotencia	2-9%	0-3%
N (mujeres)	1822	1340
Disminución de la libido	0-9%	0-2%
Trastornos orgásmicos	2-9%	0-1%

El tratamiento con Paroxetina ha sido asociado a casos severos de priapismo. En los casos en que se conoció la evolución, la recuperación fue sin secuelas.

**Cambios en los signos vitales:** no se observaron cambios significativos en los signos vitales (presión sistólica y diastólica, pulso y temperatura) en pacientes tratados con Paroxetina.

**Cambios en el peso:** puede presentarse un descenso significativo en el peso corporal, pero en general, la mayoría de los pacientes participantes de ensayos clínicos tuvieron mínimas variaciones de peso en relación a los pacientes tratados con placebo o al grupo control.

**Cambios en el ECG:** no se observaron cambios significativos en el ECG de pacientes tratados con Paroxetina respecto a los tratados con placebo.

#### Otras reacciones adversas observadas en estudios clínicos:

Reacciones adversas no mencionadas anteriormente, que pueden o no tener relación causal con la administración del fármaco, se clasifican por categorías de sistema de clase orgánica y se enumeran en orden de frecuencia descendente usando las siguientes definiciones: los eventos adversos frecuentes se definen como aquellos que ocurren en más de 1/100 sujetos; los eventos adversos infrecuentes son aquellos que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; los eventos raros son aquellos que ocurren en menos de 1/1000 pacientes  
**Generales:** infrecuentes: reacciones alérgicas, escalofríos, edema facial, malestar, dolor de cuello; raras: síndrome adrenérgico, celulitis, moniliasis, rigidez de cuello, dolor pélvico, peritonitis, sepsis, úlcera.  
**Sistema Cardiovascular:** frecuentes: hipertensión, taquicardia; infrecuentes: bradicardia, hematomas, hipotensión, migraña, hipotensión postural, síncope; raras: angina de pecho, arritmia nodal, fibrilación atrial, bloqueo de rama, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo cardíaco, disminución del gasto cardíaco, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, palidez, flebitis, embolia pulmonar, extrasístole supraventricular, tromboflebitis, trombosis, varices, cefalea vascular, extrasístole ventricular.  
**Sistema Digestivo:** infrecuentes: bruxismo, colitis, disfgia, eructos, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, glositis, hipersalivación, alteraciones en los test de función hepática, hemorragia rectal, estomatitis ulcerosa; raras: estomatitis aftosa, diarrea con sangre, bulimia, cardiospasmo, colelitiasis, duodenitis, enteritis, esofagitis, retención fecal, incontinencia fecal, hemorragia gingival, hematemesis, hepatitis, ileitis, ileo, obstrucción intestinal, ictericia, melena, úlceras bucales, úlcera péptica, agrandamiento de las glándulas salivales, sialadenitis, úlcera gástrica, estomatitis, decoloración de la lengua, edema de lengua, caries dentales.  
**Sistema Endócrino:** raras: diabetes mellitus, bocio, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis.  
**Sistema Hemático y Linfático:** infrecuentes: anemia, leucopenia, linfadenopatía, purpura; raras: eritrocitos anormales, basofilia, elevación del tiempo de sangría, eosinofilia, anemia hipocrómica, anemia ferropénica, leucocitosis, linfocitoma, linfocitos anormales, linfocitosis, anemia microcítica, monocitosis, anemia normocítica, trombocitemia, trombocitopenia.

**Metabolismo y Nutrición:** frecuentes: aumento del peso corporal; infrecuentes: edema, edema periférico, elevación de la transaminasa glutámico-oxalacética, elevación de la transaminasa glutámico-pirúvica, sed, pérdida de peso corporal; raras: elevación de la fosfatasa alcalina, bilirrubinemia, elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, incremento de la creatinina fosfoquinasa, deshidratación, elevación de las gammaglobulinas, gota, hipercalemia, hipercolesterolemia, hiperlucemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipogluquemia, hipocalcemia, hipoanatemia, cetosis, elevación de la deshidrogenasa láctica, elevación del nitrógeno no proteico (NPN).

**Sistema Musculoesquelético:** frecuentes: artalgia; infrecuentes: artritis, artrosis; raras: bursitis, miositis, osteoporosis, espasmo generalizado, tenosinovitis, tetania.  
**Sistema Nervioso:** frecuentes: inestabilidad emocional, vértigo; infrecuentes: alteraciones del pensamiento, ataxia, melena, disquisineia,

euforia, alucinaciones, hostilidad, hipertonia, hipoestesia, hipoquinesia, incoordinación, carencia de emociones, incremento de la libido, reacción maniaca, neurosis, parálisis, reacciones paranoides; raras: marcha anormal, aqueimia, reacción antisocial, afasia, coreoatetosis, parestesia circumoral, convulsiones, delirio, diplopia, dependencia al fármaco, disartria, síndrome extrapirámida, fasciculaciones, convulsión de grand mal, hiperalgesia, histeria, reacción maniaca depresiva, meningitis, mielitis, neuralgia, neuropatía, nistagmo, neuritis periférica, depresión psicótica, psicosis, disminución de los reflejos, incremento de los reflejos, estupor, torticolis, trismo, síndrome de abstinencia.

**Sistema Respiratorio:** infrecuentes: asma, bronquitis, disnea, epistaxis, hiperventilación, neumonía, gripe; raras: enfisema, hemoptisis, hipo, fibrosis pulmonar, edema pulmonar, incremento de la expectoración, estridor, alteración de la voz.

**Piel y Apéndice:** frecuentes: prurito; infrecuentes: acné, alopecia, dermatitis de contacto, sequedad de piel, equimosis, eczema, herpes simple, fotosensibilidad, urticaria; raras: angioedema, eritema nodoso, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, dermatitis fúngica, furunculosis, herpes zoster, hirsutismo, rash maculopapular, sordera, decoloración cutánea, hipertrofia cutánea, úlceras cutáneas, anhidrosis, erupción vesiculobulbosa.

**Organos de los Sentidos:** frecuentes: tinnitus; infrecuentes: trastornos de acomodación, conjuntivitis, dolor de oídos, dolor de ojos, queatoconjuntivitis, midriasis, otitis media; raras: ambliopía, anisocoria, blefaritis, cataratas, edema conjuntival, úlcera corneal, sordera, exoftalmos, hemorragias oculares, glaucoma, hiperacusia, ceguera nocturna, otitis externa, parosmia, fotofobia, ptosis, hemorragia de la retina, pérdida del gusto, defectos del campo visual.

**Sistema Urogenital:** infrecuentes: amenorrea, dolor mamario, cistitis, disuria, hematuria, metrorragia, nocturia, poliuria, piuria, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, vaginitis; raras: abortos, atrofia mamaria, aumento mamario, desórdenes endometriales, epididimitis, galactorrea, trastornos fibroquísticos de las mamas, cálculos renales, dolor renal, leucorrea, mastitis, metrorragia, nefritis, oliguria, salpingitis, uretritis, cilindros urinarios, espasmos uterinos, urolitiasis, hemorragias vaginales, moniliasis vaginal.

#### ABUSO Y DEPENDENCIA

No ha sido estudiado en humanos ni en animales el potencial de abuso, tolerancia o dependencia física a la Paroxetina. En consecuencia deberá ser administrada con precaución en aquellos pacientes con antecedentes de abuso de drogas, en búsqueda de indicios de uso indebido o abuso.

#### SOBREDOSIFICACION

**Signos y síntomas:**  
Los síntomas de sobredosis de Paroxetina son: somnolencia, coma, náuseas, temblor, taquicardia, confusión, vómitos, vértigo, midriasis, convulsiones (incluido status epileptico), arritmias ventriculares (incluido torsade de pointes), hipertensión, agresividad, síncope, hipotensión, estupor, bradicardia, distonia, rabdomiólisis, disfunción hepática (incluido falla hepática, necrosis hepática, ictericia, hepatitis

y esteatosis hepática), síndrome serotoninérgico, manía, mioclonía, falla renal aguda y retención urinaria.

**Tratamiento orientativo:**  
No existe antídoto específico para el tratamiento de sobredosis con Paroxetina. Deben utilizarse medidas generales y de soporte empleadas en el manejo de sobredosis con cualquier droga antidepressiva. Se deberá asegurar una adecuada oxigenación y ventilación, monitoreo del ritmo cardíaco y de los signos vitales. Debido al elevado volumen de distribución de la Paroxetina, la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión, y la transfusión no ofrecen utilidad. No se recomienda la inducción de la emesis. Deberá tenerse especial cuidado con aquellos pacientes bajo tratamiento con Paroxetina que hayan ingerido cantidades excesivas de antidepressivos tricíclicos. La acumulación del antidepressivo tricíclico y/o sus metabolitos activos puede aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y hace necesario extender el tiempo de observación clínica cuidadosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01)4962-6666/2247 Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777 Hospital Fernández: (01) 4801-7767 Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

#### PRESENTACION

**Paroxin/Paroxetina 10mg- 20mg- 30mg y 40mg:**  
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Conservar a temperatura ambiente (15 a 30 °C) y en su envase original.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Fecha de última revisión: Mayo 2015

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°: 57.700

Dirección Técnica: Claudio G. Lamagna –Farmacéutico



Santos Dumont 4744 – Ciudad de Buenos Aires