PSICOASTEN®
PAROXETINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada
PSICOTROPICO LISTA IV

Industria Argentina

FORMULAS
10 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Clorhidrato de paroxetina..... 11,44 mg
(equivalente a 10 mg de paroxetina)
Glicolato sódico de almidón, fosfato bicálcico dihidrato, estearato de magnesio, Ludipress, kollidon, Opadry YS1-7003, laca alumínica FD&C amarillo Nº 6 y laca alumínica D&C amarillo Nº 10 ..... c.s.
20 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Clorhidrato de paroxetina..... 22,88 mg
(equivalente a 20 mg de paroxetina)
Glicolato sódico de almidón, fosfato bicálcico dihidrato, estearato de magnesio, Ludipress, kollidon, Opadry YS1-7003, laca alumínica FD&C azul Nº 2 y laca alumínica D&C amarillo Nº 10 ..... c.s.
40 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Clorhidrato de paroxetina..... 45,76 mg
(equivalente a 40 mg de paroxetina)
Glicolato sódico de almidón, fosfato bicálcico dihidrato, estearato de magnesio, Ludipress, kollidon, Opadry YS1-7003 y laca alumínica FD&C azul Nº 2 ..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA
Antidepresivo.

INDICACIONES
Trastorno depresivo mayor. Trastorno obsesivo-compulsivo. Trastorno de angustia con o sin agorafobia. Trastorno de ansiedad social/fobia social. Trastorno de ansiedad generalizada. Trastorno por estrés postraumático.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Farmacodinamia
La acción antidepresiva de la paroxetina y su eficacia en el tratamiento del trastorno de ansiedad social, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno por estrés postraumático estarían relacionadas con la potenciación de la actividad serotoninérgica que producen a nivel del sistema nervioso central debido a su acción inhibitoria sobre la recaptación de serotonina.
Estudios realizados con dosis de paroxetina clínicamente relevantes en humanos han mostrado que el fármaco bloquea la recaptación de serotonina en plaquetas. Estudios *in vitro* realizados en animales han sugerido que la paroxetina es un potente y altamente selectivo inhibidor de la recaptación de serotonina y que sólo posee efectos muy débiles sobre la recaptación de noradrenalina o dopamina. Estudios *in vitro* de unión a radioligandos indican que la paroxetina posee baja afinidad por los receptores muscarínicos, α_1 y α_2 adrenérgicos, β adrenérgicos, D_2 dopaminérgicos, $5HT_1$ y $5HT_2$ serotoninérgicos y H_1 histaminérgicos. El antagonismo de los receptores muscarínicos, histaminérgicos y α_1 adrenérgicos, se ha asociado con diversos efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares de otros psicotrópicos.
Farmacocinética
Absorción: la paroxetina tiene buena absorción luego de su administración oral. Cuando se administraron 30 mg de paroxetina a sujetos normales de sexo masculino durante 30 días, las concentraciones del estado de equilibrio se alcanzaron al cabo de 10 días para la mayoría de los sujetos, si bien en forma ocasional en algún paciente pueden presentarse períodos sustancialmente mayores. En el estado de equilibrio, los valores promedio registrados fueron: para $C_{máx}$ 61,7 ng/ml; para $T_{máx}$ 5,2 horas; para $C_{mín}$ 30,7 ng/ml y para $T_{1/2}$ 21 horas. Los valores de $C_{máx}$ y $C_{mín}$ en el estado de equilibrio fueron entre 6 y 14 veces superiores a los esperables de acuerdo a los estudios de dosis únicas.
El efecto de la administración conjunta de alimentos respecto de la biodisponiblidad de la paroxetina se midió en estudios de dosis únicas, en los cuales se observó un leve aumento (6 %) en el AUC cuando el fármaco se administró con alimentos, pero la $C_{máx}$ se incrementó en un 29 %, y el tiempo para alcanzar el pico plasmático disminuyó de 6,4 a 4,9 horas.
Distribución: la paroxetina se distribuye ampliamente por el organismo y circula unida a proteínas plasmáticas en un porcentaje superior al 90 %.
Metabolismo y excreción: la paroxetina es extensamente metabolizada luego de su administración oral. El sistema involucrado en gran parte de su metabolismo es el CYP 2D6. La saturación de este sistema enzimático a dosis clínicas parece responsable de la cinética no lineal que aparece con el aumento de dosis o con la prolongación del tratamiento. Los principales metabolitos son polares, producto de reacciones de oxidación, metilación y conjugados con glucurónico y sulfato, y son rápidamente depurados del organismo. Los datos indican que es muy poco probable que los metabolitos contribuyan a la acción farmacológica de la droga madre.
Pacientes con deterioro hepático y/o renal: pueden producirse aumentos de las concentraciones plasmáticas de paroxetina en sujetos con deterioro hepático y/o renal. Las concentraciones plasmáticas promedio en pacientes con clearance de creatinina por debajo de 30 ml/minuto fueron aproximadamente 4 veces mayores que las observadas en voluntarios sanos. Los pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/minuto y aquellos con deterioro hepático presentaron un aumento aproximadamente del doble en sus concentraciones plasmáticas (AUC, $C_{máx}$). Por lo tanto, la dosis de inicio deberá reducirse en pacientes con severo deterioro hepático y renal y los aumentos subsiguientes de dosis, si fueran necesarios, deberán realizarse a intervalos más espaciados.
Pacientes ancianos: estudios realizados en ancianos con diferentes dosis de paroxetina, mostraron que las concentraciones correspondientes a la $C_{mín}$ fueron un 70 - 80 % mayores en comparación con las $C_{mín}$ de sujetos normales. Por lo tanto, la dosis de inicio deberá reducirse en esta población.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION
Depresión
Dosis de inicio: se recomienda la administración de paroxetina en una toma diaria única, preferentemente por la mañana. La dosis de inicio aconsejada es de 20 mg/día. Los pacientes que no responden a la dosis de inicio, pueden beneficiarse con incrementos de 10 mg hasta llegar a un máximo de 50 mg diarios, dependiendo de la respuesta del paciente.
Terapia de mantenimiento: existe consenso en que los trastornos depresivos requieren tratamiento farmacológico durante varios meses. Al igual que las demás drogas antidepresivas, la dosis de paroxetina deberá reevaluarse en forma periódica y dependiendo de la respuesta clínica se podrán realizar ajustes en la misma, de ser necesario. En un estudio realizado en pacientes con trastorno depresivo mayor respondedores a paroxetina durante una fase inicial de 8 semanas, se extendió el tratamiento por el lapso de un año, demostrando que los pacientes tratados con paroxetina tuvieron una tasa significativamente menor de recaídas (15 %) en comparación a los tratados con placebo (39 %). La efectividad del tratamiento fue similar en hombres y mujeres.
Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)
Dosis de inicio: la paroxetina debe administrarse en una toma diaria, usualmente por la mañana. La dosis aconsejada para el tratamiento del TOC es de 40 mg diarios. Los pacientes deben comenzar con 20 mg/día, realizando incrementos de 10 mg por vez a intervalos de al menos una semana. En diferentes ensayos clínicos realizados con paroxetina, los pacientes tratados con dosis comprendidas en el rango de 20 a 60 mg/día, mostraron efectividad en el tratamiento del TOC. La dosis máxima no debe exceder los 60 mg/día.
Terapia de mantenimiento: en ensayos de prevención de recaídas a largo plazo, los pacientes con TOC que recibieron paroxetina tuvieron una tasa de recaída menor en comparación con aquellos que recibieron placebo. El TOC es una condición crónica y por lo tanto, resulta razonable considerar la continuación del tratamiento en un paciente respondedor. Deberán ajustarse las dosis para mantener al paciente con la mínima dosis efectiva, reevaluando en forma periódica a fin de determinar la necesidad de continuación o no del tratamiento. Los efectos del tratamiento a largo plazo con paroxetina en pacientes con TOC fueron evaluados en un ensayo clínico realizado en pacientes respondedores a paroxetina durante un período doble ciego de 3 meses con una extensión de 6 meses (abierto, con un rango de dosis comprendido entre 20 y 60 mg diarios), el cual se continuó con una fase doble ciego de 6 meses, para evaluar la prevención de recaídas. Los pacientes randomizados al grupo de tratamiento con paroxetina tuvieron significativamente menos recaídas en comparación con aquellos tratados con placebo.
Trastorno de angustia con o sin agorafobia
La paroxetina está indicada para el tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM IV).
Dosis de inicio: la paroxetina debe administrarse en una dosis diaria única, usualmente por la mañana. La dosis recomendada es de 40 mg/día. Los pacientes deben comenzar con dosis de 10 mg/día, realizando incrementos de a 10 mg por vez en intervalos de al menos una semana. La efectividad de la paroxetina en esta patología fue demostrada en diferentes ensayos clínicos con rangos de dosis comprendidos entre 10 y 60 mg/día. La dosis máxima no debe exceder los 60 mg/día.
Terapia de mantenimiento: los pacientes con trastorno de angustia que recibieron paroxetina, mostraron una menor tasa de recaída en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El trastorno de angustia es una condición crónica y resulta razonable considerar la continuación del tratamiento en un paciente respondedor. Deben realizarse ajustes de dosis para mantener al paciente con la mínima dosis efectiva, y el médico evaluará la continuación o prolongación del tratamiento.
Existe consenso general en que los tratamientos con drogas antidepresivas deben extenderse por un período suficiente, habitualmente varios meses. Al igual que con cualquier droga psicoactiva, se recomienda discontinuar la terapia en forma gradual, ya que la suspensión en forma brusca puede determinar la aparición de síntomas tales como irritabilidad, mareos y trastornos del sueño.
Los efectos del tratamiento con paroxetina en pacientes con trastorno de angustia, fueron demostrados en un ensayo clínico realizado en pacientes respondedores en una fase previa doble ciego, de 10 semanas de duración, seguida de un período doble ciego de 3 meses de extensión, para evaluar prevención de recaídas. Los pacientes randomizados del grupo tratado con paroxetina tuvieron significativamente menos recaídas en comparación con aquellos tratados con placebo. Los análisis de subgrupos no mostraron diferencias en los resultados en función de la edad o del sexo.
Trastorno de ansiedad social/fobia social
La paroxetina está indicada para el tratamiento de los síntomas de los trastornos de ansiedad social/fobia social (DSM IV).
Dosis de inicio: la dosis recomendada es de 20 mg diarios.
En ensayos clínicos la efectividad de la paroxetina fue demostrada en un rango de dosis de 20 a 60 mg/día. Sin embargo, la información disponible no sugiere la existencia de un beneficio adicional con dosis superiores a 20 mg/día.
Terapia de mantenimiento: se aconseja reevaluar periódicamente al paciente para determinar la menor dosis efectiva de mantenimiento así como la necesidad de continuar con el tratamiento. Si bien la eficacia de la paroxetina después de 12 semanas no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados, es razonable continuar el tratamiento en los pacientes con desórdenes de ansiedad social que responden al mismo debido a que se trata de una afección crónica.
Trastorno por estrés postraumático
La paroxetina ha mostrado ser efectiva en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático.
Dosis de inicio: para la mayoría de los pacientes, la dosis de inicio recomendada es de 20 mg diarios. En un ensayo clínico se demostró la efectividad de la paroxetina en este trastorno en un rango de dosis comprendido entre 20 y 50 mg, aunque en otro estudio se señaló que no existe suficiente evidencia que sugiera un beneficio superior con 40 mg diarios en comparación con la dosis de 20 mg diarios. Si fueran necesarios realizar ajustes de dosis, los incrementos deberán realizarse a razón de 10 mg diarios con intervalos de al menos una semana.
Terapia de mantenimiento: no existe evidencia disponible que permita determinar durante cuanto tiempo un paciente debe continuar el tratamiento con paroxetina. Si bien la eficacia de la paroxetina después de 12 semanas no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados, es razonable continuar el tratamiento en los pacientes con trastorno por estrés postraumático que responden al mismo debido a que se trata de una afección crónica. Se aconseja reevaluar periódicamente al paciente para determinar la menor dosis efectiva de mantenimiento así como la necesidad de continuar con el tratamiento.
Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)
La paroxetina ha mostrado ser efectiva en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático.
Dosis de inicio: para la mayoría de los pacientes, la dosis de inicio recomendada es de 20 mg diarios. En la mayoría de los ensayos clínicos, la efectividad de la paroxetina en este trastorno se demostró en dosis comprendidas entre 20 y 50 mg diarios. Sin embargo, no existe evidencia suficiente que sugiera beneficios superiores con dosis mayores a 20 mg diarios. Si fueran necesarios realizar ajustes de dosis, los incrementos deberán realizarse a razón de 10 mg diarios con intervalos de al menos una semana.
Terapia de mantenimiento: los efectos de la paroxetina en la prevención de recaídas fueron evaluados en pacientes con TAG que fueron respondedores en una primera fase de tratamiento agudo de 8 semanas de duración, con dosis comprendidas entre 20 y 50 mg diarios, y que siguieron una fase de extensión de 24 semanas, con las mismas dosis y en un esquema doble ciego. Los pacientes que continuaron el tratamiento con paroxetina tuvieron una tasa de recaída significativamente menor en comparación con aquellos tratados con placebo. Por lo tanto, se aconseja reevaluar periódicamente al paciente para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.
Posología en ancianos, pacientes debilitados y pacientes con deterioro de la función hepática y/o renal
La dosis de inicio recomendada en pacientes ancianos, pacientes debilitados y pacientes con disfunción hepática y/o renal severa es de 10 mg/día. Pueden realizarse incrementos de dosis si están indicados, no excediendo los 40 mg/día.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad conocida a la droga. Uso en forma concomitante con drogas IMAO. Uso en forma concomitante con tioridazina. No debe ser usada en 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 trastorno depresivo 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.
Empeoramiento clínico y riesgo suicida
Los pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar empeoramiento de su cuadro depresivo y/o emergencia de ideación y conductas suicidas o cambios inusuales de conducta, estén o no bajo tratamiento con antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa del cuadro. El suicidio es un riesgo conocido del trastorno depresivo y otros cuadros psiquiátricos, y estos trastornos constituyen por sí mismos fuertes predictores de suicidio. Existe preocupación acerca de que los antidepresivos pueden desempeñar un rol en el empeoramiento de la depresión y la emergencia de conductas suicidas en ciertos pacientes durante las fases tempranas de tratamiento. Análisis de datos agrupados de ensayos controlados de corto plazo realizados con drogas antidepresivas (ISRS y otros) han mostrado que estos fármacos aumentan los pensamientos y las conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 - 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios de corto plazo no han demostrado un incremento del riesgo suicida con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años y se detectó una reducción del mismo en sujetos mayores de 65 años en tratamiento antidepresivo. El análisis de los datos agrupados provenientes de ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con trastorno depresivo mayor o trastorno obsesivo-compulsivo, mostró una considerable variación del riesgo suicida entre los diferentes antidepresivos analizados, pero con una tendencia a un riesgo mayor en la franja de pacientes más jóvenes. No se registraron suicidios en ninguno de los ensayos clínicos realizados en la población pediátrica. En los estudios realizados en adultos ocurrieron suicidios, pero la cantidad detectada no fue suficiente para obtener alguna conclusión acerca de un efecto adverso relacionado con el tratamiento antidepresivo.
Se desconoce si el riesgo de suicidio aumenta con el tratamiento antidepresivo a largo plazo, pero la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados realizados con antidepresivos como tratamiento de mantenimiento de la depresión, han mostrado que la administración de estos fármacos puede retrasar la recurrencia de cuadros depresivos.
Todos los pacientes tratados con antidepresivos por alguna indicación deben ser controlados de manera apropiada, pesquisando la aparición de empeoramiento clínico, ideación y conductas suicidas y alteraciones inusuales de la conducta, especialmente durante los meses iniciales del tratamiento antidepresivo o cuando se realice una modificación de la posología.
Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartido, 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.
Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de su cuidado.
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 más 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 MAO
En pacientes tratados con Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) en combinación con Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAO) se han comunicado reacciones adversas, algunas veces fatales, que incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonus, inestabilidad autonómica con rápidas fluctuaciones de los signos vitales y alteraciones del estado mental que incluyen agitación extrema con progresión al delirio y coma. Estas reacciones también se han reportado en pacientes que discontinuaron en forma reciente el tratamiento con IMAO. La información disponible respecto de la interacción de la paroxetina con IMAO es limitada, y sugiere que su empleo en forma combinada puede potenciar de modo sinergista la presión arterial y provocar cuadros de excitación psicomotriz. Por lo tanto, está desaconsejado el uso de la paroxetina con drogas IMAO, ya sea en forma simultánea o dentro de los 14 días de discontinuado el tratamiento con éstas. Del mismo modo, deben transcurrir al menos 2 semanas de suspensión del tratamiento con paroxetina antes de iniciar una terapia con IMAO.
Tioridazina
La administración de tioridazina sola puede producir prolongación del intervalo QT, lo cual se asocia con arritmias ventriculares serias, tales como torsades de pointes y muerte súbita. Este efecto parece ser dosis dependiente. Información de estudios *in vivo* sugiere que la paroxetina, un inhibidor del CYP 2D6, puede elevar los niveles plasmáticos de tioridazina. Por lo tanto, se desaconseja el empleo de ambos fármacos en forma combinada.

PRECAUCIONES
Activación de manía/hipomanía
Al igual que con las demás drogas antidepresivas, la paroxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes previos de manía.
Epilepsia
La incidencia de convulsiones en pacientes tratados con paroxetina fue del 0,1 %, porcentaje similar al detectado con otros antidepresivos utilizados en el tratamiento de la depresión. La paroxetina deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes convulsivos y se discontinuará su uso si el paciente presentara convulsiones.
Interferencia con capacidades motoras y cognoscitivas
Al igual que con todas las drogas psicoactivas, los pacientes deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir autos u operar maquinarias, no obstante lo cual la experiencia clínica con paroxetina no ha demostrado deterioro de las capacidades motoras y cognoscitivas.
Suicidio
La posibilidad de un intento de suicidio es inherente al trastorno depresivo y puede persistir hasta que ocurra una significativa remisión del cuadro. El inicio del tratamiento antidepresivo debe acompañarse de una estrecha supervisión de los riesgos y beneficios en el paciente. Se aconseja prescribir la mínima cantidad de comprimidos que garantice el adecuado manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.
Dado que está suficientemente establecida la comorbilidad existente entre trastornos depresivos y otros trastornos psiquiátricos, es aconsejable atender estas precauciones no sólo con pacientes depresivos sino también en el tratamiento de pacientes con otros trastornos psiquiátricos.
Sangrado anormal
Se han comunicado varios casos de sangrado anormal (principalmente equimosis y púrpura) asociados al uso de paroxetina, incluyendo un caso de alteración de la agregación plaquetaria. Si bien la relación causal de este trastorno con el uso de paroxetina no está clara, la alteración de la agregación plaquetaria puede deberse a la depleción de serotonina plaquetaria.
Enfermedades concomitantes
La experiencia clínica con paroxetina en pacientes con enfermedades sistémicas es limitada. Se debe tener precaución al emplear paroxetina en pacientes con enfermedades o condiciones que pudieran afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. La paroxetina no ha sido evaluada ni empleada en una cantidad apreciable de pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. La administración de paroxetina no se asoció con alteraciones significativas del ECG, del índice cardíaco o de la presión arterial.
Pueden presentarse aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina en pacientes con severo deterioro renal (clearance de creatinina < 30 ml/minuto) o severo deterioro hepático. En estos pacientes debe comenzarse con dosis bajas.
Hiponatremia
Se han comunicado algunos casos de hiponatremia en pacientes bajo tratamiento con paroxetina, que revirtieron con la discontinuación de la droga. Gran parte de estos casos se presentaron en pacientes ancianos, algunos con depleción de volumen y otros que ingerían diuréticos en forma concomitante.
Glaucoma
La paroxetina, al igual que otros inhibidores de la recaptación de serotonina, puede causar midriasis en forma infrecuente. Por lo tanto, deberá tenerse precaución al administrarla en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

255820-m

BETA
TECNOLOGIA FARMACEUTICA INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.
Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.
Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 47.191.
Elaborado en Ruta 5 Nº 3753 -
Parque Industrial - La Rioja.

255820-m

Discontinuación del tratamiento
En algunos pacientes se ha informado la aparición de diversos síntomas luego de la suspensión abrupta del tratamiento con paroxetina, los cuales incluyen: vértigo, trastornos sensoriales (sensación de parestesia y trastornos visuales), ansiedad, agitación, irritabilidad, trastornos del sueño, confusión, sudoración, náuseas y diarrea. En general, estos síntomas aparecen dentro de los primeros días de la discontinuación abrupta del tratamiento y suelen resolverse espontáneamente o con la reinstauración de la terapia con paroxetina. Por lo tanto, cuando se decida finalizar el tratamiento con el producto, se sugiere discontinuarlo en forma gradual, disminuyendo la dosis paulatinamente o administrando un esquema de dosis de días alternos. Si aparecieran síntomas intolerables luego de la disminución o la suspensión de la paroxetina, se podrá considerar la reinstauración de la última dosis prescripta, intentando un régimen más gradual de discontinuación.

Interacciones medicamentosas

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.

IMAO
Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS

Sumatriptán
Se han descripto raros casos de debilidad, hiperreflexia e incoordinación en pacientes que utilizaron en forma concomitante sumatriptán con ISRS. Por lo tanto, si se indicara este tratamiento combinado, deberá realizarse un cuidadoso seguimiento del paciente.

Triptofano
Al igual que con otros Inhibidores de la Recaptación de Serotonina, la administración de paroxetina con triptofano puede producir un cuadro caracterizado por cefalea, náuseas, sudoración y mareos. En consecuencia, no se recomienda el uso concomitante de paroxetina con triptofano.

Drogas que interfieren con la hemostasis (AINEs, aspirina)
La serotonina liberada por las plaquetas cumple un rol importante en la hemostasis. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de agentes psicotrópicos 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.

Warfarina
Existe información preliminar que sugiere una interacción farmacodinámica entre la paroxetina y la warfarina que puede resultar en un mayor sangrado sin que se produzcan alteraciones en el tiempo de protrombina. Debido a que la experiencia clínica es limitada, la administración de paroxetina y warfarina en forma concomitante debe realizarse con precaución.

Drogas que afectan el metabolismo hepático
La metabolización de la paroxetina puede resultar afectada por otras drogas, por procesos de inducción o inhibición de sus enzimas metabolizadoras.
Cimetidina: la cimetidina inhibe varias enzimas oxidativas del citocromo P450. En un estudio realizado con 30 mg de paroxetina, administrada en una única toma diaria durante 4 semanas, sus concentraciones en el estado de equilibrio aumentaron en aproximadamente un 50 % cuando se administró en forma conjunta con cimetidina (300 mg, 3 veces al día en la semana final del ensayo). Por lo tanto, cuando se administren ambos fármacos en forma conjunta, los ajustes de dosis de paroxetina luego de la dosis inicial de 20 mg deberán realizarse en base al efecto clínico. El efecto de la paroxetina en la farmacocinética de la cimetidina no ha sido estudiado.
Fenobarbital: el fenobarbital induce varias enzimas oxidativas del citocromo P450. Cuando se administró una única dosis de 30 mg de paroxetina en el estado de equilibrio del fenobarbital (100 mg, una vez al día durante 14 días), se produjo una disminución del AUC y del $T_{máx}$ de la paroxetina del orden del 25 y 38 %, respectivamente, en comparación con los valores que se registraron cuando se administró paroxetina sola. El efecto de la paroxetina en la farmacocinética del fenobarbital no ha sido estudiado. Debido a que la paroxetina no muestra una farmacocinética lineal, los resultados de este estudio no pueden extrapolarse a la situación en la cual las 2 drogas se han estado administrando en forma crónica. No se considera necesario un ajuste de dosis inicial cuando se administra paroxetina en forma conjunta con fenobarbital. Cualquier ajuste ulterior deberá realizarse en función de la respuesta clínica.
Fenitoína: cuando se administró una única dosis de 30 mg de paroxetina en el estado de equilibrio de la fenitoína (300 mg, una vez al día durante 14 días), se produjo una disminución del AUC y del $T_{máx}$ de la paroxetina del orden del 50 y 35 % respectivamente, en comparación con los valores que se registraron cuando se administró paroxetina sola. En un estudio separado, cuando se administró una única dosis de 300 mg de fenitoína en el estado de equilibrio de la paroxetina (30 mg, una vez al día durante 14 días), se produjo una leve disminución del AUC (12 %) de la fenitoína en comparación con el valor que se registró cuando se administró fenitoína sola. Debido a que la paroxetina no muestra una farmacocinética lineal, los resultados de este estudio no pueden extrapolarse a la situación en la cual las 2 drogas se han estado administrando en forma crónica. No se considera necesario un ajuste de dosis inicial cuando se administra paroxetina en forma conjunta con fenitoína. Cualquier ajuste ulterior deberá realizarse en función de la respuesta clínica.

Drogas metabolizadas por el citocromo P450 2D6
La paroxetina, al igual que otros agentes antidepresivos, disminuye la actividad del citocromo P450 2D6, lo cual puede conducir a aumentos de los niveles plasmáticos de aquellas drogas que sean metabolizadas por esta isoenzima. Por lo tanto, la coadministración de paroxetina con drogas que sufren metabolismo similar, incluyendo ciertos antidepresivos (nortriptilina, amitriptilina, imipramina, desipramina y fluoxetina), y antiarrítmicos del grupo 1C (propafenona, flecainida y encainida) debe realizarse con precaución.
Debido al riesgo de desarrollo de arritmias ventriculares serias y muerte súbita asociadas potencialmente a los picos plasmáticos de tioridazina, la paroxetina no deberá administrarse en forma conjunta con esta fenotiazina (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS).

Drogas metabolizadas por el citocromo P450 3A4
Un estudio de interacción *in vivo* que involucra la administración conjunta en el estado de equilibrio de paroxetina y terfenadina (sustrato del citocromo P450 3A4), no mostró efecto de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Además, estudios *in vitro* mostraron que el cetoconazol, un potente inhibidor del citocromo P450 3A4, es un inhibidor al menos 100 veces más potente que la paroxetina en relación a la inhibición del metabolismo de varios sustratos de la enzima, tales como: terfenadina, astemizol, cisaprida, triazolam y ciclosporina. Asumiendo que la relación entre la K_i de la paroxetina y la ausencia de efecto *in vivo* sobre la depuración de la terfenadina predice su efecto sobre otros sustratos, la actividad inhibitoria de la paroxetina sobre el citocromo P450 3A4 no parece ser clínicamente significativa.

Drogas de alta unión a proteínas plasmáticas
Debido a que la paroxetina se une en forma significativa a las proteínas plasmáticas, la administración de paroxetina a un paciente tratado con otras drogas de alta ligadura proteica puede aumentar las concentraciones libres de dichos fármacos, lo cual puede incrementar la aparición de ciertos eventos adversos. De manera inversa, también la paroxetina puede ser desplazada de su sitio de unión por otras drogas de alta ligadura proteica.

Antidepresivos tricíclicos (ATC)
Se debe tener precaución al administrar ATC en forma conjunta con paroxetina, debido a que ésta puede inhibir el metabolismo de los ATC. Deberán monitorearse las concentraciones plasmáticas de ATC y disminuirse su dosis si se administraran en forma conjunta con paroxetina.

Tioridazina
Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS

Digoxina
El estado de equilibrio de la paroxetina no se modificó luego de la administración de digoxina. En presencia de paroxetina, el AUC promedio de la digoxina en el estado de equilibrio disminuyó un 15 %. Dado que esta experiencia clínica es limitada, se sugiere administrar con precaución ambos fármacos en forma conjunta.

Litio
La información clínica existente respecto del uso concomitante de litio y paroxetina indica que no existe interacción farmacocinética entre ambos fármacos. Dado que esta experiencia es limitada, su administración en forma simultánea debe encararse con cuidado.

Teofilina
Se han comunicado aumentos en los niveles de teofilina en pacientes bajo tratamiento con paroxetina. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de los niveles de teofilina cuando estas drogas se administren en forma simultánea.

Diazepam
En condiciones de equilibrio, el diazepam no parece afectar la farmacocinética de la paroxetina. El efecto de la paroxetina sobre el diazepam no ha sido evaluado.

Prociclidina
La administración de paroxetina a pacientes tratados con prociclidina aumentó la $C_{máx}$, la $C_{mín}$ y el AUC de esta droga en comparación a sus valores en el estado de equilibrio cuando se administró sola. Por lo tanto, si en el tratamiento concomitante con ambos fármacos aparecieran efectos anticolinérgicos, la dosis de prociclidina deberá reducirse.

Beta bloqueantes
En un estudio en el que se administraron en forma conjunta propranolol y paroxetina durante 10 días, las concentraciones plasmáticas de propranolol en el estado de equilibrio no se vieron afectadas. No se han evaluado los efectos del propranolol sobre la farmacocinética de la paroxetina.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
Estudios de carcinogénesis realizados en roedores con dosis de paroxetina varias veces superiores a las dosis máximas recomendadas en humanos, mostraron un aumento significativo de la incidencia de sarcomas de células reticulares en el grupo de ratas macho tratadas con las dosis más altas. También se detectó un aumento proporcional a la dosis en la aparición de tumores linforreticulares en ratas macho. Las ratas hembra no resultaron afectadas.
La paroxetina no produjo efectos genotóxicos en la amplia batería de tests mutagénicos realizados en ratas.
En estudios de reproducción realizados en ratas tratadas con altas dosis de paroxetina se detectó una disminución en el porcentaje de embarazos.
Se desconoce la importancia de todos estos hallazgos en humanos.

Uso en embarazo
No existen estudios bien controlados realizados con paroxetina en mujeres embarazadas. Dado que los ensayos de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en humanos, esta droga no deberá utilizarse durante el embarazo.

Lactancia
Al igual que otros fármacos, la paroxetina se excreta en leche materna, y por lo tanto no deberá indicarse esta droga a madres en período de amamantamiento. El médico evaluará la necesidad de su utilización durante la lactancia y, de ser necesario, suspenderá la misma.

Uso pediátrico
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.

Uso geriátrico
Se ha comunicado una disminución de la depuración plasmática de paroxetina en sujetos ancianos, no obstante lo cual en términos generales no se detectaron diferencias en eficacia y en el perfil de efectos adversos entre adultos y sujetos de edad avanzada.

Pacientes con deterioro renal y/o hepático
Pueden presentarse aumentos en las concentraciones plasmáticas de la paroxetina en sujetos con deterioro severo de la función renal y/o hepática, por lo cual en estos casos se aconseja restringir la dosis al rango más bajo de dosificación.

REACCIONES ADVERSAS
Los porcentajes de pacientes de ensayos clínicos realizados a nivel mundial que discontinuaron el tratamiento con paroxetina debido a la aparición de un efecto adverso 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 trastorno por estrés postraumático.
Los efectos adversos de más frecuente presentación (≥1 %) relacionados con la paroxetina y asociados con el abandono del tratamiento se enumeran en la siguiente tabla:

Aparato/Sistema Evento adverso	Trastorno depresivo mayor		TOC[1]		Trastorno de angustia		Trastorno de ansiedad social		TAG[2]		TEPT[3]	
	Paroxetina	Placebo	Paroxetina	Placebo	Paroxetina	Placebo	Paroxetina	Placebo	Paroxetina	Placebo	Paroxetina	Placebo
Generales												
Astenia	1,6%	0,4%	1,9%	0,4%			2,5%	0,6%	1,8%	0,2%	1,6%	0,2%
Sudoración	1%	0,3%					1,1%	0%	1,1%	0,2%		
SNC												
Somnolencia	2,3%	0,7%			1,9%	0,3%	3,4%	0,3%	2%	0,2%	2,8%	0,6%
Insomnio			1,7%	0%	1,3%	0,3%	3,1%	0%				
Agitación	1,1%	0,5%										
Temblor	1,1%	0,3%					1,7%	0%			1%	0,2%
Ansiedad							1,1%	0%				
Mareos			1,5%	0%			1,9%	0%	1%	0,2%		
Aparato gastrointestinal												
Constipación			1,1%	0%								
Náuseas	3,2%	1,1%	1,9%	0%	3,2%	1,2%	4%	0,3%	2%	0,2%	2,2%	0,6%
Diarrea	1%	0,3%										
Boca seca	1%	0,3%										
Vómitos	1%	0,3%					1%	0%				
Flatulencia							1%	0,3%				
Aparato genitourinario												
Trastornos eyaculatorios	1,6%	0%	2,1%	0%			4,9%	0,6%	2,5%	0,5%		
Impotencia			1,5%	0%								
Disminución de la libido							1%	0%				

TOC[1] Trastorno obsesivo-compulsivo
TAG[2] Trastorno de ansiedad generalizada
TEPT[3] Trastorno por estrés postraumático

Los efectos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de paroxetina en pacientes depresivos, con una incidencia al menos 2 veces mayor en relación a los pacientes tratados con placebo fueron: astenia, sudoración, náuseas, disminución del apetito, somnolencia, mareos, boca seca, nerviosismo y disfunción sexual.
En pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo, se presentaron más frecuentemente: náuseas, boca seca, disminución del apetito, constipación, mareos, somnolencia, temblor y sudoración.
Los efectos adversos de más frecuente presentación en pacientes con trastorno de pánico fueron: astenia, sudoración, disminución del apetito y disfunción sexual.
En pacientes con trastorno de ansiedad social, los eventos adversos más comúnmente observados y con una incidencia de al menos el doble en comparación con los pacientes que recibieron placebo fueron: sudoración, náuseas, boca seca, constipación, disminución del apetito, somnolencia, temblor, disminución de la libido, bostezos, trastornos de la eyaculación y disfunción sexual.
Los eventos adversos más comúnmente asociados con el uso de paroxetina en trastorno por estrés postraumático fueron: astenia, sudoración, náuseas, boca seca, diarrea, disminución del apetito, somnolencia, disminución de la libido, trastornos eyaculatorios, trastornos genitales femeninos e impotencia.
En los pacientes depresivos bajo tratamiento con paroxetina se observó una clara relación dosis dependiente en la aparición de ciertas reacciones adversas de común presentación que incluyen las siguientes:
Generales: astenia.
Piel y anexos: sudoración.
Aparato gastrointestinal: constipación, disminución del apetito, diarrea, boca seca y náuseas.
Sistema nervioso: ansiedad, mareos, nerviosismo, parestesias, somnolencia y temblor.
Sentidos especiales: visión borrosa.
Aparato urogenital: trastornos eyaculatorios, impotencia y trastornos genitales masculinos.

Disfunción sexual masculina y femenina con ISRS
Si bien los cambios en el deseo sexual, el desempeño sexual y la satisfacción sexual pueden ser manifestaciones de ciertos trastornos psiquiátricos, también pueden producirse como consecuencia de un tratamiento farmacológico. En particular, alguna evidencia sugiere que los ISRS pueden estar implicados en la producción de eventos adversos de carácter sexual.
Debido a las dificultades para recolectar información de esta índole, dada la reticencia de algunos pacientes a hablar sobre estos temas, los porcentajes de incidencia de tales trastornos pueden estar subestimados.
En la siguiente tabla se detalla el rango de porcentajes de eventos adversos de índole sexual reportados por pacientes de ambos sexos tratados con paroxetina por depresión, TOC, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad social, TAG y trastorno por estrés postraumático.

Incidencia de eventos adversos sexuales en ensayos clínicos controlados

	Paroxetina	Placebo
n (hombres)	1.446	1.042
Disminución de la libido	6-15%	0-5%
Trastornos eyaculatorios	13-28%	0-2%
Impotencia	2-9%	0-3%
n (mujeres)	1.822	1.340
Disminución de la libido	0-9%	0-2%
Trastornos orgásmicos	2-9%	0-1%

En algunos casos el tratamiento con paroxetina se ha asociado con casos severos de priapismo. Los casos en que se conoció la evolución, la recuperación fue sin secuelas.
Cambios en los signos vitales y en el peso: en los pacientes tratados con paroxetina no se observaron cambios significativos en los signos vitales (presión diastólica y sistólica, pulso y temperatura). Puede producirse una pérdida de peso significativa en algunos pacientes tratados con paroxetina pero, en general la mayoría de los pacientes participantes en ensayos clínicos tuvieron mínimas variaciones de peso en comparación con los pacientes tratados con placebo o con el grupo control.
Cambios en el ECG: el análisis de los ECG de pacientes tratados con paroxetina no mostró cambios significativos.
Pruebas de laboratorio de función hepática: en ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes tratados con paroxetina mostraron valores anormales en las pruebas de función hepática que no excedieron los porcentajes detectados en los pacientes que recibieron placebo. En particular, las comparaciones entre pacientes que fueron tratados con paroxetina versus pacientes que recibieron placebo en relación a la fosfatasa alcalina, SGOT, SGPT y bilirrubina, no mostraron diferencias en las alteraciones de los valores que se detectaron en ambos grupos de tratamiento.
Eventos adversos reportados luego de la comercialización del producto: existen reportes de eventos adversos no mencionados anteriormente y que se produjeron en pacientes tratados con paroxetina luego de su introducción en el mercado. Estos eventos pueden no tener relación directa con la administración del fármaco e incluyeron los siguientes: pancreatitis aguda, alteraciones en los tests de función hepática (en los casos más severos muerte debido a necrosis hepática y marcado aumento de las transaminasas asociado con severa disfunción hepática), síndrome de Guillain-Barré, necrólisis epidérmica tóxica, priapismo, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, síntomas sugestivos de prolactinemia y galactorrea, eventos símil síndrome neuroléptico maligno, síntomas extrapiramidales que incluyeron akatisia, bradiquinesia, rigidez en rueda dentada, distonía, hipertonía, crisis oculógiras que se asociaron al uso concomitante de pimozida, temblor, trismus, síndrome serotoninérgico (asociado en algunos casos con el uso concomitante de drogas serotoninérgicas que pueden alterar el metabolismo de la paroxetina) cuyos síntomas incluyen: agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonus, sacudidas, taquicardia y temblor, estado de mal epiléptico, falla renal aguda, hipertensión pulmonar, alveolitis alérgica, anafilaxia, eclampsia, neuritis óptica, porfiria, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsades de pointes), trombocitopenia, anemia hemolítica, eventos relacionados con la hematopoyesis (incluyendo anemia aplásica, pancitopenia, aplasia medular, y agranulocitosis) y síndromes vasculíticos (tales como púrpura de Schönlein-Henoch). Se reportó un caso de elevación de los niveles de fenitoína luego de 4 semanas de coadministración de fenitoína y paroxetina. Se comunicó un caso de hipotensión severa cuando se adicionó paroxetina a un tratamiento crónico con metoprolol.

POTENCIAL DE ABUSO Y DEPENDENCIA
No ha sido estudiado en humanos el potencial de abuso, tolerancia o dependencia física a la paroxetina. En consecuencia, deberá tenerse precaución en aquellos pacientes con antecedentes de abuso a drogas, evaluándolos en forma cuidadosa en busca de indicios de uso indebido o abuso de la paroxetina.

SOBREDOSIFICACION
Los síntomas de sobredosis por paroxetina más comúnmente descriptos incluyen: náuseas, vómitos, somnolencia, coma, taquicardia, temblor, confusión y mareos. Otros signos y síntomas asociados con sobredosis de paroxetina (sola o asociada a otros medicamentos) fueron: midriasis, convulsiones (incluyendo estado de mal epiléptico), arritmias ventriculares (incluyendo torsades de pointes), hipertensión, reacciones agresivas, síncope, hipotensión, bradicardia, distonía, rabdomiólisis, síntomas de disfunción hepática (incluyendo falla hepática, necrosis hepática, hepatitis y esteatosis hepática), síndrome serotoninérgico, reacciones maníacas, mioclonus, falla renal aguda y retención urinaria.
No se conoce antídoto específico. El tratamiento consiste en medidas generales y de soporte empleadas en el manejo de sobredosis como con cualquier droga antidepresiva. La administración rápida de carbón activado puede retardar la absorción de la paroxetina.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital General de Niños **"Dr. Ricardo Gutiérrez"**
Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital General de Niños **"Dr. Pedro de Elizalde"**
Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.
Hospital Nacional **"Prof. A. Posadas"**
Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.
Hospital de Pediatría **"Sor María Ludovica"**
Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES
PSICOASTEN® 10 mg, 20 mg y 40 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 08.08.