Meplar 10/20/30 Baliarda
Meplar LC 12,5/25 Baliarda

Paroxetina
10/20/30/12,5/25 mg

Baliarda

Expendio bajo receta archivada (Lista IV)
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos ranurados
Comprimidos gastrorresistentes de liberación controlada

FORMULA:
Meplar 10 Baliarda:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Paroxetina (como HCl hemihidrato) 10 mg.
Excipientes: Ludipress, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.
Meplar 20 Baliarda:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Paroxetina (como HCl hemihidrato) 20 mg.
Excipientes: Ludipress, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.
Meplar 30 Baliarda:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Paroxetina (como HCl hemihidrato) 30 mg.
Excipientes: Ludipress, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.
Meplar LC 12,5 Baliarda:
Cada comprimido gastrorresistente de liberación controlada contiene:
Paroxetina (como HCl hemihidrato) 12,50 mg.
Excipientes: Ludipress, Methocel K100M, Methocel K100LV, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Acryl eze, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.
Meplar LC 25 Baliarda:
Cada comprimido gastrorresistente de liberación controlada contiene:
Paroxetina (como HCl hemihidrato) 25,00 mg.
Excipientes: Ludipress, Methocel K100M, Methocel K100LV, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Acryl eze, laca amarillo ocaso, laca amarillo de quinolina, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:
Antidepresivo (Código ATC: N06AB05).

INDICACIONES:
Meplar 10/20/30 Baliarda
- Trastorno depresivo mayor (DSM IV).
- Trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (DSM IV).
- Trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM IV).
- Fobia social (DSM IV).
- Trastorno de ansiedad generalizada (DSM IV).
- Trastorno por estrés postraumático (DSM IV).

Meplar LC 12,5/25 Baliarda
- Trastorno depresivo mayor (DSM IV).
- Trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM IV).
- Trastorno disfórico premenstrual (DSM IV).
- Fobia social (DSM IV).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:
ACCION FARMACOLOGICA
Paroxetina es un inhibidor potente y específico de la recaptación neuronal de serotonina (5-HT), con muy escasa actividad sobre la recaptación de noradrenalina y dopamina neuronal.
In vitro paroxetina ha demostrado escasa afinidad por los receptores muscarínicos, α_1, α_2 y ß-adrenérgicos, dopaminérgicos (D_2), serotoninérgicos (5-HT_1, 5-HT_2), y por los receptores histaminérgicos (H_1).
Esta selectividad de paroxetina explica la baja incidencia de ciertas reacciones adversas, principalmente anticolinérgicos, sedantes o del tipo hipotensión ortostática.
FARMACOCINETICA
Absorción:
Paroxetina de liberación inmediata: paroxetina clorhidrato presenta buena absorción por vía oral, la que no es influenciada por la toma simultánea con alimentos. La cinética de paroxetina por vía oral es no lineal, dosis dependiente.
Tras la administración de 30 mg de paroxetina/día la concentración en el estado estacionario se alcanzó en aproximadamente 10 días en la mayoría de los pacientes.
La exposición a la droga en el estado estacionario basado en el $ABC_{0\text{-}24}$ fue alrededor de 8 veces superior a lo predicho a partir de estudios de dosis única. Este exceso de acumulación es consecuencia de la saturación de una de las enzimas que metabolizan a paroxetina (citocromo P450 2D6).
En estudios de proporcionalidad de dosis en el estado estacionario en pacientes de edad avanzada y adultos jóvenes en los cuales se administró 20-40 mg diarios de la formulación de liberación inmediata en los pacientes de edad avanzada y 20-50 mg en los adultos jóvenes, se observó falta de linealidad en ambas poblaciones, reflejando nuevamente una vía metabólica saturable.
Paroxetina de liberación controlada: la biodisponibilidad de 25 mg de paroxetina en comprimidos de liberación controlada no es afectada por los alimentos. En un estudio en el cual voluntarios masculinos y femeninos recibieron dosis únicas orales de comprimidos de paroxetina de liberación controlada en 4 dosis 12,5 mg / 25 mg / 37,5 mg / 50 mg, la C_{max} y el $ABC_{0\text{-}inf}$ de paroxetina se incrementaron con la dosis, pero sin mantener una proporcionalidad (al igual que lo observado en las formulaciones de liberación inmediata). El t_{max} fue observado entre 6 y 10 horas posteriores a la administración, reflejando una reducción de la velocidad de absorción comparada con la formulación inmediata.
Durante la administración de 25 mg de paroxetina una vez al día en comprimidos de liberación controlada, el estado estacionario fue alcanzado dentro de las 2 semanas (comparable al de las formulaciones de liberación inmediata).
Distribución: paroxetina se distribuye ampliamente en el organismo, incluyendo el SNC, solamente el 1% permanece en el plasma. La fijación a proteínas plasmáticas es del 95% aproximadamente. En comprimidos de liberación inmediata, la vida media de eliminación es variable, pero generalmente es de 24 horas. En comprimidos de liberación controlada la vida media es de 15-20 horas.
Metabolismo: paroxetina sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático. Los principales metabolitos de paroxetina, mucho menos activos, son productos de oxidación y metilación, que se eliminan rápidamente por orina, como conjugados hidrosolubles (glucurónidos y sulfatos). El principal metabolito, tiene no más de 1/50 la potencia de paroxetina para inhibir la recaptación de serotonina.
Excreción: paroxetina se elimina casi totalmente metabolizada; dos tercios (64%) de la dosis por orina con sólo un 2% de la droga sin metabolizar, y un tercio (36%) en materia fecal (probablemente por vía biliar), con menos del 1% como droga sin metabolizar, durante los diez días posteriores a la dosis.
Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal o hepática: las concentraciones plasmáticas de paroxetina aumentan en pacientes con disfunción renal o hepática. La concentración plasmática promedio en pacientes con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min es aproximadamente 4 veces superior a la observada en sujetos sanos. En pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/min y en pacientes con disfunción hepática se observa un incremento de 2 veces en la concentración plasmática (ABC, C_{max}).
Pacientes de edad avanzada: en estudios con dosis múltiples en pacientes de edad avanzada a dosis diarias de paroxetina de 20, 30 y 40 mg en comprimidos de liberación inmediata, la C_{min} fue entre un 70 y un 80%, superior a la observada en adultos jóvenes.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:
Paroxetina de liberación inmediata
Trastorno depresivo mayor: la dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. Los pacientes fueron tratados en el rango de 20 a 50 mg/día en los estudios clínicos, demostrando la efectividad de paroxetina de liberación inmediata en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Así como con otras drogas efectivas en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, el efecto total puede retrasarse. Algunos pacientes que no responden a la dosis de 20 mg, pueden beneficiarse con incrementos de la dosis, a razón de 10 mg/día, hasta un máximo de 50 mg/día. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos no menores a una semana.
Tratamiento de mantenimiento: no se ha establecido la duración del tratamiento con paroxetina. Es reconocido que el tratamiento de los episodios agudos del trastorno depresivo mayor requiere varios meses de terapia farmacológica sostenida. Se desconoce si la dosis necesaria para inducir la remisión es idéntica a la dosis necesaria para el mantenimiento y/o eutimia sostenida.
La evaluación sistemática de la eficacia de los comprimidos de paroxetina de liberación inmediata ha demostrado que la misma se mantiene por períodos de hasta 1 año con dosis promedio de alrededor de 30 mg.
TOC: la dosis diaria recomendada es de 40 mg. Comenzar el tratamiento con 20 mg diarios. En función de la respuesta clínica, la dosis puede incrementarse de a 10 mg por semana, hasta un máximo de 60 mg diarios. Los pacientes fueron tratados en el rango de 20 a 60 mg/día en los estudios clínicos, demostrando la efectividad de paroxetina de liberación inmediata en el tratamiento de TOC.
Tratamiento de mantenimiento: el mantenimiento a largo plazo de la eficacia fue demostrado en un estudio de 6 meses de duración en el cual se evaluó la prevención de recaídas. En este estudio, los pacientes con TOC tratados con paroxetina mostraron una tasa de recaídas menor, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. TOC es una condición crónica, y es razonable considerar la continuación del tratamiento en un paciente que responde al mismo. Se deberán realizar los ajustes de dosis necesarios para mantener al paciente bajo tratamiento con la menor dosis posible, y los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de continuar el tratamiento.
Trastorno de angustia con o sin agorafobia: la dosis objetivo de paroxetina de liberación inmediata en el tratamiento del trastorno de angustia es de 40 mg/día. Los pacientes deben comenzar con 10 mg/día. La dosis puede modificarse mediante incrementos de 10 mg/día y a intervalos de al menos una semana. Los estudios clínicos demostraron la efectividad de paroxetina de liberación inmediata en el rango de 10 a 60 mg/día. La dosis máxima no debe exceder de 60 mg/día.
Tratamiento de mantenimiento: el mantenimiento a largo plazo de la eficacia de paroxetina en pacientes con trastorno de angustia fue demostrado en un estudio de 3 meses de duración en el cual se evaluó la prevención de recaídas. En este estudio, los pacientes tratados con paroxetina mostraron una tasa de recaídas menor, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El trastorno de angustia es una condición crónica, y es razonable considerar la continuación del tratamiento en un paciente que responde al mismo. Se deberán realizar los ajustes de dosis necesarios para mantener al paciente bajo tratamiento con la menor dosis posible, y los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de continuar el tratamiento.
Fobia social: la dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 20 mg/día. En estudios clínicos paroxetina ha resultado segura en pacientes con fobia social tratados con dosis de hasta 60 mg/día; no obstante, no se ha evidenciado un beneficio adicional con dosis superiores a 20 mg/día.

Tratamiento de mantenimiento: no se ha establecido la duración del tratamiento de la fobia social con paroxetina. Aunque la eficacia de paroxetina más allá de las 12 semanas de tratamiento no ha sido demostrada en estudios clínicos controlados, es reconocido que la fobia social es una condición crónica y es razonable considerar la continuación del tratamiento en un paciente que responde al tratamiento. Se deberán realizar los ajustes de dosis necesarios para mantener al paciente bajo tratamiento con la menor dosis posible. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Trastorno de ansiedad generalizada: la dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. Si bien no se ha evidenciado un beneficio adicional con dosis mayores, la dosis diaria puede incrementarse de a 10 mg, a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 50 mg/día.

Tratamiento de mantenimiento: la evaluación sistemática de la continuación de paroxetina por períodos de hasta 24 semanas en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada y con buena respuesta a paroxetina durante la fase de tratamiento agudo de 8 semanas ha demostrado el beneficio de la terapia de mantenimiento. Sin embargo, los pacientes deben ser periódicamente reevaluados.

Trastorno por estrés postraumático: la dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. La dosis puede elevarse con incrementos de 10 mg/día y a intervalos de al menos 1 semana. No existe suficiente evidencia que sugiera un beneficio mayor con dosis de 40 mg/día que con dosis de 20 mg/día.

Tratamiento de mantenimiento: la eficacia de los comprimidos de paroxetina de liberación inmediata en el tratamiento a largo plazo del trastorno por estrés postraumático (como por más de 12 semanas), no ha sido evaluada en estudios controlados con placebo. En consecuencia, el médico que elija prescribir paroxetina en comprimidos de liberación inmediata por períodos prolongados deberá reevaluar la utilidad a largo plazo de la droga para cada paciente en particular.

Paroxetina de liberación controlada

Trastorno depresivo mayor: la dosis inicial recomendada es de 25 mg/día. Los estudios clínicos demostraron la efectividad de paroxetina de liberación controlada en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en el rango de 25 a 62,5 mg/día. Así como con otras drogas efectivas en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, el efecto total puede retrasarse. Algunos pacientes que no responden a la dosis de 25 mg, pueden beneficiarse con incrementos de la dosis, a razón de 12,5 mg/día, hasta un máximo de 62,5 mg/día. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos no menores a una semana.

Tratamiento de mantenimiento: no se ha establecido la duración del tratamiento con paroxetina. Es reconocido que el tratamiento de los episodios agudos del trastorno depresivo mayor requiere varios meses de terapia farmacológica sostenida. Se desconoce si la dosis necesaria para inducir la remisión es idéntica a la dosis necesaria para el mantenimiento y/o eutimia sostenida.

Se ha demostrado que la eficacia de paroxetina de liberación inmediata se mantiene por períodos de hasta 1 año con dosis promedio de alrededor de 30 mg, la cual, en base a consideraciones de biodisponibilidad relativa, se corresponde con la dosis de 37,5 mg en la formulación de liberación controlada.

Trastorno de angustia con o sin agorafobia: los pacientes deben comenzar con 12,5 mg/día. Cambios en la dosis deben ocurrir en incrementos de 12,5 mg/día y a intervalos de al menos una semana. Los pacientes fueron tratados en el rango de 12,5 a 75 mg/día en los estudios clínicos, demostrando la efectividad de paroxetina de liberación controlada. La dosis máxima no debe exceder de 75 mg/día.

Tratamiento de mantenimiento: el mantenimiento a largo plazo de la eficacia de paroxetina en el tratamiento del trastorno de angustia fue demostrado en un estudio de 3 meses de duración con la formulación de liberación inmediata. En este estudio, los pacientes tratados con paroxetina mostraron una tasa de recaídas menor, en comparación con aquellos que recibieron placebo. El trastorno de angustia es una condición crónica, y es razonable considerar la continuación del tratamiento en un paciente que responde al mismo. Se deberán realizar los ajustes de dosis necesarios para mantener al paciente bajo tratamiento con la menor dosis posible. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Trastorno disfórico premenstrual: paroxetina de liberación controlada puede ser administrado diariamente a lo largo de todo el ciclo menstrual o limitada a la fase lútea del ciclo menstrual, según criterio médico. La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día. En estudios clínicos, las dosis de 12,5 mg/día y de 25 mg/día fueron efectivas. Los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de al menos 1 semana.

Tratamiento de mantenimiento: la eficacia de los comprimidos de paroxetina de liberación controlada por un período superior a 3 ciclos menstruales no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios controlados.

Es razonable considerar la continuación del tratamiento en una paciente que responde al mismo. Las pacientes deben ser periódicamente reevaluadas para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Fobia social: la dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día. En función de la respuesta clínica, la dosis diaria puede aumentarse en 12,5 mg, a intervalos de una semana, hasta un máximo de 37,5 mg/día.

Tratamiento de mantenimiento: no se ha establecido la duración del tratamiento de la fobia social con paroxetina. Aunque la eficacia de paroxetina más allá de las 12 semanas de tratamiento no ha sido demostrada en estudios clínicos controlados, es reconocido que la fobia social es una condición crónica y es razonable considerar la continuación del tratamiento en un paciente que responde al mismo. Se deberán realizar los ajustes de dosis necesarios para mantener al paciente bajo tratamiento con la menor dosis posible, y los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada o debilitados y pacientes con insuficiencia hepática o renal severa:

Paroxetina de liberación inmediata: la dosis inicial recomendada es de 10 mg/día. La dosis puede ser incrementada sin exceder los 40 mg/día. Evaluar periódicamente.

Paroxetina de liberación controlada: la dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día. La dosis puede ser incrementada sin exceder los 50 mg/día.

Modo de administración:

Paroxetina de liberación inmediata: administrar los comprimidos en una toma diaria única, con o fuera de las comidas, usualmente por la mañana. Ingerir sin masticar.

Paroxetina de liberación controlada: administrar los comprimidos en una toma diaria única, con o fuera de las comidas, usualmente por la mañana. No triturar, ni masticar el comprimido; ingerirlo entero.

Cambio de o a un antidepresivo inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO): al menos 14 días deberán transcurrir entre la discontinuación de un IMAO y el comienzo del tratamiento con paroxetina. Del mismo modo, al menos 14 días deberán transcurrir desde la discontinuación del tratamiento con paroxetina antes del comienzo del tratamiento con un IMAO.

Duración del tratamiento: luego de aproximadamente 2 o 3 semanas de tratamiento, se evaluará la efectividad del mismo y la necesidad de adecuación posológica. En pacientes con TOC, angustia, fobia social, ansiedad generalizada, estrés postraumático, por tratarse de condiciones crónicas, es razonable considerar la continuación del tratamiento. La dosis de mantenimiento será la mínima dosis efectiva. Periódicamente se deberá reevaluar al paciente a fin de determinar la necesidad de tratamiento continuo.

El tratamiento antidepresivo debe prolongarse durante varios meses (habitualmente 6 meses) a fin de evitar una recaída.

Discontinuación del tratamiento: se recomienda discontinuar el tratamiento gradualmente, mediante reducción de dosis progresiva o dosis a días alternos (véase PRECAUCIONES - Discontinuación del tratamiento).

Ante la aparición de síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o la discontinuación del tratamiento, puede considerarse reiniciar el tratamiento con la dosis previamente prescripta y luego aplicar un esquema más gradual de disminución de la dosis.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a paroxetina o a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con IMAO, linezolida, azul de metileno inyectable; o dentro de las 2 semanas de terminado el tratamiento con IMAO. Tratamiento concomitante con tioridazina o con pimozida (véase ADVERTENCIAS). No debe utilizarse en menores de 18 años con trastorno depresivo mayor (véase ADVERTENCIAS).

ADVERTENCIAS:

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por estudios clínicos controlados en 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 agitación;

b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos estudios clínicos controlados;

c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos ISRS 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 éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o 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 de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de cambios inusuales en el comportamiento y 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.

Debe considerarse la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de suspender la medicación, en los pacientes cuya depresión empeora persistentemente, o que experimenta tendencias suicidas o síntomas que pueden ser precursores de un empeoramiento de la depresión o de la ideación suicida, especialmente si estos síntomas son severos, aparecen repentinamente, o no eran parte de los síntomas de presentación del paciente.

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.

Estudios 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.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio: los pacientes con trastorno depresivo mayor pueden sufrir un empeoramiento de su depresión, aparición de ideas o comportamiento suicida, o cambios inusuales en el comportamiento, estén o no bajo tratamiento farmacológico antidepresivo, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de otros desórdenes psiquiátricos, y estos últimos son los factores predictivos más importantes del suicidio.

Desde hace tiempo existe la preocupación de que los antidepresivos pueden intervenir en el empeoramiento de la depresión, y en la aparición de tendencias suicidas en etapas iniciales del tra-

tamiento en ciertos pacientes.
En estudios controlados a corto plazo, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 18 y 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos tratados con antidepresivos, se ha observado un incremento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas comparado con los pacientes tratados con placebo. Esto no se ha observado en adultos mayores de 24 años de edad; en adultos mayores de 65 años se ha producido una disminución del riesgo suicida causado por los antidepresivos. Existieron diferencias en el riesgo absoluto de ocurrencia de suicidio entre las distintas indicaciones, con mayor incidencia en el trastorno depresivo mayor. No ocurrieron suicidios en los estudios pediátricos pero sí en los de adultos; el número de casos no fue significativo para arribar a una conclusión acerca de la relación causal con la droga.
Se desconoce si el riesgo de suicidio se extiende al uso a largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, existe evidencia que surge de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión de que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.
Los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación, deben ser estrechamente monitoreados en busca de signos de empeoramiento clínico, ideación suicida o cambio inusual en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de iniciado el tratamiento o en los períodos de aumento o disminución de la dosis.
Exploración del paciente en busca de trastorno bipolar: un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. En términos generales se considera (aunque no se ha establecido mediante estudios controlados) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la posibilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de un trastorno bipolar; tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, bipolaridad y depresión.
Paroxetina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.
Síndrome serotoninérgico: se ha reportado síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN), incluyendo paroxetina, pero particularmente con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (como triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptofano, buspirona, hierba de San Juan) y con fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (como IMAO: linezolida, o azul de metileno intravenoso).
Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir: cambios en el estado mental (agitación, alucinaciones, delirio, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, presión arterial lábil, mareo, diaforesis, rubor, hipertermia), síntomas neuromusculares (temblor, rigidez, mioclonias, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la aparición de síndrome serotoninérgico.
El uso concomitante de paroxetina con IMAO está contraindicado. No debe iniciarse el tratamiento con paroxetina en un paciente que está siendo tratado con IMAO (linezolida) o azul de metileno intravenoso. Si es necesario iniciar el tratamiento con un IMAO o azul de metileno intravenoso en un paciente que está siendo tratado con paroxetina, ésta debe discontinuarse antes de iniciar el tratamiento (véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION y CONTRAINDICACIONES).
Si el uso concomitante de paroxetina con otros fármacos serotoninérgicos se justifica clínicamente, los pacientes deben ser advertidos de un posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico, particularmente durante el inicio del tratamiento y con el aumento de la dosis.
El tratamiento concomitante con paroxetina y cualquier fármaco serotoninérgico debe suspenderse inmediatamente si ocurren los síntomas mencionados, y debe instaurarse un tratamiento sintomático de soporte.
Glaucoma de ángulo cerrado: la midriasis que se produce luego del uso de fármacos antidepresivos, incluyendo paroxetina, puede desencadenar un ataque de glaucoma de ángulo cerrado en pacientes con ángulo estrecho anatómico sin iridectomía.
Potencial interacción con tioridazina: la administración de tioridazina como monodroga puede prolongar el intervalo QTc, lo cual se asocia a serias arritmias ventriculares, como las del tipo torsión de puntas y muerte súbita. Este efecto parece ser dosis dependiente. Un estudio *in vivo* sugiere que las drogas que inhiben el CYP2D6, como paroxetina, elevan los niveles plasmáticos de tioridazina. Por lo tanto, se recomienda no emplear conjuntamente paroxetina y tioridazina (véase CONTRAINDICACIONES).
Empleo en el embarazo:
Efectos teratogénicos: en estudios epidemiológicos se ha observado un incremento del riesgo de malformaciones cardiovasculares asociadas al uso de paroxetina durante el primer trimestre de embarazo.
Si una paciente se embaraza mientras se encuentra bajo tratamiento con paroxetina, se debe discontinuar el tratamiento o cambiar a otro antidepresivo, a menos que los beneficios de la utilización de paroxetina justifiquen la continuación del tratamiento para la madre.
Para las mujeres que quieran quedar embarazadas o están transitando el primer trimestre de embarazo, paroxetina debe ser utilizada, sólo luego de considerar otras opciones de tratamientos disponibles.
Efectos no teratogénicos: los neonatos expuestos a paroxetina y a otros ISRS o ISRSN al final del tercer trimestre, han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, asistencia respiratoria y alimentación por sonda. Estas complicaciones pueden surgir inmediatamente después del parto. Se han reportado los siguientes eventos: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, llanto constante. Estos podrían indicar efectos tóxicos directos de los fármacos, síndrome serotoninérgico o de supresión (véase ADVERTENCIAS).
Los infantes expuestos a ISRS en el embarazo pueden tener un mayor riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, lo que se asocia a morbilidad y mortalidad neonatal.
En un estudio prospectivo se observó que las mujeres con antecedentes de depresión mayor que se encontraban en remisión y estaban en tratamiento con un medicamento antidepresivo al menos 12 semanas antes de su último período menstrual, mostraron durante el embarazo un aumento significativo en la recaída de la enfermedad en comparación con aquellas mujeres que continuaron con la medicación antidepresiva durante todo el embarazo.
En el tratamiento de una mujer embarazada con paroxetina, el médico debe considerar cuidadosamente tanto los riesgos potenciales de tomar un ISRS, como los beneficios establecidos del tratamiento de la depresión con un antidepresivo.

PRECAUCIONES:
Activación de manía/hipomanía: durante estudios de precomercialización se ha reportado manía o hipomanía en aproximadamente 1% de los pacientes unipolares tratados con la formulación de liberación inmediata de paroxetina, en comparación con el 1,1% de los pacientes que recibieron un control activo y el 0,3% de los pacientes que recibieron placebo. En el subconjunto de pacientes clasificados como bipolares, la incidencia de episodios de manía fue del 2,2% para el grupo paroxetina y del 11,6% para los grupos control activo. Entre los 1627 pacientes con trastorno depresivo mayor, trastorno de angustia, fobia social o trastorno disfórico premenstrual tratados con la formulación de liberación controlada de paroxetina en estudios clínicos controlados, no hubo reportes de manía o hipomanía. No obstante, al igual que con todas las drogas efectivas en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, administrar con precaución en pacientes con antecedentes de manía.
Convulsiones: en estudios de precomercialización, la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con la formulación de liberación inmediata de paroxetina fue inferior al 0,1%, una incidencia similar a la observada con otras drogas efectivas en el tratamiento depresivo mayor. Entre los 1627 pacientes con trastorno depresivo mayor, trastorno de angustia, fobia social o trastorno disfórico premenstrual tratados con la formulación de liberación controlada de paroxetina en estudios clínicos controlados, hubo un paciente (0,1%) que experimentó convulsiones.
Paroxetina debe ser usada con precaución en pacientes con historia de convulsiones. Interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de sobrevenir una crisis convulsiva.
Interacción con tamoxifeno: algunos estudios demostraron que la eficacia de tamoxifeno se ve afectada cuando se lo administra con paroxetina, debido a la inhibición irreversible de CYP2D6 por parte de la misma. Por lo tanto, cuando se utiliza tamoxifeno para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, se debe analizar el beneficio de paroxetina para el tratamiento de los síntomas vasomotores contra el riesgo de una posible disminución en la eficacia de tamoxifeno.
Acatisia: el uso de paroxetina u otro ISRS ha sido asociado al desarrollo de acatisia, caracterizada por una sensación de inquietud y agitación psicomotora acompañada por la imposibilidad de permanecer sentado o quedarse quieto, generalmente asociado con malestar subjetivo. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con paroxetina en los pacientes que presenten acatisia.
Hiponatremia: en estudios clínicos con paroxetina no se reportaron casos de hiponatremia, aunque se ha observado como consecuencia del tratamiento con ISRS e ISRSN. En varios casos, la hiponatremia parece ser el resultado del síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. Los pacientes de edad avanzada, los que se encuentran en tratamiento con diuréticos o depleccionados de volumen por otra causa, y que están siendo tratados con ISRS pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen: cefalea, dificultad para concentrarse, alteración de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, que puede conducir a caídas; en casos más severos y/o agudos: alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte. En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la discontinuación del tratamiento con paroxetina y una apropiada intervención médica.
Sangrado anormal: el uso de fármacos que interfieren en la inhibición de la recaptación de serotonina, incluyendo paroxetina, puede aumentar el riesgo de episodios de sangrado (equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hemorragias potencialmente mortales). Los informes de casos y estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de drogas que interfieren en la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal.
Se deberá advertir a los pacientes acerca del riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de paroxetina con AINEs, aspirina y otras drogas que afectan la coagulación o el sangrado (como warfarina).
Fractura ósea: estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el riesgo de fracturas óseas y el tratamiento con ISRS. Se debe considerar la posibilidad de una fractura por fragilidad, en pacientes con dolor óseo inexplicable, puntos dolorosos o edema.
Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica con la formulación de liberación inmediata de paroxetina en pacientes con ciertas enfermedades concomitantes sistémicas es limitada. Se recomienda administrar con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar el metabolismo o la respuesta hemodinámica.
Como con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, en estudios de precomercialización con paroxetina infrecuentemente se ha reportado midriasis. Se han informado pocos casos de glaucoma de ángulo cerrado asociados al tratamiento con paroxetina en comprimidos de liberación inmediata. Se recomienda tener pre-

caución cuando se prescribe paroxetina en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.
Paroxetina no ha sido evaluada ni usada en forma apreciable en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. En estudios clínicos de precomercialización, el uso de paroxetina no se ha asociado con alteraciones significativas del ECG, ni con variaciones clínicamente importantes en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial.
En pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad hepática severa, se ha observado un incremento de la concentración plasmática de paroxetina. En dichos pacientes se debe administrar una dosis inicial menor.
Abuso y dependencia: paroxetina no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos en cuanto a su potencial de abuso, dependencia física y tolerancia. Los estudios clínicos no evidencian tendencia alguna a comportamientos abusivos; no obstante, la experiencia es demasiado limitada para hacer predicciones. En consecuencia, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso, mal uso o tolerancia de paroxetina.
Discontinuación del tratamiento: en estudios clínicos (con paroxetina de liberación inmediata) se empleó un régimen de discontinuación escalonado; el mismo consistió en disminuciones en la dosis diaria de 10 mg/día a intervalos semanales. Una vez alcanzada la dosis diaria de 20 mg/día, los pacientes continuaron el tratamiento con esta dosis durante 1 semana antes de discontinuar el tratamiento. Con este régimen de discontinuación gradual de la dosis, en los pacientes tratados con paroxetina se reportaron, con una incidencia ≥ 2%, y al menos dos veces superior a placebo, las siguientes reacciones adversas: sueños anormales (2,3%), parestesia (2,0%) y mareo (7,1%).
En la mayoría de los pacientes estas reacciones fueron de leves a moderadas, autolimitadas y no requirieron intervención médica.
En estudios clínicos controlados con placebo utilizando dosis de hasta 37,5 mg/día de paroxetina con la formulación de liberación controlada, se han reportado reacciones adversas durante la discontinuación del tratamiento. En los pacientes tratados con 37,5 mg/día, la posología se redujo a 25 mg/día durante una semana antes de la discontinuación del tratamiento. En los pacientes tratados con 25 mg/día o 12,5 mg/día discontinuaron el tratamiento sin ningún decremento en la dosis. Con este régimen de disminución de dosis, se reportaron las siguientes reacciones adversas con una incidencia ≥ 2% y dos veces superior a placebo: mareo (11,9%), náuseas (5,4%), nerviosismo (2,4%), y otros síntomas descriptos como asociados con la reducción o discontinuación del tratamiento (como labilidad emocional, cefalea, agitación, parestesia, fatiga, disturbios del sueño). Estas reacciones fueron reportadas como serias en el 0,3% de los pacientes que discontinuaron el tratamiento con la formulación de liberación controlada.
Los reportes espontáneos de reacciones adversas de postcomercialización de las formulaciones de liberación inmediata y controlada, que condujeron a la discontinuación del tratamiento (particularmente cuando la discontinuación fue abrupta) comprenden: mareo, disturbios sensoriales (como parestesia), agitación, ansiedad, humor disfórico, irritabilidad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio e hipomanía.
Estas reacciones generalmente son autolimitadas. Se reportaron similares reacciones adversas con otros ISRS.
Los pacientes deben ser monitoreados en busca de estos síntomas durante la discontinuación del tratamiento, independientemente de la indicación para la cual se prescribió el producto. Se recomienda, de ser posible, una reducción gradual de la dosis (véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).
Embarazo: no deberá utilizarse esta droga durante el embarazo (véase ADVERTENCIAS - Empleo en el embarazo).
Lactancia: dado que se verifica un pasaje de paroxetina a la leche materna, se desaconseja su empleo en madres que amamantan. Si el médico considera necesario el uso de la droga, se suspenderá la lactancia.
Empleo en población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia del empleo de paroxetina en niños. No debe ser usada en niños y adolescentes menores de 18 años.
Empleo en pacientes de edad avanzada: se han reportado casos de hiponatremia en pacientes de edad avanzada asociados con el uso de ISRS e ISRSN, incluyendo paroxetina, quienes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar esta reacción adversa.
Efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias: en estudios clínicos se ha demostrado que el tratamiento con paroxetina no se asocia con el deterioro de las funciones cognitivas o psicomotoras. No obstante, deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan automóviles, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración de paroxetina puede influir sobre la capacidad de reacción, debiendo por ello evitarse estas actividades durante el tratamiento. En estos pacientes el producto no debe asociarse a benzodiazepinas u otros tranquilizantes.
Interacciones medicamentosas
IMAO: véase CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS - Síndrome serotoninérgico.
Pimozida: en un estudio controlado con voluntarios sanos, tras la administración de una dosis única de pimozida (2 mg) una vez alcanzado el estado estacionario de paroxetina (60 mg/día), se observó un incremento del 151% y del 62%, en el ABC y la C_{max} de pimozida, respectivamente, comparada con la administración de pimozida sola. El uso concomitante de paroxertina y pimozida está contraindicado, debido al estrecho margen terapéutico y a la propiedad de pimozida de prolongar el intervalo QT (véase CONTRAINDICACIONES).
Drogas serotoninérgicas: véase ADVERTENCIAS - Síndrome serotoninérgico.
Tioridazina: véase CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS.
Triptanos: se ha reportado síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de un antidepresivo serotoninérgico y triptanos. Si el tratamiento conjunto se justifica clínicamente, se recomienda el monitoreo cuidadoso del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y con el incremento de la dosis (véase ADVERTENCIAS - Síndrome serotoninérgico).
Triptofano: como con otros ISRS, el uso simultáneo de paroxetina con triptofano puede asociarse a síntomas por interacción. Se han reportado: cefalea, náuseas, sudoración y mareo. En consecuencia, no se recomienda su administración conjunta (véase ADVERTENCIAS - Síndrome serotoninérgico).
Drogas metabolizadas por CYP2D6: muchas drogas incluyendo la mayoría de los antidepresivos (paroxetina, otros ISRS y tricíclicos) son metabolizados por la isoenzima hepática CYP2D6. Como otros agentes que son metabolizados por CYP2D6, paroxetina puede inhibir significativamente la actividad de esta isoenzima. En la mayoría de los pacientes (> 90%) tratados con paroxetina, la saturación ocurre tempranamente. En un estudio clínico, tras la administración de una dosis única de desipramina (100 mg) una vez alcanzado el estado estacionario de paroxetina (20 mg/día), se observó un incremento en los valores de C_{max}, ABC y $t_{½}$ de desipramina de 2, 5 y 3 veces, respectivamente. El uso concomitante de paroxetina con otras drogas metabolizadas por CYP2D6, no ha sido formalmente estudiado, pero puede requerir dosis más bajas que las usuales de paroxetina, o de la otra droga.
En consecuencia, se recomienda precaución en la coadministración de paroxetina con otras drogas que son metabolizadas por esta isoenzima, incluidos ciertos antidepresivos tricíclicos (como nortriptilina, amitriptilina, imipramina, desipramina), fluoxetina, risperidona, neurolépticos fenotiazínicos (como perfenazina, tioridazina), antiarrítmicos del tipo 1c (como propafenona, flecainida, encainida) u otros inhibidores de esta enzima (como quinidina).
En el estado estacionario, cuando la isoenzima CYP2D6 está saturada, el clearance de paroxetina se realiza por otras isoenzimas P450 alternativas que no muestran evidencia de saturación.
Drogas metabolizadas por CYP3A4: son sustratos de esta enzima (terfenadina, astemizol, cisapride, triazolam, ciclosporina). En base a estudios *in vitro* e *in vivo* se puede predecir que la actividad inhibitoria de paroxetina sobre la isoenzima CYP3A4 carece de significado clínico.
Drogas que afectan el metabolismo hepático: las drogas inductoras o inhibidoras de enzimas metabolizadoras hepáticas pueden afectar la farmacocinética y el metabolismo de paroxetina.
- Cimetidina: cimetidina inhibe numerosas enzimas del citocromo P450 (oxidativas). En un estudio clínico de cuatro semanas de duración administrando paroxetina (30 mg/día) y cimetidina (300 mg tres veces al día), se observó en la última semana un incremento del 50% en la concentración de paroxetina en el estado estacionario. En consecuencia, cuando las drogas son administradas concomitantemente el ajuste de dosis de paroxetina, que sigue a la dosis inicial de 20 mg, deberá tomar como guía el efecto clínico. El efecto de paroxetina sobre la farmacocinética de cimetidina no ha sido estudiado.
- Fenobarbital: fenobarbital induce numerosas enzimas (oxidativas) del citocromo P450. Tras la administración de una dosis única oral de paroxetina una vez alcanzado el estado estacionario de fenobarbital (100 mg/día durante 14 días), se observó una reducción del ABC y $t_{½}$ de paroxetina (25% y 38% promedio, respectivamente) comparada con la administración de paroxetina sola. El efecto de paroxetina sobre la farmacocinética de fenobarbital no ha sido estudiado. Dado que paroxetina exhibe una farmacocinética no lineal, el resultado de este estudio puede no representar el caso de la administración conjunta de paroxetina y fenobarbital en forma crónica. El tratamiento combinado no requiere un ajuste de la dosis inicial de paroxetina; cualquier ajuste subsiguiente utilizará como guía el efecto clínico.
- Fenitoína: cuando una dosis única oral de 30 mg de paroxetina fue administrada una vez alcanzado el estado estacionario de fenitoína (300 mg/día durante 14 días) se observó una reducción del ABC y $t_{½}$ de paroxetina (50% y 35% promedio, respectivamente) comparada con la administración de paroxetina sola. En otro estudio, cuando una dosis única oral de fenitoína fue administrada una vez alcanzado el estado estacionario de paroxetina (30 mg/día durante 14 días), se observó una leve reducción del ABC de la fenitoína (12% promedio) comparado con la administración de fenitoína sola. Dado que ambas drogas exhiben una farmacocinética no lineal, el resultado de estos estudios puede no representar el caso del tratamiento combinado en forma crónica. La coadministración de paroxetina y fenitoína no requiere un ajuste de la dosis inicial; cualquier ajuste subsiguiente deberá tomar como guía el efecto clínico.
Antidepresivos tricíclicos: se recomienda precaución durante la coadministración de tricíclicos con paroxetina, porque paroxetina puede inhibir el metabolismo de los mismos. Puede ser necesario el monitoreo de la concentración plasmática del tricíclico, así como una reducción de la dosis de éste.
Drogas con alta unión a proteínas: dada la alta unión a proteínas de paroxetina, la administración de paroxetina en forma concomitante con otras drogas que también se unan extensamente a proteínas puede causar un incremento de la concentración libre de paroxetina o de la otra droga, y potencialmente resultar en reacciones adversas.
Drogas que interfieren con la hemostasia (AINEs, aspirina, warfarina): la liberación de serotonina por parte de las plaquetas desempeña un rol importante en la hemostasia. Diversos estudios demuestran una asociación entre el uso de psicotrópicos que interfieren en la recaptación de serotonina y la ocurrencia de hemorragia digestiva alta, la cual puede estar potenciada durante el uso concomitante con AINEs o aspirina. Se han reportado alteraciones de los efectos anticoagulantes, incluyendo incremento del sangrado, cuando se administran conjuntamente un ISRS e ISRSN con warfarina. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los pacientes que reciben warfarina y que inician o discontinúan el tratamiento con paroxetina (véase ADVERTENCIAS - Sangrado anormal).
Alcohol: paroxetina no incrementa el deterioro de las funciones mentales y motoras causadas por el alcohol, no obstante, como con toda medicación psicotrópica, se recomienda no consumir alcohol durante el tratamiento con paroxetina.
Litio: un estudio clínico con dosis múltiples de paroxetina no ha revelado interacciones farmacocinéticas entre paroxetina y carbonato de litio. Sin embargo, debido al riesgo de síndrome serotoninér-

gico, la administración conjunta deberá realizarse con precaución (véase ADVERTENCIAS - Síndrome serotoninérgico).
Digoxina: la farmacocinética en el estado estacionario de paroxetina no se alteró cuando se administró digoxina concomitantemente. El ABC promedio de digoxina en el estado estacionario disminuyó un 15% en presencia de paroxetina. Dada la limitada experiencia clínica, la administración concomitante de paroxetina y digoxina debe realizarse con precaución.
Diazepam: en condiciones de estado estacionario, diazepam no parece afectar la farmacocinética de paroxetina. El efecto de paroxetina sobre diazepam no ha sido evaluado.
Procíclidina: paroxetina (30 mg/día) incrementó el ABC_{0-24}, C_{max} y C_{min} de procíclidina (5 mg oral/día) en un 35%, 37% y 67%, respectivamente, comparado con los niveles de procíclidina sola en el estado estacionario. Si se observan efectos anticolinérgicos, la dosis deberá ser reducida.
Betabloqueantes: en un estudio en el que se administraron dosis orales de propranolol (80 mg dos veces al día) durante 18 días, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de propranolol no se vieron afectadas por la administración de paroxetina (30 mg/día) durante los últimos diez días. Los efectos de propranolol sobre la farmacocinética de paroxetina no han sido evaluados.
Teofilina: se han reportado niveles elevados de teofilina asociados al tratamiento con paroxetina. Dado que esta interacción no ha sido formalmente estudiada, se recomienda el monitoreo de los niveles de teofilina cuando estas drogas son administradas concomitantemente.
Fosamprenavir/ritonavir: los niveles plasmáticos de paroxetina disminuyen significativamente cuando se la administra conjuntamente con fosamprenavir/ritonavir. El ajuste de la dosis se debe realizar según efecto clínico.
Warfarina: la coadministración de warfarina con paroxetina puede elevar los niveles plasmáticos de los anticoagulantes y el riesgo hemorrágico. Dada la limitada experiencia clínica, la administración concomitante de paroxetina y warfarina debe realizarse con precaución. Se sugiere controlar el tiempo de protrombina y el RIN, y eventualmente ajustar la posología.
Terapia electroconvulsiva (TEC): es escasa la experiencia clínica sobre el empleo conjunto de paroxetina y una TEC.

REACCIONES ADVERSAS:
Reacciones adversas comúnmente observadas:
Las reacciones adversas más comúnmente observadas con el uso de paroxetina de liberación inmediata, con una incidencia ≥ 5%, y al menos dos veces superior a placebo, fueron:
- En pacientes con trastorno depresivo mayor: astenia, sudoración, náuseas, disminución del apetito, somnolencia, mareo, insomnio, temblor, nerviosismo, trastornos de la eyaculación y otros trastornos genitales masculinos.
- En pacientes con TOC: náuseas, sequedad bucal, disminución del apetito, constipación, mareo, somnolencia, temblor, sudoración, impotencia y eyaculación anormal.
- En pacientes con trastorno de angustia con o sin agorafobia: astenia, sudoración, disminución del apetito, disminución de la libido, temblor, eyaculación anormal, trastornos genitales femeninos e impotencia.
- En pacientes con fobia social: sudoración, náuseas, sequedad bucal, constipación, disminución del apetito, somnolencia, temblor, disminución de la libido, bostezos, eyaculación anormal, trastornos genitales femeninos e impotencia.
- En pacientes con trastorno de ansiedad generalizada: astenia, infecciones, constipación, disminución del apetito, sequedad bucal, náuseas, disminución de la libido, somnolencia, temblor, sudoración y eyaculación anormal.
- En pacientes con trastorno por estrés postraumático: astenia, sudoración, náuseas, sequedad bucal, diarrea, disminución del apetito, somnolencia, disminución de la libido, eyaculación anormal, trastornos genitales femeninos e impotencia.
Las reacciones adversas más comúnmente observadas con el uso de paroxetina de liberación controlada, con una incidencia ≥ 5%, y al menos dos veces superior a placebo, fueron:
- En pacientes con trastorno depresivo mayor: eyaculación anormal, visión anormal, constipación, disminución de la libido, diarrea, mareo, trastornos genitales femeninos, náuseas, somnolencia, sudoración, trauma, temblor, bostezos.
- En pacientes con trastorno de angustia con o sin agorafobia: eyaculación anormal, somnolencia, impotencia, disminución de la libido, temblor, sudoración, trastornos genitales femeninos (generalmente anorgasmia o dificultad para alcanzar el orgasmo).
- En pacientes con fobia social: náuseas, astenia, eyaculación anormal, sudoración, somnolencia, impotencia, insomnio, disminución de la libido.
- En pacientes con trastorno disfórico premenstrual (tanto de dosificación continua como de dosificación en la fase lútea): náuseas, astenia, disminución de la libido, somnolencia, insomnio, trastornos genitales femeninos, sudoración, mareo, diarrea, constipación.
Reacciones adversas asociadas a la discontinuación del tratamiento: las reacciones adversas más comunes (≥ 1%) asociadas a la discontinuación, y consideradas relacionadas con la droga, fueron:
Paroxetina de liberación inmediata (20,0% en trastorno depresivo mayor; 16,1% en fobia social; 11,8% en TOC; 9,4% en trastorno de angustia con o sin agorafobia; 10,7% en trastorno de ansiedad generalizada; 11,7% en trastorno de estrés postraumático): somnolencia, insomnio, agitación, temblor, ansiedad, mareo, constipación, náuseas, diarrea, sequedad bucal, vómitos, flatulencia, astenia, eyaculación anormal, sudoración, impotencia, disminución de la libido.
Paroxetina de liberación controlada (10,0% en trastorno depresivo mayor; 3,0% en fobia social; 11,0% en trastorno de angustia con o sin agorafobia; 13,0% en trastorno disfórico premenstrual): náuseas, astenia, mareo, somnolencia, insomnio, cefalea, disminución de la concentración, sequedad bucal, disminución del apetito, sudoración, temblor, bostezos, diarrea, depresión, test de funcionalidad hepática anormal.
Reacciones adversas dosis dependientes:
Paroxetina de liberación inmediata: estudios clínicos comparativos con paroxetina 10, 20, 30 y 40 mg/día o placebo en el tratamiento de la depresión revelan una clara dependencia con la dosis de algunas de las reacciones adversas más comúnmente asociadas con el uso de paroxetina. Estas incluyen:
Dermatológicas: sudoración.
Gastrointestinales: constipación, disminución del apetito, diarrea, sequedad bucal, náuseas.
SNC: ansiedad, mareo, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblor.
Sensoriales: visión borrosa.
Urogenitales: eyaculación anormal, impotencia, alteraciones del aparato genital masculino.
Otras: astenia.
Paroxetina de liberación controlada: se detallan las reacciones adversas observadas con una incidencia ≥ 1% con 25 mg de paroxetina en comprimidos de liberación controlada, y fueron al menos dos veces superiores a las observadas con 12,5 mg de paroxetina de liberación controlada o placebo: sudoración, temblor, disminución de la concentración, bostezos, parestesia, hiperquinesia, vaginitis.
Adaptación a ciertas reacciones adversas: después de 4 a 6 semanas de terapia continua se ha observado adaptación a algunas reacciones adversas (como náuseas y mareo), aunque menos a otras (como sequedad bucal, somnolencia y astenia).
Cambios en el peso y signos vitales: puede producirse una pérdida de peso significativa asociada al tratamiento con paroxetina, no obstante, la pérdida de peso promedio observada en estudios clínicos fue mínima (aproximadamente 500 g).
En estudios clínicos controlados no se han observado cambios significativos en los signos vitales (presión diastólica y sistólica, temperatura, pulso) en pacientes tratados con paroxetina.
Cambios en el electrocardiograma (ECG): en estudios clínicos controlados no se han observado cambios significativos en el ECG, en pacientes tratados con paroxetina (formulación de liberación inmediata) en comparación con placebo.
Test de funcionalidad hepática: en estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes tratados con paroxetina en comprimidos de liberación inmediata no se observó una frecuencia de valores anormales de la función hepática (fosfatasa alcalina, AST, ALT y bilirrubina) superior a la observada con placebo.
En un estudio controlado con placebo en pacientes de edad avanzada con trastorno de depresión mayor, 3 de 104 pacientes tratados con paroxetina en comprimidos de liberación controlada, y ninguno de los 109 pacientes que recibieron placebo experimentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas clínicamente significativas.
Dos de los pacientes tratados con paroxetina en comprimidos de liberación controlada abandonaron el estudio debido a valores anormales en los parámetros de la función hepática; el tercer paciente experimentó una normalización de los niveles de las transaminasas con la continuación del tratamiento. En un pool de 3 estudios de pacientes con trastornos de pánico, 4 de 444 pacientes tratados con paroxetina en comprimidos de liberación controlada y ninguno de los 445 pacientes que recibieron placebo experimentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas clínicamente significativas.
Los valores elevados de los cuatro pacientes disminuyeron sustancialmente luego de la discontinuación del tratamiento. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos.
Disfunción sexual femenina y masculina con ISRS: si bien frecuentemente ocurren cambios en el deseo sexual, el rendimiento sexual y la satisfacción sexual, como manifestaciones del trastorno psiquiátrico, pueden también ser una consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, algunas evidencias sugieren que los ISRS pueden causar experiencias sexuales adversas.
Sin embargo, es difícil obtener estimaciones fidedignas de la incidencia y severidad de experiencias adversas que involucran deseo, rendimiento y satisfacción sexual, en parte debido a que pacientes y médicos son renuentes a conversar sobre ellas. En consecuencia, tales estimaciones son probablemente menores a las reales.
A continuación se detallan las reacciones adversas sexuales observadas en estudios clínicos controlados con placebo en más de 3200 pacientes con trastorno depresivo mayor, TOC, trastorno de angustia, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático: en hombres, disminución de la libido, trastornos eyaculatorios, impotencia; en mujeres, disminución de la libido, trastornos orgásmicos.
No hay estudios adecuados y bien controlados que examinen la disfunción sexual durante el tratamiento con paroxetina.
El tratamiento con paroxetina ha sido asociado con severos casos de priapismo. En los casos en los cuales se conoce el desenlace, los pacientes se recuperaron sin secuelas.
Los médicos deberán realizar interrogatorios de rutina acerca de posibles reacciones adversas.
Alucinaciones: en un pool de estudios clínicos con la formulación de liberación inmediata de paroxetina, se observaron alucinaciones en 22 de 9089 pacientes tratados con paroxetina y en 4 de 3187 pacientes que recibieron placebo.
Reacciones adversas de postcomercialización: desde la introducción de la formulación de liberación inmediata de paroxetina en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): pancreatitis aguda, valores elevados de marcadores de la función hepática (asociados con severa disfunción hepática), síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, priapismo, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, síntomas sugestivos de prolactinemia y galactorrea, síntomas extrapiramidales que han incluido acatisia, bradiquinesia, rigidez en rueda dentada, distonía, hipertonía, crisis oculógira asociada al uso concomitante de pimozida, temblor y trismo; estado epiléptico, insuficiencia renal aguda, hipertensión pulmonar, alveolitis alérgica, anafilaxia, eclampsia, laringismo, neuritis óptica, porfiria, síndrome de piernas inquietas, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsión de puntas), trombocitopenia, anemia hemolítica y eventos relacionados a trastornos en la hematopoyesis (anemia aplásica, pancitopenia, aplasia de médula ósea, agranulocitosis) y síndromes vasculíticos (como púrpura Schönlein-Henoch), nacimientos prematuros en mujeres embarazadas.
Ha habido un reporte de elevación de los niveles de fenitoína luego

de 4 semanas de tratamiento concomitante con paroxetina y fenitoína. Se reportó un caso de hipertensión severa cuando paroxetina fue administrada durante el tratamiento crónico con metoprolol.

SOBREDOSIFICACION:
Globalmente en todo el mundo se han producido 342 reportes espontáneos de sobredosis deliberada o accidental con paroxetina sola o asociada a otras drogas (dato a 1999). De estos, 48 casos fueron fatales y de los casos fatales 17 involucraron paroxetina sola. De 145 casos no fatales con resultado conocido, la mayoría se recuperaron sin secuelas. La mayor dosis ingerida fue de 2000 mg (33 veces la dosis máxima recomendada) en un paciente que se recuperó.
Las reacciones adversas más comunes asociadas a la sobredosis de paroxetina incluyen: somnolencia, coma, náuseas, temblor, taquicardia, confusión, vómitos, mareo. Otros signos y síntomas informados (con paroxetina sola o asociada a otras drogas) comprenden: midriasis, convulsiones, arritmias ventriculares (incluyendo torsión de puntas), hipertensión, reacciones agresivas, síncope, hipotensión, estupor, bradicardia, distonía, rabdomiolisis, síntomas de disfunción hepática (incluyendo insuficiencia hepática, necrosis hepática, ictericia, hepatitis, esteatosis hepática), síndrome serotoninérgico, reacciones maníacas, mioclonía, insuficiencia renal aguda, retención urinaria.
Tratamiento a instituir: no existe antídoto específico para paroxetina. Se deberá asegurar una adecuada aireación, oxigenación y ventilación. Se recomienda, medidas de soporte y sintomáticas generales. No se recomienda la inducción de la emésis. Ante alguna evidencia de anormalidad de la función cardíaca se deberá monitorear la misma y realizar un ECG. Debido al elevado volumen de distribución de paroxetina, la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión no ofrecen utilidad.
Especial cuidado requieren los pacientes bajo tratamiento con paroxetina que ingirieron cantidades excesivas de antidepresivos tricíclicos. En estos casos, la acumulación del antidepresivo tricíclico, y de su metabolito activo, puede incrementar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas; ello hace necesario extender el tiempo de observación clínica cuidadosa.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:
Hospital Posadas
(011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez
(011) 4962-2247 / 6666

SIN GLUTEN

PRESENTACION:
Meplar 10 Baliarda:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos oblongos, color blanco, ranurados, codificados en una cara con “M 10”.

Meplar 20 Baliarda:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos oblongos, color blanco, ranurados, codificados en una cara con “M 20”.

Meplar 30 Baliarda:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos oblongos, color blanco, ranurados, codificados en una cara con “M 30”.

Meplar LC 12,5 Baliarda:
Envases conteniendo 30 comprimidos gastrorresistentes de liberación controlada.

Comprimidos oblongos, color celeste, codificados en una cara con “M 12.5”.

Meplar LC 25 Baliarda:
Envases conteniendo 30 comprimidos gastrorresistentes de liberación controlada.

Comprimidos oblongos, color naranja, codificados en una cara con “M 25”.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

CONDICIONES DE CONSERVACION:
Mantener a temperatura no superior a 30ºC.
Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 48.812
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento.
Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico.
Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Agosto de 2016

Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000236