

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PARODOX XR
COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO
DE LIBERACIÓN PROLONGADA
25 mg (PAROXETINA)

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Paroxetina (como clorhidrato)..... 25 mg

Excipientes c.s.: Lactosa monohidrato, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio vegetal, Behenato de glicerilo, Hipromelosa, Óxido de hierro rojo, Copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo, Lauril sulfato de sodio, Polisorbato 80, Talco, Trietilcitrate.

CLASIFICACION ATC

N06AB05

Grupo Terapéutico: Antidepresivos - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

FARMACOLOGICA

- Farmacodinamia

La paroxetina trata los síntomas de depresión, diversos trastornos de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo y los síntomas vasomotores de la menopausia mediante la inhibición de la recaptación de serotonina. Se informa que el inicio de acción de la paroxetina es de aproximadamente 6 semanas.

Debido a su actividad serotoninérgica, la paroxetina, al igual que otros medicamentos ISRS, puede potenciar el síndrome serotoninérgico. Este riesgo es especialmente alto cuando se administran inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de paroxetina. Al cesar los inhibidores de la MAO, se recomienda un intervalo de 2 semanas antes de la administración de paroxetina. No coadministrar estos agentes.

- Mecanismo de acción

La paroxetina aumenta la actividad serotoninérgica a través de la inhibición de la recaptación presináptica de serotonina por el receptor de serotonina (SERT). Esta inhibición eleva el nivel de serotonina en la hendidura sináptica, aliviando varios síntomas. Se ha demostrado que este medicamento es un inhibidor más fuerte de la recaptación de serotonina que otros miembros de la misma clase de medicamentos, incluidos Citalopram, Fluoxetina y Fluvoxamina. El mecanismo de acción de la paroxetina para aliviar los síntomas vasomotores de la menopausia es desconocido, según la información de prescripción de Brisdelle, pero puede ocurrir debido a sus efectos sobre la termorregulación.

La paroxetina muestra una afinidad clínicamente insignificante por los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2 y los receptores β -adrenérgicos, los receptores de dopamina D1 y D2, los receptores de histamina H1 y los receptores de serotonina 5-HT1A, 5-HT2A y 5-HT2C. Este medicamento muestra cierta afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos y los receptores 5-H2B. El inicio tardío de los efectos terapéuticos de paroxetina puede explicarse por las acciones iniciales de paroxetina en las neuronas 5-HT. En ratas, la paroxetina activa los receptores 5-HT1A cuando se administra por primera vez, inhibiendo la estimulación de las neuronas 5-HT y la posterior liberación de serotonina en la hendidura sináptica.

- Farmacocinética

1. **Absorción:** La paroxetina se absorbe fácilmente desde el tracto gastrointestinal. Debido al metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad oscila entre el 30 y el 60%. La Cmax se alcanza de 2 a 8 horas después de una dosis oral. La Tmax media es de 4,3 horas en pacientes sanos. La concentración de paroxetina en estado estacionario se logra dentro de los 7 a 14 días de la terapia oral. En un estudio farmacocinético, el AUC en pacientes sanos fue de 574 ng·h/ml y 1053 ng·h/ml en aquellos con insuficiencia renal moderada.
2. **Distribución:** La paroxetina tiene un gran volumen de distribución y se encuentra en todo el cuerpo, incluso en el sistema nervioso central. Solo el 1% del medicamento se encuentra en el plasma. La paroxetina se encuentra en la leche materna a concentraciones similares a

las concentraciones en plasma. Aproximadamente el 95% y el 93% de la paroxetina se une a las proteínas plasmáticas a 100 ng/ml y 400 ng/ml, respectivamente. En condiciones clínicas, las concentraciones de paroxetina normalmente serían inferiores a 400 ng/ml. La paroxetina no altera la unión a proteínas in vitro de fenitoína o warfarina

- 3. Metabolismo:** El metabolismo de la paroxetina ocurre en el hígado y está mediado en gran medida por el citocromo CYP2D6 con contribuciones de CYP3A4 y posiblemente otras enzimas del citocromo. Los polimorfismos genéticos de la enzima CYP2D6 pueden alterar la farmacocinética de este medicamento. Los metabolizadores lentos pueden demostrar un aumento de los efectos adversos, mientras que los metabolizadores rápidos pueden experimentar efectos terapéuticos disminuidos. La mayor parte de una dosis de paroxetina se oxida a un metabolito de catecol que posteriormente se convierte en metabolitos de glucurónido y sulfato mediante metilación y conjugación. En los sinaptosomas de rata, se ha demostrado que los conjugados de glucurónido y sulfato son miles de veces menos potentes que la paroxetina misma. Los metabolitos de paroxetina se consideran inactivos.
- 4. Excreción:** Se encuentra que aproximadamente 2/3 de una dosis única de paroxetina se excreta en la orina y el resto se excreta en las heces. Casi toda la dosis se elimina como metabolitos; el 3% se excreta como paroxetina sin cambios. Alrededor del 64% de una dosis oral de 30 mg se encontró excretada en la orina, con un 2% como fármaco original y un 62% apareciendo como metabolitos. Se encontró que aproximadamente el 36% de la dosis se eliminaba en las heces principalmente como metabolitos y menos del 1% como el compuesto original. La vida media de eliminación de paroxetina fue de 15 a 20 horas en un rango de dosis únicas de paroxetina de dosis controlada (12.5 mg, 25 mg, 37.5 mg y 50 mg). Durante la administración repetida de paroxetina de dosis controlada (25 mg una vez al día), se alcanzó el estado estacionario en 2 semanas (es decir, comparable a las formulaciones de liberación inmediata). En un estudio de dosis repetidas en el que sujetos normales masculinos y femeninos (n = 23) recibieron paroxetina (25 mg al día), los valores medios de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y AUC₀₋₂₄ en estado estacionario fueron 30 ng/ml, 20 ng/ml, y 550 ng • hora/ml, respectivamente.

VIA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

USO ADULTO

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivos - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

INDICACIONES

Trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico con o sin agorafobia. Tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Tratamiento de ansiedad social/fobia social.

DOSIFICACIÓN

Se recomienda administrar clorhidrato de Paroxetina en una sola dosis diaria, por la mañana, con o sin alimentos. Las tabletas no deben masticarse ni triturarse y deben tragarse enteras.

Adultos

1. Trastorno depresivo mayor

La dosis inicial recomendada es de 25 mg/día. Algunos pacientes pueden no responder a la dosis de 25 mg y beneficiarse de los aumentos de dosis de 12.5 mg/semana, hasta un máximo de 62.5 mg/día, según la respuesta del paciente. Los cambios de dosis deben ocurrir en intervalos al menos una semana.

Según lo recomendado en el uso de cualquiera de los medicamentos antidepresivos, la dosis debe evaluarse y ajustarse si es necesario, dentro de las dos o tres semanas posteriores al inicio del tratamiento y, posteriormente, de una manera considerada clínicamente apropiada.

Los pacientes con depresión deben ser tratados durante el período necesario para garantizar la ausencia de síntomas. Este período puede ser de algunos meses.

2. Trastorno de pánico

Los pacientes deben comenzar el tratamiento con 12,5 mg/día y la dosis debe aumentarse semanalmente, a razón de 12,5 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente. Algunos pacientes pueden beneficiarse al aumentar la dosis hasta un máximo de 75 mg/día. Se recomienda una dosis inicial baja para minimizar el posible empeoramiento de los síntomas de pánico, que generalmente ocurre al comienzo del tratamiento de esta enfermedad.

Los pacientes con trastorno de pánico deben ser tratados por un período de tiempo suficiente para garantizar la ausencia de síntomas. Este período puede extenderse por varios meses.

3. Trastorno disfórico premenstrual

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día. Los pacientes que no responden a esta dosis pueden beneficiarse de un aumento, hasta un máximo de 25 mg/día. Los cambios de dosis deben ocurrir a intervalos de al menos una semana.

Los pacientes con trastorno disfórico premenstrual deben ser evaluados periódicamente para determinar la necesidad de un tratamiento continuo.

4. Trastornos de ansiedad social (fobia social)

La dosis inicial recomendada es de 12.5 mg/día. Algunos pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg pueden beneficiarse de aumentos de 12.5 mg/día, según sea necesario, hasta un máximo de 37.5 mg/día, según la respuesta. Los cambios de dosis deben ocurrir a intervalos de al menos una semana.

Otras poblaciones

Pacientes de edad avanzada o Pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática:

La dosis inicial recomendada es de 12.5 mg/día. En caso necesario, se pueden realizar incrementos de dosis hasta un máximo de 50 mg/día (como agente antidepresivo y antipánico). Para el tratamiento de trastorno de ansiedad social, la dosis máxima es de 37,5 mg/día.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

El Clorhidrato de Paroxetina no está indicado para niños y adolescentes menores de 18 años.

EFFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas asociadas con el uso de clorhidrato de paroxetina se enumeran a continuación. Algunos de ellos pueden disminuir en intensidad y frecuencia con la continuidad del tratamiento y generalmente no conducen a su suspensión. Las reacciones se clasifican, según su frecuencia, como muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000$, $<1/100$), raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$), o muy raras ($<1/10.000$) incluyendo casos aislados.

Las reacciones adversas comunes y poco frecuentes generalmente se determinaron en base a datos de seguridad agrupados obtenidos de estudios clínicos con poblaciones >8.000 pacientes tratados con paroxetina y evaluados como teniendo una incidencia excesiva en comparación con placebo. Los eventos raros y muy raros se determinaron, en general, en función de la información obtenida en el período posterior a la comercialización y se refieren más a la tasa de notificación que a la frecuencia real.

Reacciones muy frecuentes (>1/10)

- Náuseas
- Disfunción sexual

Reacciones frecuentes (>1/100 a <1/10)

- Aumento de los niveles de colesterol, disminución del apetito;
- Somnolencia, insomnio, inquietud, sueños anormales (incluidas pesadillas);
- Vértigo, temblor, dolor de cabeza;
- Visión borrosa
- Bostezo
- Estreñimiento, diarrea, vómitos, boca seca;
- Transpiración
- Astenia, aumento de peso corporal

Reacciones poco frecuentes (>1/1000 a <1/100)

- Sangrado anormal, predominantemente de piel y membranas mucosas;
- Confusión, alucinación;
- Trastornos extrapiramidales;
- Midriasis
- Taquicardia sinusal;
- Hipotensión postural;
- Erupción cutánea (exantema);
- Retención urinaria, incontinencia urinaria.

Reacciones raras (>1/10000 a <1000)

- Hiponatremia (notificada predominantemente en pacientes de edad avanzada, y algunas veces debido al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética - SIADH)
- Reacciones maníacas;
- Convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS);
- Elevación de las enzimas hepáticas, Hiperprolactinemia/galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea)

Reacciones muy raras (<1/10000)

- Trombocitopenia
- Reacción alérgica severa (incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema)

- Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
- Síndrome serotoninérgico (cuyos síntomas pueden ser agitación, confusión, sudoración, alucinaciones, hiperreflexia, mioclono, taquicardia y temblores):
- Glaucoma agudo;
- Hemorragia gastrointestinal;
- Eventos hepáticos (como hepatitis, a veces asociados con ictericia y/o insuficiencia hepática)
- Reacciones cutáneas graves (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad;
- Edema periférico

Existe un mayor riesgo de fractura ósea en las personas que toman Clorhidrato de Paroxetina. Este riesgo es mayor durante las primeras etapas del tratamiento.

Síntomas observados al suspender el tratamiento con Paroxetina

Común: vértigo, trastornos sensoriales, trastornos del sueño, ansiedad, dolor de cabeza.

Poco frecuentes: agitación, náuseas, temblor, confusión, sudoración, diarrea.

Al igual que con muchas drogas psicoactivas, la discontinuación de paroxetina (particularmente abruptamente) puede causar síntomas como vértigo, trastornos sensoriales (incluyendo parestesia, descargas eléctricas y tinnitus), trastornos del sueño (incluidos sueños intensos), inquietud o ansiedad, náuseas, dolor de cabeza, temblor, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes, estos eventos son leves a moderados y autolimitados. Ningún grupo particular de individuos tuvo un mayor riesgo de estos síntomas; sin embargo, se recomienda que cuando el tratamiento con paroxetina ya no sea necesario, la interrupción debe ser gradual y mediante la reducción de la dosis.

CONTRAINDICACIONES

- Uso concomitante con un IMAO, incluyendo linezolid o azul de metileno IV, o uso de Clorhidrato de Paroxetina dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de un IMAO utilizado para tratar trastornos psiquiátricos, o uso de un IMAO utilizado para tratar trastornos psiquiátricos dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del Clorhidrato de Paroxetina; mayor riesgo de síndrome serotoninérgico.
- Uso concomitante con pimozida.
- Uso concomitante con tioridazina.
- Hipersensibilidad a paroxetina o cualquier componente del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses), que involucraron a 4.400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo-compulsivo u otras alteraciones psiquiátricas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble en riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus 2%).

* Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años de edad. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Empeoramiento del cuadro clínico y riesgo de suicidio en adultos

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos con trastorno depresivo mayor, pueden experimentar un mayor riesgo de conducta suicida durante el tratamiento con paroxetina. Un análisis de estudios controlados con placebo en adultos con trastornos psiquiátricos mostró una mayor frecuencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (definidos prospectivamente entre 18 y 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con placebo [17/776 (2,19%) versus 5/542 (0,92%)]. Esta diferencia, sin embargo, no fue estadísticamente significativa.

En otro grupo, con mayor edad (más de 25 años), no se observó tal aumento. En adultos con trastorno depresivo mayor, de todas las edades, hubo un aumento significativo en la frecuencia de comportamiento suicida en pacientes tratados con paroxetina en comparación con placebo [11/3455 (0.32%) versus 1/1978 (0.05%)]; todos estos eventos fueron intentos de suicidio. Sin embargo, la mayoría de estos intentos de suicidio observados con paroxetina (es decir, 8 de 11) ocurrieron en adultos jóvenes entre 18 y 30 años. Estos datos sobre el trastorno depresivo mayor sugieren que la frecuencia más alta observada en la población adulta joven con trastornos psiquiátricos puede extenderse más allá de los 24 años.

Los pacientes deprimidos pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas depresivos y/o pensamientos y comportamientos suicidas, independientemente de tomar medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que ocurre una regresión significativa. La experiencia clínica

con antidepresivos indica, en general, que el riesgo de suicidio aumenta en la etapa inicial de recuperación.

Otros trastornos psiquiátricos para los que está indicada la paroxetina pueden estar asociados con un mayor riesgo de conducta suicida, y estas afecciones también pueden ser comorbilidades asociadas con el trastorno depresivo mayor.

Además, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamiento suicida, los adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben un grado significativo de potencial suicida antes de comenzar el tratamiento tienen un alto riesgo de suicidarse.

El médico debe controlar a sus pacientes para detectar el empeoramiento de la afección (que incluye el desarrollo de nuevos síntomas) y los suicidios durante el tratamiento, especialmente al comienzo del tratamiento, así como en cualquier momento cuando haya un cambio en la dosis, ya sea un aumento o reducción.

También es necesario alertar a los pacientes y sus cuidadores sobre la necesidad de estar al tanto de cualquier empeoramiento del estado general (incluido el desarrollo de nuevos síntomas), así como la aparición de conductas/pensamientos suicidas o pensamientos de hacerse daño a uno mismo, y buscar atención médica de inmediato si aparecen estos síntomas. El empeoramiento puede reconocerse con la aparición de algunos síntomas, como agitación, acatisia y manía, que pueden estar relacionados con la situación de la enfermedad subyacente o con el uso de medicamentos.

Además, el médico debe considerar cambios en el régimen terapéutico, e incluso la posibilidad de suspender la medicación, en pacientes con experiencia de empeoramiento clínico (que incluye el desarrollo de nuevos síntomas), así como en pacientes en los que observan la aparición de pensamiento o comportamiento suicida. Esto es aún más importante si estos síntomas son severos, comienzan abruptamente o si no fueron parte de los síntomas del paciente.

Acatisia

En raras ocasiones, el uso de paroxetina u otros ISRS se ha asociado con el desarrollo de acatisia, que se caracteriza por la sensación de inquietud y agitación psicomotora, representada por la incapacidad para permanecer sentado o elevado y generalmente asociado con molestias subjetivas. Es más probable que esto ocurra en las primeras semanas de tratamiento.

Síndrome serotoninérgico/síndrome neuroléptico maligno

En casos raros, el desarrollo de eventos relacionados con el síndrome serotoninérgico o el síndrome neuroléptico maligno puede ocurrir durante el tratamiento con paroxetina, particularmente cuando se administra en combinación con otro medicamento serotoninérgico o neuroléptico. Estos eventos se caracterizan por el siguiente grupo de síntomas: hipertermia, rigidez, mioclono, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de signos vitales y cambios en el estado mental (que incluyen confusión, irritabilidad, agitación extrema y progreso al delirio y coma).

Como este síndrome puede provocar una afección potencialmente mortal, si se presentan tales síntomas, el médico debe continuar el tratamiento con paroxetina e iniciar un tratamiento de soporte sintomático. También debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, la paroxetina no debe usarse en combinación con precursores de serotonina, como L-triptófano y oxitriptán.

Manía y trastorno bipolar

Un episodio depresivo severo puede ser la manifestación inicial del trastorno bipolar. En general, se cree (aunque esta hipótesis no se ha confirmado en ensayos clínicos) que tratar este episodio con un solo antidepresivo puede aumentar la probabilidad de que un episodio maníaco o mixto precipite en un paciente que padece trastorno bipolar. Antes de usar un antidepresivo, los pacientes deben ser evaluados adecuadamente para determinar el riesgo de trastorno bipolar. El médico debe incluir en esta evaluación los antecedentes psiquiátricos detallados, que incluyen antecedentes familiares de suicidios, trastorno bipolar y depresión. Tenga en cuenta que la paroxetina no está aprobada para el tratamiento del trastorno bipolar y que, como todos los antidepresivos, debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Tamoxifeno

Algunos estudios han demostrado que la efectividad del tamoxifeno, medida por el riesgo de recaída/mortalidad por cáncer de mama, puede reducirse cuando se prescribe en combinación con el Clorhidrato de Paroxetina como resultado de la inhibición irreversible de la paroxetina al CYP2D6. Este riesgo puede aumentar con la larga duración de la administración conjunta. Cuando el tamoxifeno se usa para tratar o prevenir el cáncer de seno, los médicos deben considerar usar un antidepresivo alternativo con poca o ninguna inhibición del CYP2D6.

Fractura de hueso

Los estudios epidemiológicos sobre el riesgo de fractura después de la exposición a algunos antidepresivos, incluidos los ISRS, han informado una asociación entre el tratamiento y las fracturas. El riesgo ocurre durante el uso de medicamentos y es mayor en las primeras etapas. El médico debe considerar este riesgo cuando trata a sus pacientes con Clorhidrato de Paroxetina.

Inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO)

El tratamiento con Clorhidrato de Paroxetina debe evitarse durante al menos dos semanas después del final del tratamiento con inhibidores de la MAO, y la dosis debe aumentarse gradualmente, hasta lograr una respuesta óptima.

Insuficiencia renal/hepática

En pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, este medicamento debe administrarse con precaución.

Epilepsia

Al igual que otros antidepresivos, el clorhidrato de paroxetina debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia.

Convulsiones

En general, la incidencia de convulsiones es <0.1% en pacientes tratados con Clorhidrato de Paroxetina. El medicamento debe suspenderse en cualquier paciente que tenga convulsiones.

Electroconvulsioterapia (ECT)

Existe poca experiencia clínica con la administración concomitante de Clorhidrato de Paroxetina en pacientes con TEC.

Glaucoma

Al igual que otros ISRS, la paroxetina puede causar midriasis y debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo agudo.

Hiponatremia

Hay informes poco frecuentes de hiponatremia, principalmente en ancianos. La hiponatremia generalmente se revierte con la interrupción de la paroxetina.

Hemorragia

Se ha informado sangrado de la piel y las membranas mucosas (incluido el sangrado gastrointestinal y ginecológico) después del tratamiento con Clorhidrato de Paroxetina. Por lo tanto, este medicamento debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia o en aquellos que tienen una predisposición o una tendencia conocida a la hemorragia.

Problemas cardíacos

Al igual que con todas las drogas psicoactivas, el Clorhidrato de Paroxetina debe usarse con precaución en pacientes con problemas cardíacos.

Síntomas observados con la interrupción de paroxetina hidrocloreto en adultos

En estudios clínicos realizados con adultos, se observaron eventos resultantes de la interrupción del tratamiento en el 30% de los pacientes que recibieron Clorhidrato de Paroxetina en comparación con el 20% de los tratados con placebo. Los síntomas resultantes de la interrupción son diferentes de los que resultan de la dependencia producida por el abuso de sustancias legales o ilegales.

Hay informes de vértigo, trastornos sensoriales (incluyendo parestesia, sensación de descarga eléctrica y tinnitus), trastornos del sueño (incluidos sueños intensos), inquietud o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza y diarrea.

Estos síntomas generalmente varían de leves a moderados: sin embargo, en algunos casos, pueden ser graves. Por lo general, ocurren en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, pero hay informes poco frecuentes de casos después de omitir una dosis. Estos síntomas son, en general, autolimitados y desaparecen en dos semanas, aunque, en algunos individuos, este tiempo se extiende (de dos a tres meses o más). Por lo tanto, se recomienda eliminar el Clorhidrato de Paroxetina gradualmente, durante varias semanas o meses, hasta la interrupción total del tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos del receptor de serotonina (ISRS) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Ha habido informes de relaciones sexuales a largo plazo, una disfunción en la que los síntomas continuaron a pesar de la interrupción de los ISRS.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

Los experimentos clínicos han demostrado que el tratamiento con Clorhidrato de Paroxetina no está asociado con funciones cognitivas y psicomotoras deterioradas.

Sin embargo, como con todas las drogas psicoactivas, se debe advertir a los pacientes sobre las posibles limitaciones en su capacidad para conducir vehículos motorizados u operar maquinaria.

Aunque la paroxetina no potencia la reducción de la capacidad motora y mental causada por el alcohol, no se recomienda el uso concomitante de paroxetina y alcohol.

Durante el tratamiento, el paciente no debe conducir vehículos ni operar maquinaria, ya que su capacidad y atención pueden verse afectadas.

Fertilidad

Algunos estudios clínicos han demostrado que los ISRS (incluido el Clorhidrato de Paroxetina) pueden afectar la calidad del esperma. Este efecto parece ser reversible después de la interrupción del tratamiento. Los cambios en la calidad del esperma pueden afectar la fertilidad en algunos hombres.

Embarazo y lactancia

Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico o embriotóxico selectivo.

Los estudios epidemiológicos en mujeres embarazadas, especialmente en embarazos avanzados después de la exposición materna a antidepresivos durante el primer trimestre del embarazo, mostraron un mayor riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (como defectos del tabique auricular y ventricular), asociadas con el uso de paroxetina. Los datos sugieren que el riesgo de que el feto tenga un defecto cardiovascular después de la exposición materna a la paroxetina es aproximadamente 1/50, mientras que la tasa esperada de estos efectos en la población general es aproximadamente 1/100.

El médico debe evaluar la posibilidad de tratamientos alternativos en mujeres embarazadas o en aquellas que planean quedar embarazadas, la prescripción de Clorhidrato de Paroxetina solo debe realizarse cuando los beneficios potenciales justifiquen los riesgos. Si elige suspender el tratamiento, debe cumplir con las recomendaciones en la sección de interrupción del tratamiento con Clorhidrato de Paroxetina y la sección de síntomas observada con la interrupción del tratamiento con paroxetina hidrocloreuro en adultos.

Ha habido informes de nacimientos prematuros en mujeres embarazadas expuestas a paroxetina u otros ISRS, sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Se debe controlar al recién nacido si la madre ha continuado el tratamiento con paroxetina en las etapas finales del embarazo. Ha habido informes de complicaciones en neonatos expuestos a paroxetina u otros ISRS después del tercer trimestre del embarazo, aunque la relación causal con el tratamiento aún no se ha establecido. Los hallazgos clínicos informados son: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad térmica, dificultad para amamantar, vómitos,

hipoglucemia, hipertensión, hipotonía, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargo, llanto constante y somnolencia. En algunos casos, los síntomas se han descrito como síndrome de abstinencia neonatal. La mayoría de las complicaciones ocurrieron inmediatamente o poco después del nacimiento (en menos de 24 horas).

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el uso de ISRS, incluida la paroxetina, en el embarazo, particularmente en el embarazo avanzado, se ha asociado con un mayor riesgo de hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (HPPN). El mayor riesgo entre los niños nacidos de mujeres que usaron ISRS en las últimas etapas del embarazo se describió como cuatro a cinco veces mayor que el observado en la población general (tasa de 1 a 2 por cada 1000 mujeres embarazadas).

Una pequeña cantidad de paroxetina se excreta en la leche materna. En estudios publicados, las concentraciones séricas en niños amamantados fueron indetectables (<2 ng/ml) o muy bajas (<4 ng/ml). No hubo signos del efecto de la droga en estos niños. Sin embargo, la paroxetina no debe usarse durante la lactancia, a menos que los beneficios esperados para la madre justifiquen los riesgos potenciales para el niño.

Riesgo de embarazo categoría D

Este medicamento no debe ser usado por mujeres embarazadas sin consejo médico. Informe a su médico de inmediato si sospecha un embarazo.

INTERACCIONES

Medicamentos serotoninérgicos: al igual que con otros ISRS, la administración de Clorhidrato de Paroxetina con fármacos serotoninérgicos puede conducir a un aumento de los efectos asociados con 5HT.

El médico debe ser cauteloso al asociar fármacos serotoninérgicos con Clorhidrato de Paroxetina (L-triptófano, triptófano, tramadol, ISRS, litio, fentanilo o preparaciones con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)). En este caso, es necesaria una cuidadosa monitorización del tratamiento.

El uso concomitante de Clorhidrato de Paroxetina con inhibidores de la MAO está contraindicado, incluido linezolid, un antibiótico que es un inhibidor de la MAO reversible no selectivo y cloruro de metiltionina (azul de metileno).

Pimozida: en un único estudio de dosis baja de pimozida (2 mg) se demostró un aumento en los niveles de este medicamento cuando se administró conjuntamente con paroxetina. Esto se explica

por la conocida capacidad de prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de pimozida con Clorhidrato de Paroxetina está contraindicado.

Enzimas metabolizadoras de fármacos: el metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Cuando la paroxetina se administra conjuntamente con un inhibidor conocido, el médico debe considerar el uso de dosis que estén entre las más bajas en el rango de dosis.

No es necesario ajustar la dosis inicial cuando el fármaco se administra conjuntamente y es un inductor conocido (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). El médico debe realizar cualquier ajuste de dosis posterior de acuerdo con los efectos clínicos (tolerabilidad y efectividad).

Fosamprenavir/Ritonavir: la administración conjunta de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina reduce significativamente los niveles plasmáticos de paroxetina. Cualquier ajuste de dosis debe tener en cuenta el efecto clínico (tolerabilidad y efectividad).

Prociclidina: la administración diaria de paroxetina aumenta significativamente los niveles plasmáticos de prociclidina. Ante los efectos anticolinérgicos, se debe reducir la dosis de prociclidina.

Anticonvulsivos: aparentemente, la administración concomitante de carbamazepina, fenitoína o valproato de sodio con paroxetina no tiene ningún efecto sobre el perfil farmacocinético/farmacodinámico en pacientes epilépticos.

Bloqueadores neuromusculares: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) reducen la actividad de la colinesterasa plasmática, lo que resulta en una prolongación de la acción del bloqueo muscular de mivacurio y suxametonio.

Potencial inhibidor de la paroxetina CYP2D6: además de otros antidepresivos, incluidos los ISRS, la paroxetina inhibe las enzimas hepáticas del citocromo 450 (CYP) 2D6. La inhibición de CYP2D6 puede conducir a un aumento de la concentración plasmática de fármacos coadministrados metabolizados por esta enzima. Estos medicamentos incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), fenotiazínicos neurolépticos (por ejemplo, perfenazina y tioridazina, además de risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (por ejemplo, propafenona y flecainida) y metoprolol. El tamoxifeno tiene un importante metabolito

activo, el endoxifeno, que es producido por CYP2D6 y que contribuye significativamente a la efectividad del tamoxifeno. La inhibición irreversible de CYP2D6 por paroxetina conduce a concentraciones plasmáticas reducidas de endoxifeno.

CYP3A4: un estudio de interacción in vivo que implica la administración conjunta en el estado de equilibrio de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, reveló que la paroxetina no afectó la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacción in vivo mostró que la paroxetina no interfirió con la farmacocinética del alprazolam y viceversa. No se espera que la administración concomitante de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otras drogas que sean sustrato para CYP3A4 presente un riesgo.

Los estudios clínicos han demostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas o se ven marginalmente afectadas (por ejemplo, en una dosis que no requiere ningún cambio) por: alimentos, antiácidos, digoxina, propranolol y alcohol (la paroxetina no potencia la reducción de la habilidad motora o mental causada por el alcohol, sin embargo, no se recomienda el uso concomitante de paroxetina y alcohol).

Al igual que con otras drogas, no es recomendable beber alcohol junto con hidrocloreto de paroxetina.

SOBREDOSIS

Los efectos tóxicos de la paroxetina se producen como una extensión de sus efectos terapéuticos que causan un aumento de la serotonina en el SNC, lo que conduce a la toxicidad serotoninérgica y al síndrome serotoninérgico (más probable cuando se combina con otros agentes serotoninérgicos). La paroxetina puede inhibir la absorción de serotonina en las plaquetas, lo que conduce a anomalías en la agregación plaquetaria, que es un proceso mediado por la serotonina.

Las sobredosis de paroxetina son comunes; sin embargo, la toxicidad severa por ingestión aislada es relativamente rara. La mayoría de los pacientes tendrán solo síntomas leves.

1. **Leve a moderada toxicidad:** la mayoría de los pacientes que ingieren paroxetina de un solo agente en una sobredosis tendrán una toxicidad leve. Los signos y síntomas después de una sobredosis incluyen náuseas, depresión leve del SNC, vómitos, temblores, taquicardia sinusal y ansiedad.
2. **Grave:** en casos de toxicidad severa, los pacientes que toman una sobredosis de paroxetina rara vez pueden desarrollar el síndrome serotoninérgico (más común en combinación con otros agentes serotoninérgicos, aunque se ha descrito en un caso solo con paroxetina), caracterizado por un estado mental alterado, sistema nervioso autónomo disfunción que incluye hipertermia y actividad neuromuscular anormal con hiperreflexia marcada y clonus mayor en las extremidades inferiores que en las extremidades superiores. Otra toxicidad

severa rara incluye hiponatremia debido a SIADH, estado mental alterado marcado con coma y rabdomiólisis. La prolongación del intervalo QT también se informó en 2 pacientes después de una sobredosis de paroxetina.

Tratamiento

No se conoce ningún antídoto específico.

El tratamiento debe consistir en medidas generales utilizadas en casos de sobredosis de cualquier antidepresivo. Cuando sea aplicable, se procederá al vaciamiento del contenido gástrico mediante la inducción del vómito, el lavado gástrico o ambos. Tras la evacuación gástrica, se administran de 20 a 30 g de carbón activado cada 4-6 horas durante las primeras 24 horas tras la ingesta. Se indican medidas de apoyo generales, con monitorización frecuente de los signos vitales, además de una observación cuidadosa. La atención al paciente debe estar de acuerdo con la indicación clínica o con las recomendaciones de los centros nacionales de intoxicación, cuando estén disponibles.

CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco a no más de 30°C. Proteger de la luz y humedad.