



LAPAROX®

Paroxetina
Vía oral

FÓRMULA	LAPAROX® 20 COMPRIMIDO
Paroxetina HCl equivalente a Paroxetina base	20 mg
Excipientes c.s.p	1 comp.

DESCRIPCIÓN

La paroxetina es un fármaco antidepresivo oral de la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). La paroxetina no tiene metabolitos activos y cuenta con la más alta especificidad para los receptores de serotonina de todos los ISRS. Es eficaz en la depresión resistente a otros antidepresivos y en la depresión complicada por la ansiedad. La paroxetina también se utiliza en niños y adolescentes para el tratamiento de la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo. Algunos autores la utilizan en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual, la eyaculación precoz, y los sofocos de la menopausia en mujeres con cáncer de mama. No está claro si la paroxetina es eficaz para la neuropatía diabética, necesitándose más estudios.

INDICACIONES

Antidepresivo, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Depresión de diversos tipos, incluyendo depresión reactiva y grave. Depresión acompañada de ansiedad y para el tratamiento de los ataques de pánico con o sin agorafobia y de los trastornos obsesivos compulsivos.

POSOLOGÍA

Tratamiento de la depresión mayor:

Adultos: Inicialmente 20 mg por vía oral una vez al día, generalmente por la mañana. Aumentar según sea necesario en incrementos de 10 mg, a intervalos semanales, hasta 50 mg/día. La evaluación sistemática de los ISRS ha demostrado que la eficacia antidepresiva se mantiene durante un máximo de 1 año de tratamiento activo.

Ancianos o debilitados: Inicialmente 10 mg por vía oral una vez al día. Puede aumentar esta dosis según sea necesario en incrementos de 10 mg, a intervalos semanales, hasta 40 mg/día.

Adolescentes: en un ensayo, los pacientes de 12-19 años de edad fueron tratados con paroxetina 20-40 mg/día PO, imipramina, o placebo. Una mejora significativa sobre el placebo se observó en pacientes tratados con paroxetina, pero no los pacientes tratados con imipramina. El porcentaje de pacientes que se retiraron del estudio debido a eventos adversos fue del 32% en el grupo de la imipramina, frente al 10% y un 7% en los grupos de paroxetina y placebo, respectivamente

Niños > 8 años de edad: en un estudio abierto, niños menores de 14 años de edad recibieron una dosis inicial de 10 mg/día PO. La dosis fue aumentada a intervalos semanales, hasta una dosis media de mantenimiento de 16 mg/día. Después de una duración de tratamiento de 8,5 meses, todos los niños experimentan la remisión de los síntomas depresivos. Los eventos adversos fueron reportados en el 9,5% de los pacientes; el 36% de los pacientes recibieron una benzodiacepina para la ansiedad insomnio o aguda.

Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo:

Adultos: Inicialmente 20 mg por vía oral una vez al día, generalmente por la mañana. Puede ser aumentada en 10 mg/día a intervalos semanales si es necesaria y bien tolerada. La dosis objetivo es de 40 mg una vez al día PO, hasta 60 mg/día.

Ancianos o pacientes debilitados: Inicialmente, 10 mg una vez al día. Puede ser aumentada en 10 mg/día a intervalos semanales si es necesaria y tolerada, hasta 40 mg/día.

Adolescentes y niños > 8 años de edad: Los datos son limitados para estos grupos de edad. Se ha sugerido una dosis inicial de 5-10 mg/día. No exceder los 20-30 mg/día, dependiendo de la respuesta y la tolerancia.

Tratamiento del trastorno de pánico:

Adultos: Inicialmente 20 mg por vía oral una vez al día, generalmente por la mañana. Puede ser aumentada en 10 mg/día a intervalos semanales si es necesaria y bien tolerada. La dosis objetivo es de 40 mg una vez al día PO, hasta 60 mg/día.

Ancianos o pacientes debilitados: Inicialmente, 10 mg una vez al día. Puede ser aumentada en 10 mg/día a intervalos semanales si es necesaria y tolerado, hasta 40 mg/día.

Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT):

Adultos: Inicialmente, 20 mg por vía oral una vez al día, generalmente por la mañana. Las dosis deben aumentarse en 10 mg/día a intervalos semanales si es necesario y es bien tolerada. La dosis objetivo es de 40 mg de dosis PO una vez al día y el máximo es de 60 mg/día. En un estudio de 12 semanas en sujetos con trastorno de estrés postraumático crónico, la dosis media al final del ajuste fue 42,5 mg/día PO. Se observó una mejoría de los síntomas centrales, así como en la ansiedad asociada, depresión y síntomas disociativos; la reducción media en las puntuaciones de los síntomas de TEPT fue del 48%.

Ancianos o pacientes debilitados: los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg PO una vez al día, generalmente por la mañana. Las dosis deben aumentarse en 10 mg/día a intervalos semanales si fueran necesarias y bien toleradas, hasta un máximo de 40 mg/día.

Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social:

Adultos: Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg PO una vez al día, generalmente por la mañana. Las dosis deben aumentarse en 10 mg/día a intervalos semanales si fuera necesario y estuvieran toleradas. La dosis objetivo es de 40 mg PO una vez al día y el máximo es de 60 mg/día.

Ancianos o pacientes debilitados: se debe comenzar con 10 mg PO una vez al día, generalmente por la mañana. Las dosis deben aumentarse en 10 mg/día a intervalos semanales si es necesario y son bien toleradas, hasta 40 mg/día.

Tratamiento de la eyaculación precoz:

Adultos: sesenta hombres con eyaculación precoz de por vida (tiempo de eyaculación intravaginal de latencia < 1 minuto) fueron asignados aleatoriamente para recibir paroxetina 20 mg/día PO, otro ISRS o placebo durante 6 semanas. En comparación con el grupo placebo, que tuvo un tiempo medio de latencia de la eyaculación intravaginal (TLE) de 20 segundos, los pacientes tratados con paroxetina mostraron un incremento en el TLE a cerca de 110 segundos. En un estudio de los hombres con eyaculación rápida de toda la vida (TLE > 1 minuto), la paroxetina 20 mg/día PO aumentó el TLE en 480%.

Trastorno disfórico premenstrual (TDPM):

Adultas: se han utilizado dosis de 5-30 mg/día PO, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia. La dosificación continua todos los días o, alternativamente, la administración de la fase lútea durante los 7-14 días previos a la menstruación, suele ser eficaz.

Tratamiento de los sofocos en mujeres con cáncer de mama experimentando síntomas de la menopausia:

Mujeres adultas: estudios preliminares han señalado de que la paroxetina 10-20 mg/día PO reduce la incidencia de los sofocos en un 50% en las mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno o que están experimentando la menopausia. La mayoría de las mujeres notaron una reducción en la severidad de los sofocos.

Límites máximos de dosis:

Adultos: 50-60 mg/día.

Ancianos: 40 mg/día.

Adolescentes: se han sugerido 20-40 mg/día PO, aunque los datos son limitados.

Niños > 8 años: se han sugerido 20-30 mg/día. Aunque los datos son limitados.

Niños menores de 8 años: El uso seguro y eficaz de la paroxetina no ha sido establecido.

Pacientes con insuficiencia hepática: La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día PO. Se puede aumentar si está clínicamente indicado. La dosis no debe superar los 40 mg/día PO.

Pacientes con insuficiencia renal:

- **Aclaramiento de creatinina 30-60 ml / min:** la dosis debe ser modificada en función de la respuesta clínica y el grado de insuficiencia renal, pero no existen recomendaciones cuantitativas disponibles. Pueden ser necesarias, las dosis más bajas

- **Aclaramiento de creatinina <30 ml / min:** La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día PO. El aumento se puede hacer si está clínicamente indicado. La dosis no debe superar los 40 mg / día PO.

Hemodiálisis intermitente: La paroxetina es poco probable que se elimine significativamente por hemodiálisis debido a su gran volumen de distribución.

CONTRAINDICACIONES

La paroxetina está contraindicada en aquellos pacientes con una hipersensibilidad a la paroxetina o a cualquiera de los componentes de la formulación. Es necesario evitar la suspensión abrupta de cualquier ISRS, incluyendo la paroxetina, para disminuir o prevenir la aparición de posibles síntomas de abstinencia.

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente en los pacientes con síntomas depresivos. Los pacientes con antecedentes de ideación suicida y que están en alto riesgo de intento de suicidio deben ser vigilados de cerca durante el tratamiento inicial con paroxetina. Además, la paroxetina se debe prescribir la menor cantidad compatible con buen manejo del paciente con el fin de reducir el riesgo de sobredosis. La paroxetina está contraindicada en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa.

EFFECTOS ADVERSOS

De los pacientes tratados con paroxetina en los ensayos clínicos en todo el mundo, aproximadamente el 20.9% suspendió el tratamiento debido a un evento adverso. Los clínicos deben tener en cuenta que la incidencia de reacciones adversas reportadas pueden diferir en función de la población de pacientes o del estado de la enfermedad estudiada. En algunos ensayos, reacciones adversas se produjeron a una tasa superior a la de placebo, mientras que en otros estudios pueden haber aparecido con una incidencia igual o inferior a la del grupo placebo. Las náuseas/vómitos aparecen en el 25%/0-2% de los pacientes, siendo la causa más frecuente de la interrupción del tratamiento. Con la continuación del tratamiento durante varias semanas, suele ocurrir una adaptación a algunos eventos gastrointestinales adversos (por ejemplo, náuseas), pero otros efectos adversos (por ejemplo, sequedad de boca) pueden continuar. La xerostomía se produce en aproximadamente el 18% de los pacientes y el estreñimiento o la diarrea en 16.5%, siendo estos efectos responsables de la interrupción del tratamiento en aproximadamente el 1% de los pacientes. La anorexia se ha reportado en aproximadamente el 6-9% de los pacientes. La mayoría de los efectos gastrointestinales parecen estar relacionados con la dosis y pueden responder bien a la reducción de la dosis. Otros efectos adversos gastrointestinales incluyen dolor abdominal (4%), estimulación del apetito (2.4%), dispepsia (2%), y flatulencia (4%) y una reacción adversa que el fabricante describe como un "trastorno de la orofaringe", que incluye una sensación de "cosquilleo" o "rigidez" en la garganta (2%). La pérdida de peso significativa puede ser un resultado no deseado del tratamiento para algunos pacientes, pero en promedio, los pacientes en ensayos controlados presentaron una mínima pérdida de peso (alrededor de 0,45 kg) frente a pequeños cambios en el grupo placebo o control activo. El aumento de peso también puede ocurrir con poca frecuencia. Entre los efectos adversos sobre el SNC debidos a la paroxetina (incidencia frente a placebo) son la ansiedad o el nerviosismo (5-9% vs 8.3%), mareo (13-24% vs 16.6%), somnolencia (19-24% vs 11.5%), insomnio (13% vs 6%) y temblor (11.8% vs 1.2%). Aproximadamente el 2,3% de todos los pacientes requieren la interrupción debido a la somnolencia, mientras que los temblores conducen a la interrupción del tratamiento en aproximadamente el 1% de los pacientes. Otros efectos del sistema nervioso central de la paroxetina (incidencia frente a placebo como se indica) pueden incluir sueños anormales (4% vs 1%), agitación (3-5% vs 4.1%), amnesia (2% vs 1%), confusión (1% frente al 0%), despersonalización (3% vs 0%), deterioro cognitivo o de concentración (3-4% vs 0-2%), mioclonías (3% vs 2.1%), parestesias (4% vs 2%), y una sensación inespecífica drogado (2% vs 1). Algunos efectos sobre el SNC puede responder a la reducción de la dosis.

Algunos efectos cardiovasculares inducidos por la paroxetina incluyen palpitaciones (3%), y vasodilatación/sofocos (3%) se reportan en ensayos controlados. No hay cambios significativos en los signos vitales (incluyendo presión arterial sistólica y diastólica, pulso, temperatura) o patrones de ECG. La hipotensión ortostática muestra una incidencia igual o menor que el placebo. Las reacciones adversas sobre el sistema musculoesquelético incluyen miopatía (2%), mialgia (4.2%), y la miastenia. La alteración del gusto

(disgeusia) ha sido observada en el 2% de los pacientes tratados con paroxetina. La deficiencia visual o visión borrosa se presenta en el 4% de los pacientes tratados con paroxetina. La astenia se observa en el 15% de los pacientes tratados con paroxetina frente al 6% en los tratados con tomaron placebo. También se han señalado fiebre, dolor de espalda, dolor en el pecho (sin especificar) y trauma en el 1-2% de los pacientes tratados con paroxetina. La frecuencia de estas quejas es por lo general igual para la paroxetina y para el placebo. La cefalea aparece en el 18% de los pacientes, con una incidencia similar al placebo (17%). El bostezo es un efecto secundario único y se ha observado con otros ISRS. El aumento del bostezo se reportó en 4.5% de los pacientes tratados con paroxetina comparado con 1% de los que recibieron placebo. La diaforesis (sudoración aumentada) aparece en el 14.6% de los pacientes, y parece estar relacionada con la dosis. Las erupciones cutáneas de hipersensibilidad parecen poco frecuentes. Las erupciones cutáneas (sin especificar) ocurren en el 2% de los pacientes tratados con paroxetina y en el 1% de los tratados con placebo, mientras que el prurito ha sido reportado en < 1%. El rash maculopapular y urticaria se reportan con poca frecuencia. Raras veces ocurren reacciones cutáneas graves o angioedema. En aproximadamente el 2-3% de los pacientes tratados con paroxetina se observa un aumento de la frecuencia urinaria y disuria, que incluye la dificultad para la micción, con infecciones del tracto urinario. La dismenorrea se presenta en 5.4% de las mujeres, una tasa similar a placebo. La disfunción sexual reportada con paroxetina incluye disminución de la libido (6-14% de los varones y 1.9% de las mujeres), disfunción del orgasmo (anorgasmia y la dificultad para alcanzar el orgasmo, que ocurre hasta en un 10% cada uno de los hombres o mujeres), impotencia (2 - 8%), y la disfunción de la eyaculación en los hombres (eyaculación retrasada principalmente, 13-28%). El priapismo, una emergencia médica, se ha comunicado raramente con los ISRS, y en aquellos casos con un resultado conocido, los pacientes de sexo masculino se recuperaron sin secuelas después de la discontinuación de la droga y el tratamiento adecuado. Aunque la frecuencia inicial de los efectos secundarios urogenitales fue relativamente baja, experiencia post-comercialización ha sugerido que la frecuencia de eventos adversos sexuales es en realidad mucho mayor que el previamente reconocido. Muchos médicos reportan una incidencia de hasta un 90% sobre la base de su experiencia clínica. Los siguientes eventos adversos también se han reportado en 1% de los pacientes tratados con paroxetina para todas las indicaciones, excepto las ya enumeradas. Es importante destacar que aunque los eventos informados se produjeron durante el tratamiento con paroxetina, no fueron necesariamente causados por ella. El cuerpo como un todo: escalofríos, malestar general.

Sistema cardiovascular: hipertensión, síncope, taquicardia sinusal.

Sistema nervioso central: amnesia, estimulación del SNC, la concentración alterada, depresión, labilidad emocional, y el vértigo.

Psiquiátricas: Todos los antidepresivos eficaces pueden precipitar la manía en individuos predispuestos que sufren de depresión. Durante los ensayos controlados, hipomanía o maniluvio en aproximadamente el 1,0% de los pacientes unipolares tratados con paroxetina comparación con el 1,1% del fármaco activo de control y el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. En un subgrupo de pacientes clasificados como bipolares, la tasa de episodios maníacos fue del 2,2% para la paroxetina y el 11,6% para los grupos combinados de control. Si la manía se produce, el antidepresivo debe mantenerse e iniciar el tratamiento adecuado para tratar los síntomas de la misma.

Sistema respiratorio: aumento de la tos, sinusitis. Han sido reportados varios casos de hiponatremia con el uso de paroxetina y otros ISRS. Si bien los casos son complejos, algunos casos pueden haberse debido al síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH). La hiponatremia parece ser reversible cuando se suspende la paroxetina. La mayoría de los casos se han visto en pacientes ancianos, con depleción de volumen o en pacientes tratados con diuréticos. Los síntomas de abstinencia pueden aparecer con la interrupción brusca o rápida de los ISRS de acción corta como la paroxetina. Los síntomas de abstinencia más comunes incluyen fatiga, dolor abdominal o náuseas, mareos/aturdimiento, temblores, escalofríos, sudoración y falta de coordinación. Otros síntomas incluyen problemas de memoria, insomnio, sensaciones de choque, dolor de cabeza, y la agitación o agresividad. Los síntomas de abstinencia generalmente comienzan 1-3 días después de la interrupción abrupta de los ISRS y remiten a las 1-2 semanas. Se recomienda la reducción paulatina de la dosis de los ISRS para disminuir o prevenir la aparición de los síntomas de abstinencia.

INTERACCIONES

La paroxetina inhibe sustancialmente la isoenzima CYP2D6 hepática del citocromo P450 in vivo, lo cual afecta el metabolismo de numerosos fármacos. Puede ocurrir un aumento de las concentraciones séricas con la correspondiente toxicidad. Sobre la base de los estudios in vitro la paroxetina no parece inhibir otras isoenzimas hepáticas CYP en cualquier grado clínicamente significativo. La paroxetina es un potente inhibidor de CYP2D6, y generalmente no se la considera capaz de inhibir la enzima CYP3A4 en un grado clínicamente significativo. La paroxetina es 100 veces menos potente que el ketoconazol, considerado como el prototipo de inhibidor de CYP3A4. Sin embargo y aunque no hay evidencia de que la paroxetina inhiba el metabolismo de la CYP3A4 in vivo en un grado clínicamente significativo, los fabricantes de astemizol, cisaprida, pimizida, terfenadina, consideran que los medicamentos de tipo ISRS, incluyendo la paroxetina, están contraindicados para su uso con estos otros medicamentos. La paroxetina potencia la serotonina al inhibir su recaptación neuronal. Dado que la serotonina se desamina mediante la monoamina oxidasa A, la administración de fármacos que inhiben esta enzima al mismo tiempo que los ISRS pueden causar una reacción grave conocida como "síndrome de serotonina". Esta reacción incluye confusión, convulsiones e hipertensión severa, así como otros síntomas menos severos. La mayoría de los inhibidores de la MAO (por ejemplo, furazolidona, isocarboxazida, linezolid, fenelzina, procarbazona, tranilcipromina) son inhibidores no específicos de la MAO y no deben ser utilizados con los ISRS. La selegilina, aunque selectivo para MAO tipo B en las dosis habituales, puede inhibir la MAO de tipo A en dosis más altas y también debe evitarse en pacientes tratados con ISRS. Por último, isoniazida, INH, un fármaco contra la tuberculosis, también poseen escasa actividad inhibidora de la MAO-A. En general, deben transcurrir por lo menos 2 semanas entre la suspensión del tratamiento con IMAOs y el inicio de la terapia con paroxetina, y viceversa. Los médicos deben estar alerta para interacciones farmacocinéticas entre los antidepresivos tricíclicos y la paroxetina. La isoenzima CYP2D6 (la isoenzima responsable del metabolismo de la mayoría de los antidepresivos tricíclicos) se ve afectada por la paroxetina una semana después de la administración de la paroxetina. Se han descrito varios casos, con síntomas de toxicidad, incluyendo convulsiones, cuando los medicamentos de las categorías de ISRS y tricíclicos se han usado concomitantemente. En un estudio preliminar de los niños y adolescentes tratados de forma concomitante con clomipramina y paroxetina, se observó la prolongación del intervalo QTc aproximadamente en 70% y hasta el 30% de taquicardias debido a la disminución del metabolismo de los antidepresivos tricíclicos. Adicionalmente, hay informes de muerte súbita o arritmias ventriculares en niños y adolescentes que recibieron antidepresivos tricíclicos y los ISRS al mismo tiempo. Los pacientes que reciben antidepresivos tricíclicos deben ser monitorizados estrechamente si se añade un ISRS, y se justifica una reducción de la dosis de antidepresivos tricíclicos. La American Heart Association ha publicado guías clínicas relativas a la vigilancia cardiovascular de ciertas combinaciones de fármacos psicotrópicos en niños. Puede haber una interacción entre la paroxetina y la fenfluramina o dexfenfluramina. La dexfenfluramina estimula la liberación de serotonina e inhibe su recaptación. La paroxetina también inhibe la recaptación de serotonina. Además, la paroxetina es un inhibidor potente de CYP2D6, la isoenzima implicada en el metabolismo de dexfenfluramina.

Por lo tanto, debido a varios mecanismos, puede producirse un exceso de serotonina y/o el síndrome de la serotonina si la dexfenfluramina y la paroxetina se utilizan juntos. Debido a la gravedad potencial del síndrome de la serotonina, paroxetina no debe utilizarse con dexfenfluramina. La administración concomitante de los ISRS y los agonistas de los receptores 5-HT₁, como el sumatriptán, naratriptán, rizatriptán y zolmitriptán, ha dado lugar a concentraciones plasmáticas de los ISRS elevadas con casos raros de debilidad, hiperreflexia e incoordinación. Si el tratamiento concomitante con agonistas de los receptores 5-HT₁ y un ISRS está justificado clínicamente, el paciente debe ser advertido de los posibles síntomas de interacciones medicamentosas y de las acciones apropiadas a tomar en caso de producirse. Los médicos deben utilizar con precaución la paroxetina con cualquiera de los siguientes fármacos ya que puede inhibir su metabolismo: codeína, haloperidol, metoprolol, perfenazina, propranolol, risperidona, o tioridazina. Se han descrito casos de un aumento de los efectos farmacológicos de algunos de estos medicamentos cuando se han combinado con paroxetina. Los pacientes deben ser advertidos para que comuniquen a su profesional de la salud los efectos acumulativos de estos medicamentos, incluyendo una disminución de la presión arterial, aumento de mareos, sedación, o de alteración del rendimiento psicomotor. Aunque no hay datos clínicos disponibles, la paroxetina debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con antiarrítmicos tipo 1C (por ejemplo, encainida, flecainida o propafenona), ya que estos antiarrítmicos son metabolizados por la

CYP2D6. La quinidina y propafenona son inhibidores de esta enzima y su competencia con la paroxetina para esta enzima puede potenciar la toxicidad de estos antiarrítmicos. La cimetidina inhibe las isoenzimas del citocromo CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A4, mientras que la paroxetina se metaboliza por las isoenzimas CYP2D6. Aunque es de suponer ninguna interacción debe ocurrir, varios estudios han demostrado que la cimetidina puede aumentar la AUC de la paroxetina. Sin embargo, los efectos son variables. En un estudio de 10 voluntarios sanos, no hubo ningún cambio neto en el AUC de la paroxetina, mientras que en otro estudio en voluntarios, la cimetidina aumentó la AUC de la paroxetina en un 51%. Esta interacción farmacocinética no se asoció con efectos adversos significativos. Se recomienda que los pacientes sean monitorizados cuidadosamente por un aumento de la respuesta a la paroxetina, si se coadministra cimetidina. No se han descrito los efectos de la paroxetina sobre la cimetidina aunque los médicos deben tener en cuenta que la paroxetina es en sí misma un potente inhibidor de la citocromo 2D6. El fenobarbital, que induce a muchas de las isoenzimas del citocromo P-450, puede reducir la AUC de la paroxetina en un 25% y su semi-vida en un 38%. Son de esperar interacciones similares con otros barbitúricos. Como la primidona se metaboliza a fenobarbital, este fármaco también puede afectar a la farmacocinética de la paroxetina de una manera similar. Los estudios iniciales no sugieren efectos de la paroxetina sobre las concentraciones de fenitoína en suero. Sin embargo, los médicos deben tener en cuenta que la paroxetina en sí es un potente inhibidor de la citocromo 2D6. Se ha comunicado un caso de la elevación de las concentraciones de fenitoína en suero que un paciente después de 4 semanas de tratamiento concomitante con paroxetina y fenitoína. Se recomienda el control de las concentraciones de fenitoína y del estado clínico del paciente durante el tratamiento concomitante. Si es necesario, la dosis de fenitoína debe ser ajustada. La paroxetina es un potente inhibidor de la citocromo 2D6, mientras que la carbamazepina se metaboliza por el CYP3A4. Los estudios en voluntarios sanos y en pacientes epilépticos no han evidenciado ningún efecto de la paroxetina en las concentraciones plasmáticas de carbamazepina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina deben ser controladas después de la adición de paroxetina y la dosis de carbamazepina ajustada, si fuera necesario. Debe mantenerse una estrecha vigilancia hasta que se consiga un nuevo estado de equilibrio, lo que teóricamente puede requerir hasta 4 semanas después de la paroxetina o del ajuste final de la dosis de carbamazepina. Dado que el triptófano se convierte en serotonina, el uso de triptófano en pacientes que reciben ISRS podría dar lugar a un exceso de serotonina y, potencialmente, al "síndrome de serotonina" (se presenta como agitación, inquietud, comportamiento agresivo, el insomnio, falta de concentración, dolor de cabeza, parestesia, falta de coordinación, el empeoramiento de los pensamientos obsesivos y comportamientos compulsivos, náuseas, calambres abdominales, diarrea, palpitaciones, o escalofríos). La interrupción del triptófano por lo general resuelve los síntomas. La ciproheptadina es un antagonista de la serotonina en el SNC, y esta acción farmacológica se opone a las acciones farmacológicas de la paroxetina. Clínicamente, se ha reportado una interferencia de la ciproheptadina con las acciones antidepresivas, pero se necesitan más datos para confirmar una directa interacción fármaco-fármaco. La ciproheptadina probablemente debería evitarse en pacientes tratados con paroxetina siempre que sea posible. El granisetron, ondansetron, y metisergida también pueden antagonizar la serotonina (5-HT), aunque no han sido reportadas interacciones entre estos fármacos con la paroxetina. Los antidepresivos de la familia de los ISRS como la fluoxetina y la paroxetina ha demostrado interferir con el metabolismo de dextrometorfano, ocasionando una toxicidad clínica que imita síndrome de la serotonina. El dextrometorfano debe ser utilizado en dosis más bajas en estos pacientes. El efecto de la coadministración de bupiriona con paroxetina es desconocido. Sin embargo, el uso de bupiriona con la fluoxetina en un paciente con depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de pánico ocasionó un aumento de la ansiedad. En algunos pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo, se han utilizado la fluoxetina y la bupiriona para mejorar la eficacia. Hasta que más datos estén disponibles, debe llevarse a cabo una cuidadosa vigilancia cuando ambos fármacos se utilizan juntos. Algunos datos limitados, sugieren que puede haber una interacción farmacocinética entre la paroxetina y el litio. Aunque en un estudio de dosis múltiples en voluntarios sanos no se observó mostrada ninguna interacción, se ha descrito el caso de un paciente que experimentó un aumento en los niveles de paroxetina y síntomas de síndrome de la serotonina. El paciente se convirtió en libre de síntomas después de la reducción de su dosis de paroxetina. La fluoxetina, un agente muy relacionado con la paroxetina, puede aumentar o disminuir las concentraciones de litio. Debido a que la paroxetina se relaciona con la fluoxetina, es recomendable la estrecha vigilancia de las concentraciones de litio si la paroxetina se añade a la terapia de litio en un paciente estabilizado. Además,

es también posible una interacción farmacodinámica entre paroxetina y litio. La administración de paroxetina a los pacientes bipolares con concentraciones de litio inadecuados (<0,6 mEq/l) puede predisponer al paciente a los síntomas de manía. La paroxetina aumenta las concentraciones plasmáticas y el AUC de la prociclidina. Los efectos anticolinérgicos pueden ser exageradas si este fármaco se usa concomitantemente con la paroxetina, posiblemente debido a la inhibición del metabolismo de prociclidina. Si esto ocurre, debe ser considerada la reducción de la dosis de prociclidina. La paroxetina puede disminuir ligeramente el área media bajo la curva de digoxina (AUC). Hasta que más datos clínicos son conocidos, los pacientes deben ser monitorizados para detectar la pérdida de efecto clínico de la digoxina si se añade la paroxetina al tratamiento. La paroxetina puede potenciar los efectos farmacodinámicos de la warfarina en ciertos casos. En un estudio en voluntarios sanos, a pesar de que la respuesta hipoprotrombinémica a la warfarina no se vio afectada por la paroxetina, varios sujetos mostraron una hemorragia clínicamente significativa después de varios días de terapia concomitante. El mecanismo de esta interacción es incierto, aunque algunos antidepresivos ISRS inhiben las isoenzimas específicas hepáticas implicadas en el metabolismo de la warfarina. La paroxetina es la causa de las elevaciones de las concentraciones séricas de teofilina, si bien esta interacción no se ha sido estudiada formalmente. Se recomienda que las concentraciones séricas de teofilina sean monitorizadas si la paroxetina se administra simultáneamente con teofilina, sobre todo en los pacientes que muestren síntomas de toxicidad. Los antiácidos no parecen afectar a la biodisponibilidad de paroxetina. La combinación de los ISRS y el tramadol ha sido asociada con el síndrome de la serotonina y un aumento del riesgo de convulsiones. Se han publicado varios casos de síndrome serotoninérgico después de la administración de tramadol con paroxetina o sertralina. Además, Los ISRS inhiben la formación del metabolito activo M1 de tramadol por inhibición de la CYP2D6. La inhibición de este metabolito puede disminuir la eficacia analgésica del tramadol, pero aumentan el nivel del compuesto nativo, que tiene actividad serotoninérgica mayor que el metabolito. Igualmente, debido a la inhibición de la CYP2D6, la paroxetina puede disminuir el metabolismo de la metadona y aumentar el potencial de sus efectos adversos. La paroxetina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento con metadona. La anfetamina y la dextroanfetamina pueden estimular la liberación de serotonina en el SNC y por lo tanto pueden interactuar con otros agentes serotoninérgicos, como los ISRS, la venlafaxina o la nefazodona. Estas interacciones podrían llevar a un exceso de serotonina y, potencialmente, al "síndrome de serotonina". Si se sospecha el síndrome de la serotonina, los agentes responsables deben ser interrumpidos. Además, la actividad IMAO de las anfetaminas puede ser motivo de preocupación con el uso de ISRS. Aunque la fluoxetina, la sertralina o la venlafaxina en ocasiones han sido prescritas para el tratamiento del TDAH, el uso simultáneo de las anfetaminas con medicamentos que inhiben la recaptación de serotonina debe abordarse con precaución. La cevimelina es metabolizada por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6. La paroxetina es un potente inhibidor de CYP2D6 y podría conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de la cevimelina. Por el momento, no han sido documentadas interacciones clínicas. En algunos pacientes tratados con zolpidem, la paroxetina puede originar fenómenos de desorientación, delirios o alucinaciones cuando se administra concomitantemente. En la mayoría de los casos, las alucinaciones visuales han sido de corta duración (es decir, 30 minutos), pero en algunos pacientes los síntomas han persistido hasta 7 horas. El mecanismo de esta interacción no ha sido establecido, pero se piensa que es de naturaleza farmacodinámica. En un estudio se produjo la inhibición del metabolismo del zolpidem mediado por la CYP2D6 cuando la sertralina se coadministró crónicamente, lo que indica que los ISRS que inhiben isoenzima CYP2D6 también pueden presentar una interacción farmacocinética con zolpidem. Los pacientes que reciben simultáneamente pentazocina y los ISRS tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome de la serotonina; la pentazocina debe utilizarse con precaución en estos pacientes. La galantamina es metabolizada, al menos en parte, a través del sistema del CYP450 hepático. La biodisponibilidad de la galantamina se incrementa en un 40% cuando se administra conjuntamente con la paroxetina. Puede ocurrir un aumento de los efectos secundarios colinérgicos, sobre todo náuseas y vómitos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La paroxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de trastornos convulsivos. Aunque se han reportado raramente convulsiones en pacientes tratados con paroxetina, se han producido algunos casos principalmente en los casos de sobredosis. Los efectos de la paroxetina durante la terapia electroconvulsiva (TEC) no han sido evaluados en estudios clínicos hasta la fecha. Todos los antidepresivos eficaces pueden transformar la depresión a manía o hipomanía en personas predispuestas. Si un paciente

desarrolla síntomas maníacos, paroxetina debe retirarse y se debe iniciar una terapia apropiada iniciada para tratar los síntomas maníacos.

La paroxetina se debe utilizar con precaución en pacientes ancianos. Los datos farmacocinéticos indican que el aclaramiento de la paroxetina se reduce en los ancianos. Se recomienda un ajuste lento de la dosis en las personas de edad avanzada. Igualmente, la paroxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal debida un aclaramiento reducido. Los pacientes con insuficiencia hepática grave muestran un incremento de 2 veces en las concentraciones plasmáticas de paroxetina, en comparación con los pacientes sin enfermedad hepática. Por lo tanto, este medicamento debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Si la paroxetina se administra a un paciente con enfermedad hepática, es necesaria una dosis más baja o un intervalo de dosificación más larga. Aunque los datos de ensayos clínicos indican que la paroxetina no está asociada con el desarrollo de anomalías en el ECG clínicamente significativas, el uso de paroxetina no se ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. La paroxetina se debe utilizar con precaución en los niños de todas las edades con una historia familiar conocida de enfermedad cardíaca, o en niños que están tomando otros medicamentos. Se han reportado la prolongación del intervalo QTc, taquicardia y otros efectos secundarios en niños tratados con clomipramina en combinación con paroxetina para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). La paroxetina rara vez se puede precipitar un síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH) que se presenta como hipoosmolaridad del suero y orina, con hiponatremia. La mayoría de estos hechos han sido en personas de edad avanzada, o en pacientes que tratados con diuréticos o que estaban con depleción de volumen. Debido a que la paroxetina puede causar la pérdida de peso, se debe utilizar con precaución en pacientes con anorexia nerviosa o en otros pacientes, donde la pérdida de peso no es deseable. La paroxetina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Los estudios teratológicos en animales con paroxetina no han demostrado un mayor riesgo de malformaciones fetales. Sin embargo, se observó un aumento de muertes de las crías durante los primeros días después del nacimiento en los animales en los que la paroxetina se inició en el último trimestre de gestación y durante la lactancia. Los estudios con animales han demostrado también que los ISRS modulan los receptores de la serotonina en la corteza fetal y que estos cambios pueden estar presentes durante un período de tiempo después del nacimiento. Se desconoce la influencia de estos efectos sobre el desarrollo neurológico. La aplicabilidad de cualquiera de estos hallazgos para los seres humanos es también desconocido. Los efectos a largo plazo de paroxetina en un niño la lactancia materna son desconocidos.

MEDIDAS ADOPTADAS EN CASO DE INTOXICACIÓN

En caso de sobredosificación acuda al centro médico más cercano. Los síntomas de sobredosis con paroxetina incluyen náusea, vómito, temblor, pupilas dilatadas, sequedad de boca e irritabilidad. No se han descrito reportes de anormalidades en el ECG, coma o convulsiones, después de una sobredosis de paroxetina; la recuperación se presentó sin incidentes médicos. El tratamiento debe consistir en aquellas medidas generales empleadas para el manejo de sobredosis con cualquier otro antidepresivo. Sin embargo, la absorción de paroxetina se puede bloquear mediante la pronta administración de carbón activado, como lo prueba la ausencia de paroxetina en el plasma después de una dosis única de 60 mg, seguida por una dosis de carbón activado. Este puede, por lo tanto, tener un papel en el manejo de casos de sobredosis accidental o intencional.

PRESENTACIÓN

LAPAROX® 20: se presenta en caja conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Protéjase de la luz. Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C- 30 °C. Protegido de la humedad.

LEYENDA DE PROTECCIÓN

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta médica.

FABRICADO POR

Laboratorios de Aplicaciones Médicas, S.A. Santo Domingo, República Dominicana.

