

## PAROXETINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA  
PSICOTROPICO LISTA IV

### Fórmula:

Cada comprimido recubierto de TIARIX® 10 contiene: paroxetina (como clorhidrato) 10,00 mg. Excipientes: lactosa 98,95 mg; almidón de maíz 25,20 mg; povidona 3,31 mg; celulosa microcristalina 10,90 mg; croscarmelosa sódica 3,10 mg; estearato de magnesio 2,33 mg; bióxido de titanio 1,58 mg; propilenglicol 0,23 mg; sacarina sódica 0,07 mg; talco 1,24 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E-15 1,15 mg; polietilenglicol 6000 0,49 mg; amarillo de quinolina laca aluminica 0,08 mg.

Cada comprimido TIARIX® 20 contiene: paroxetina (como clorhidrato) 20,00 mg. Excipientes: lactosa 197,89 mg; povidona 6,30 mg; celulosa microcristalina 21,80 mg; croscarmelosa sódica 6,20 mg; estearato de magnesio 4,65 mg; almidón de maíz c.s.p. 310,00 mg.

**Acción Terapéutica:** antidepressivo.

**Indicaciones:** tratamiento de la depresión. Tratamiento de obsesiones y compulsiones del trastorno obsesivo-compulsivo. Tratamiento de trastornos de angustia con o sin agorafobia (Panic Disorder). Tratamiento del trastorno ansiedad social/fobia social.

**Acción Farmacológica:** la paroxetina potencia la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central mediante la inhibición potente y selectiva de la recaptación sináptica de la serotonina, habiéndose demostrado in vitro un muy débil efecto sobre la recaptación de norepinefrina y dopamina. Estudios clínicos han demostrado que la paroxetina bloquea la recaptación de serotonina en plaquetas humanas. Asimismo se ha demostrado una escasa afinidad de la droga para los receptores muscarínicos, alfa y beta adrenérgicos, dopaminérgicos e histamínicos.

**Farmacocinética:** la paroxetina tiene una buena absorción luego de su administración oral, experimentando el metabolismo del primer paso hepático. La vida media de eliminación es variable aunque habitualmente es de 24 horas. El estado de equilibrio de los niveles sistémicos se alcanzan a los 7 - 14 días a partir de iniciar el tratamiento. En un estudio efectuado en 15 varones normales tratados por 30 días con 30 mg/día de paroxetina oral se alcanzó un estado de equilibrio en la concentración plasmática aproximadamente a los 10 días,

1

ser definida por el médico tratante mediante evaluaciones periódicas.

**Niños:** la seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 18 años.

**Ancianos:** la dosis inicial es de 10 mg una vez por día incrementándose en forma gradual, en caso de ser necesario, hasta un máximo de 40 mg/día.

**Pacientes con insuficiencia renal o hepática:** la dosis inicial recomendada es de 10 mg/día, aconsejándose no superar los 40 mg/día.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad a la paroxetina. No administrar en combinación con inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), o dentro de las dos semanas de finalizado el tratamiento con este tipo de droga. Se contraindica el uso simultáneo de tioridazina. TIARIX® no debe ser usado en menores de 18 años con Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

**Precauciones y advertencias:** el uso de antidepressivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados 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 antidepressivos IRS o con otros antidepressivos 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 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 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).

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.

**Interacciones con drogas Inhibidoras de la Mono Amino Oxidasa (IMAO):** en

3

obteniéndose valores medios de Cmax, Tmax y T1/2 de 61.7 ng/ml, 5.2 horas y 21 hs., respectivamente. La ingesta simultánea de los alimentos aumenta un 29% la Cmax plasmática de paroxetina.

La paroxetina es intensamente metabolizada tras la administración oral, generando metabolitos por oxidación y metilación que son conjugados principalmente con ácido glucurónico y sulfato. Estos metabolitos tienen no más de 1/50 de la potencia inhibitoria de la droga madre. El metabolismo de la paroxetina se debe en parte al sistema enzimático del citocromo P450. La saturación de la enzima que actúa a este nivel es responsable de la cinética no lineal de la paroxetina al aumentar la dosis. El rol de esta enzima en el metabolismo de la paroxetina sugiere interacciones potenciales con otras drogas.

La distribución de la paroxetina en el organismo es casi completa, incluyendo el sistema nervioso central, permaneciendo sólo el 1% de la dosis en el plasma. Aproximadamente 95% de la paroxetina se transporta ligada a las proteínas plasmáticas. En pacientes con deterioro renal o hepático aumentan los niveles plasmáticos de paroxetina.

En un estudio de dosis múltiples (20, 30 y 40 mg) efectuados en pacientes ancianos las concentraciones mínimas obtenidas fueron un 70-80% mayores que las halladas en pacientes jóvenes, debiéndose en consecuencia reducir la dosis inicial en pacientes añosos.

### Posología:

- **Depresión:** la dosis recomendada es de 20 mg por día. De acuerdo a la respuesta del paciente la dosis se puede incrementar 10 mg/día por semana hasta un máximo de 50 mg/día. Si bien no existen evidencias que permitan definir la duración del tratamiento, se considera que la misma no debe ser inferior al año con dosis promedio de 30 mg/día.

- **Trastornos obsesivos compulsivos:** la dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 20 mg/día e incrementar semanalmente 10 mg/día. Dosis máxima 60 mg/día. Si bien no existen evidencias que permitan definir la duración del tratamiento, se considera que la misma no debe ser inferior a los 6 meses.

- **Trastorno de angustia con o sin agorafobia (Panic Disorder):** la dosis recomendada es de 40 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 10 mg diarios e incrementar 10 mg/día cada semana de acuerdo a la respuesta. La dosis máxima es de 60 mg diarios. Si bien no existen evidencias que permitan definir la duración del tratamiento, se considera que la misma no debe ser inferior a los 3 meses.

- **Ansiedad social/fobia social:** la dosis recomendada es de 20 mg/día se debe iniciar el tratamiento con 20 mg/día, incrementándose la dosis según necesidad en 10 mg diarios por semana hasta un máximo de 50 mg/día. Si bien no existen evidencias que permitan definir la duración del tratamiento, se considera que la misma no debe ser inferior a las 12 semanas.

Se aconseja suministrar TIARIX® en una sola toma diaria, con el desayuno.

Se recomienda continuar el tratamiento durante varios meses y discontinuar el mismo en forma gradual para evitar la aparición de síntomas como trastornos del sueño, mareos e irritabilidad.

En todos los trastornos citados anteriormente la duración del tratamiento deberá

2

pacientes que reciben inhibidores de la recaptación de serotonina en combinación con IMAO se han reportado reacciones severas, a veces fatales, que incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonias, inestabilidad en los signos vitales, agitación progresiva, delirio y coma. Estos cuadros se han reportado incluso en pacientes que han suspendido recientemente la droga e iniciado el tratamiento con IMAO. Algunos casos se presentaron remediando síndrome neuroléptico maligno. Si bien no existen experiencias clínicas con paroxetina e IMAO, las experiencias en animales sugieren que estas drogas pueden actuar sinérgicamente para elevar la presión arterial y provocar excitación, por lo cual se recomienda no utilizar simultáneamente estas drogas, ni iniciar el tratamiento con una de ellas con menos de 2 semanas de suspensión de la otra.

**Interacciones con tioridazina:** la administración de tioridazina sola se asocia con prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y muerte súbita, siendo estos efectos probablemente dosis dependiente. Un estudio in vivo sugiere que las drogas que inhiben el citocromo P450, como la paroxetina, aumentan los niveles plasmáticos de tioridazina, por lo cual la administración simultáneas de estas drogas se encuentra absolutamente contraindicadas.

Como sucede con todos los antidepressivos, se recomienda utilizar con precaución la paroxetina en pacientes con antecedentes de manía o epilepsia, ya que pueden presentarse episodios de activación de la manía (1% de los casos) o convulsiones (0,1% de los casos), respectivamente.

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a toda depresión y puede persistir hasta que ocurra la remisión completa. El control estricto de los pacientes de alto riesgo debe acompañar los inicios del tratamiento con paroxetina.

Como otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la paroxetina puede causar midriasis por lo que debe ser usada con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Se aconseja administrar con precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales, ya que se han descrito trastornos hemorrágicos por el uso de paroxetina, relacionados con una alteración en la agregación plaquetaria. Como otros ISRS la paroxetina debe ser usada con precaución en pacientes bajo tratamiento con neurolépticos, ya que han sido comunicados síntomas que sugieren síndrome neuroléptico maligno en esta combinación.

Como con todas las drogas psicoactivas, a pesar de que no se ha demostrado alteración de las funciones psicomotoras, los pacientes en tratamiento con TIARIX® deben ser prevenidos sobre su habilidad para conducir automóviles u operar máquinas en movimiento.

En pacientes ancianos, deshidratados o bajo tratamiento diurético la administración de paroxetina puede provocar hiponatremia, totalmente reversible con la suspensión de la droga.

**Embarazo y lactancia:** no se han demostrado efectos embriotóxicos o teratogénicos; sin embargo, no se ha establecido la seguridad de TIARIX® durante el embarazo, por lo que se recomienda no utilizarlo en estas circunstancias. Asimismo, si el médico considera necesario utilizarla en la lactancia deberá suspenderse la misma.

TIARIX® se debe administrar con precaución en presencia de enfermedades renales o hepáticas.

4

Como sucede con todas las drogas psicoactivas se recomienda controlar con precaución a los pacientes con enfermedad cardíaca inestable o historia reciente de infarto de miocardio. No se recomienda la ingestión de alcohol en pacientes antidepresivos en tratamiento con TIARIX®.

**Interacciones medicamentosas:** como sucede con varios antidepresivos, incluyendo otros ISRS, TIARIX® inhibe la isoenzima CYP2D6 del citocromo hepático P450. Esta inhibición produce el aumento en la concentración plasmática de aquellas drogas coadministradas metabolizadas por esa isoenzima, entre ellas antidepresivos tricíclicos, neurolépticos fenotiazínicos (ej: perfenazina y tioridazina), y los antiarrítmicos del tipo 1c (ej.: propafenona, flecainida). TIARIX® no aumenta la sedación y la somnolencia asociada al haloperidol, amilobarbitona u oxazepam. Como otros ISRS, puede ocurrir interacción entre TIARIX® y los IMAO, por lo cual se contraindica su uso asociado.

La cimetidina inhibe varias enzimas del complejo citocromo P450, por lo cual su administración junto con paroxetina aumenta marcadamente los niveles plasmáticos de ésta. Asimismo el fenobarbital induce la síntesis de varias enzimas del citocromo P450, provocando una reducción de la vida media de paroxetina cuando se administran simultáneamente. En consecuencia si bien se considera innecesario modificar la dosis inicial de paroxetina cuando se asocia con fenobarbital, todo ajuste subsiguiente en la dosis deberá ser guiado por la respuesta clínica. Teniendo en cuenta que la fenitoína también induce la síntesis enzimática del citocromo P450, se deberá, como con el fenobarbital, ajustar la dosis de mantenimiento de paroxetina a la respuesta clínica cuando se asocien ambas medicaciones.

Se han descrito pacientes con debilidad, hiperreflexia e incoordinación con el uso asociado de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como paroxetina) y sumatriptan, por lo cual se recomienda el estricto seguimiento clínico en estos casos.

Debe efectuarse con precaución la coadministración de paroxetina y litio, controlando los niveles de litio en sangre. La coadministración de paroxetina y fenitoína se asocia con la disminución de la concentración de paroxetina en plasma, y mayor número de efectos adversos. Puede existir interacción farmacodinámica entre paroxetina y warfarina con aumento del efecto anticoagulante, por lo cual la administración concomitante de estas drogas debe ser cuidadosamente monitoreada.

Como sucede con otros ISRS puede ocurrir interacción entre la paroxetina y el triptofano, con síntomas que incluyen agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonías, taquicardia, y temblor (síndrome serotoninérgico).

Aunque la paroxetina no incrementa los efectos depresivos del alcohol, debe aconsejarse a los pacientes bajo tratamiento con esta droga que eviten la ingesta de alcohol. La administración concomitante de paroxetina y digoxina puede disminuir los efectos de ésta. Se han reportado niveles elevados de teofilina en relación con el uso de paroxetina, por lo que se recomienda monitorear los niveles de teofilina en estos casos.

La paroxetina no modifica la farmacocinética de las drogas metabolizadas por el

5

comunicado retención urinaria y glaucoma agudo, aunque en menor proporción que con los antidepresivos tricíclicos. Se recomienda discontinuar gradualmente el tratamiento con TIARIX®, ya que con la suspensión brusca del mismo puede ocasionar ansiedad, trastornos del sueño, agitación, temblor, parestesias y confusión.

Si bien en pacientes con trastornos psiquiátricos aparecen frecuentemente cambios en el deseo, performance y/o satisfacción sexual, éstos también pueden ser consecuencia de la medicación recibida. Así, en estudios clínicos controlados con paroxetina se ha observado disminución de la libido (6-14%), trastornos eyaculatorios (13-28%) e impotencia (2-8%) en hombres, y disminución de la libido (0-9%), y trastornos orgásmicos (2-9%) en mujeres.

Pérdida de peso significativa puede observarse con el tratamiento con paroxetina en algunos pacientes, pero en general los pacientes presentan pérdidas mínimas en estudios controlados.

No se han observado cambios significativos en los electrocardiogramas en un estudio clínico controlado en 682 pacientes tratados con paroxetina.

En estudios clínicos controlados no se han observado alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas ni aumento en los niveles de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina. En relación con el tipo de psicopatología tratada, los efectos adversos más comúnmente observados con el uso de paroxetina (incidencia  $\geq$  5% y al menos del doble de incidencia respecto del grupo placebo) son los siguientes:

- **Depresión:** astenia, sudoración, náusea, hiporexia, somnolencia, mareos, insomnios, temblores, trastornos eyaculatorios y otros trastornos sexuales masculinos.

- **Trastornos obsesivos-compulsivos:** náuseas, boca seca, hipoarexia, constipación, mareos, somnolencia, temblores, sudoración, impotencia y trastornos eyaculatorios.

- **Panic Disorder:** astenia, sudor, hiporexia, disminución de la libido, temblores, trastornos eyaculatorios, impotencia y trastornos sexuales femeninos.

- **Ansiedad generalizada:** astenia, infecciones, constipación, hiporexia, boca seca, disminución de la libido, somnolencia, sudoración y trastornos eyaculatorios.

- **Ansiedad social:** sudor, náuseas, boca seca, constipación, somnolencia, temblor, disminución de la libido, trastornos eyaculatorios, impotencia, trastornos sexuales femeninos.

**Sobredosis:** La sintomatología observada con la sobredosis con paroxetina incluye midriasis, convulsiones (incluyendo estatus epiléptico), arritmia ventriculares, hipertensión, reacciones agresivas, síncope, hipotensión, estupor, bradicardias, distonías, rabdomiolisis, síntomas de difusión hepática (incluyendo falla hepática, necrosis hepática, histeria, hepatitis y esteatosis hepática), síndrome serotoninérgico, reacciones maníacas, mioclonías, insuficiencia renal aguda y retención urinaria. Si bien no se conocen antídotos específicos, se recomienda como tratamiento el empleo de medidas generales utilizadas en las sobredosis de cualquier otro antidepresivo. El empleo inmediato de carbono

7

citocromo P4503A4, como ser ketoconazol, terfenadina, astemizol, cisapride, triazolam y ciclosporina. La paroxetina puede inhibir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos debiendo monitorearse la concentración de éstos cuando se administran con paroxetina. Puede requerirse reducción de la dosis de antidepresivos tricíclicos en estos casos.

Teniendo en cuenta que la liberación plaquetaria de serotonina cumple un rol importante en la hemostasia, se ha demostrado que las drogas psicotrópicas que inhiben la recaptación de serotonina pueden potenciar el riesgo de diátesis hemorrágicas en pacientes que reciben AINEs o aspirina. Por lo tanto estas drogas deben administrarse con cuidado en pacientes que reciben paroxetina.

**Reacciones adversas:** en estudios clínicos efectuados en todo el mundo el porcentaje de pacientes que debieron suspender el tratamiento con paroxetina debido a algún efecto adverso fue de 20% en pacientes con depresión, 16.1% en pacientes con fobia social, 11.8% en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo, 9.4% en pacientes con ataque de pánico y 10.7% en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. Los efectos adversos más frecuentemente observados (más del 10% de los pacientes tratados) en estudios clínicos doble ciego fueron: insomnio o somnolencia exagerada, temblores, sudoración, boca seca, astenia, náuseas, trastornos sexuales, vértigo, hiporexia, constipación o diarrea.

La aparición de estos efectos adversos no obligó en general a la suspensión del tratamiento crónico, ya que los mismos fueron desapareciendo gradualmente con la continuidad terapéutica.

Asimismo, con el uso de TIARIX® se han observado los siguientes trastornos:

- **Aparato Digestivo:** ocasionalmente (menos del 10% de los casos) se han comunicado vómitos, aumento de enzimas hepáticas, observándose excepcionalmente trastornos severos en la función hepática. En estos casos se debe discontinuar el tratamiento.

- **Sistema Nervioso:** ocasionalmente (menos del 10% de los casos) se han comunicado trastornos extrapiramidales como disfonía orofacial, sobre todo en pacientes con alteraciones motrices y bajo medicación neuroléptica. Raramente (menos del 1% de los casos) se han comunicado convulsiones y en pacientes con medicación neuroléptica asociada se ha reportado la aparición del síndrome neuroléptico maligno.

Ocasionalmente se han observado también episodios hipomaniacos, inquietud, alucinaciones y confusión mental.

- **Piel:** ocasionalmente (menos del 10% de los casos) puede observarse rash cutáneo, urticaria, angioedema y fotosensibilidad.

- **Medio Interno:** en pacientes ancianos se ha comunicado raramente (menos del 1% de los casos) el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, con hiponatremia consiguiente. El cuadro se revierte totalmente con la suspensión de la droga.

- **Sistema Hormonal:** raramente (menos del 1% de los casos) se ha observado hiperprolactinemia con galactorrea.

- **Sistema Hematológico:** se ha informado raramente (menos del 1% de los casos) diátesis hemorrágica, con la aparición de equimosis.

- **Misceláneas:** ocasionalmente (menos del 1% de los casos) se han

6

activado disminuye la absorción de la paroxetina. Debido al gran volumen de distribución de esta droga, la diuresis forzada, la hemodiálisis y hemoperfusión son de dudosos beneficios en estos casos.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

**Abuso y dependencia:** no existen actualmente evidencias clínicas que demuestren el desarrollo de dependencia por TIARIX®. Sin embargo, se deberá tener precaución especial en pacientes con antecedentes adictivos.

**Presentación:**

TIARIX® 10: envase de 30 comprimidos recubiertos.

TIARIX® 20: envases de 10 y 30 comprimidos.

**Forma de conservación:**

- Mantener alejado del alcance de los niños.

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin una nueva receta médica".

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.944

Industria Argentina

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Buenos Aires - Tel. (5411) 4633-3838

Contacto Comercial: info@casasco.com.ar

E-0015-05 / D1248 / Act. 05/2009

 CASASCO

8