



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN ANMAT

5461

BUENOS AIRES, 16 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015.579-06-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la especialidad medicinal denominada PAROXETINA NORTHIA / PAROXETINA, forma farmacéutica: comprimidos recubiertos, aprobada por Certificado N° 53.065.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 122 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

5461

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la especialidad medicinal denominada PAROXETINA NORTHIA / PAROXETINA, forma farmacéutica: comprimidos recubiertos, aprobada por Certificado N° 53.065 y Disposición N° 3857/06 propiedad de la firma LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 71 a 121.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3857/06 los prospectos autorizados, por las fojas 105 a 121 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.065 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

61
K



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5461

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015.579-06-6.

DISPOSICION N°

m.b.

5461


Dr. OTTO A. OBSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5461** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.065 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PAROXETINA NORTHIA / PAROXETINA.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3857/06, Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-015.395-02-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 3857/06.	Prospectos de fojas 71 a 121, corresponde desglosar de fojas 105 a 121.-----

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A. Titular del Certificado de Autorización N° 53.065 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de....**16 SEP 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-015.579-06-6.

DISPOSICIÓN N°

5461

Dr. OTTO A. OBSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

5461

30

 **NORTHIA**



Proyecto de Prospecto
Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

PAROXETINA NORTHIA
PAROXETINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Código ATC: N06AB05

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo:

Paroxetina (como clorhidrato) 20,00 mg

Excipiente c.s.: Celulosa microcristalina, Glicolato de almidón sódico, Talco, Estearato de magnesio, Azul brillante, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo

INDICACIONES

Trastorno Depresivo Mayor (según DSM IV)

La Paroxetina está indicado para el tratamiento de los episodios Trastornos Depresivos Mayores en pacientes ambulatorios según criterios diagnósticos del DSM IV.

Trastorno Obsesivo Compulsivo: (según DSM IV)

La Paroxetina está indicada para el tratamiento de obsesiones y compulsiones en pacientes con Trastornos obsesivo compulsivo (OCD) según lo definido en la DSM-IV.

Trastornos de Ansiedad Social (según DSM IV)

La Paroxetina está indicada para el tratamiento de los Trastornos de Ansiedad Social, también conocidos como fobia social, como está definido en DSM-IV (300.23).

Trastornos de Ansiedad Generalizada: (según DSM IV)

Paroxetina está indicada para el tratamiento de trastornos de ansiedad generalizada (GAD), como se definió en DSM-IV. La ansiedad por tensión asociada con el estrés de la vida diaria usualmente no requiere tratamiento con un Ansiolítico.

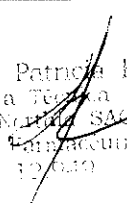
Trastorno de Pánico con o sin Agorafobia (según DSM IV)

La efectividad de Paroxetina en el tratamiento de los trastornos de angustia o pánico (con o sin agorafobia) fue demostrada en tres ensayos con pacientes adultos ambulatorios con placebo controlado de 10 a 12 semanas de duración (Ensayos 1-3). Los pacientes en todos los ensayos padecían trastornos de angustia (DSM-III-R) con o sin agorafobia. En estos ensayos, Paroxetina demostró ser significativamente más efectiva que el placebo en el tratamiento de por lo menos 2 de 3 de los parámetros ana-

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFA


Dra. Monica Patricia Butt
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFA
Bioquímica Farmacéutica
M. N. 12030

lizados para la frecuencia de esta patología sobre la calificación The Clinical Global Impression Severity of Illness.

Trastorno por Stress post-traumático:

La Paroxetina está indicada para el tratamiento de Trastornos de Stress post-traumático (PTSD).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La eficacia de la Paroxetina en el tratamiento de los trastornos depresivos mayores, trastornos de ansiedad social, trastornos obsesivos compulsivos, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno por stress pos-traumático se presume que esta ligado a la potenciación de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central por ser un potente y selectivo inhibidor de la recaptación de la 5-hidroxitriptamina (Serotonina). Se cree que la acción antidepresiva de la Paroxetina está relacionada con la inhibición específica de la recaptación de la 5-HT en las neuronas cerebrales. Estudios clínicos en humanos han demostrado que la Paroxetina bloquea la captación de la serotonina en las plaquetas. Estudios in vitro y en animales de experimentación han demostrado también sugieren que la Paroxetina es un potente y altamente selectivo inhibidor de la recaptación de la serotonina neuronal y tiene un muy débil efecto sobre la recaptación de la norepinefrina y la dopamina neuronal. Estudios efectuados in vitro indicaron que la Paroxetina tiene una pequeña afinidad por los receptores muscarínicos, alfa1, alfa2, beta adrenérgicos, dopamínicos (D2) 5-HT1, 5-HT2 e histamínicos (H1). El antagonismo sobre receptores muscarínicos, histamínicos y alfa1 adrenérgicos han sido asociados con efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares de otras drogas psicotrópicas. La Paroxetina no está químicamente relacionado con los tricíclicos, tetracíclicos ni con la mayoría de los otros antidepresivos disponibles.

FARMACOCINÉTICA

La Paroxetina es igualmente biodisponible tanto en su forma de comprimidos como en la de suspensión oral.

La Paroxetina se distribuye a través de todos los sistemas del cuerpo incluyendo el SNC permaneciendo en el plasma solo el 1%. Aproximadamente el 95% y el 93% de la Paroxetina esta ligado a las proteínas plasmáticas en 100 ng/ml y 400 ng/ml respectivamente.

Los principales metabolitos de la Paroxetina son productos polares y conjugados resultado de la oxidación y metilación, los cuales son fácilmente eliminados. En vista de su falta relativa de actividad farmacológica, es muy poco probable que contribuyan a los efectos terapéuticos de la Paroxetina.

La Paroxetina es bien absorbido después de la administración oral, sufriendo el metabolismo de primer paso hepático.

La vida media de eliminación es variable pero generalmente es de 24 horas. Los niveles sistémicos en estado de equilibrio se logran a los 7 – 14 días después de iniciado el tratamiento. En el tratamiento a largo plazo se demostró que la eficacia se mantiene durante periodos de por lo menos un año.

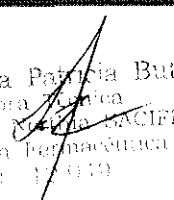
Los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad de la Paroxetina fueron estudiados en sujetos a los que se le administraron una dosis única con y sin alimentos. En estos casos se observo un ligero aumento de la AUC (6 %).

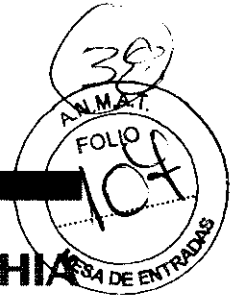
Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

2


Dra. Monica Patricia Butt
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M. N. 13019



Cuando la droga fue administrada con alimentos, observándose en la C_{max} un incremento del 29 % mientras que el tiempo de alcance del pico máximo de concentración plasmática disminuyó de 6.4 hs (luego de la dosis) a 4.9 hs.

En estudios controlados con placebo, la eficacia de la Paroxetina en el tratamiento del Trastorno de Angustia con o sin Agorafobia se mantuvo durante por lo menos un año.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (Ver- Ensayos Clínicos)

Se recomienda la administración oral de Paroxetina una vez por día con el desayuno. El comprimido debe ingerirse sin masticar.

Depresión: La dosis recomendada es de 20 mg por día. La dosis se puede incrementar en forma gradual de a 10 mg por semana hasta alcanzar los 50 mg por día de acuerdo con la respuesta del paciente

Trastornos depresivos mayores La eficacia de la Paroxetina en el tratamiento de los Trastornos Depresivos Mayores fue establecida en dos ensayos clínicos controlados de 12 semanas de duración con pacientes ambulatorios con diagnóstico efectivo de DSM IV. El Episodio de depresión mayor implica una persistencia de la actitud depresiva al menos durante dos semanas previas a la observación y pérdida de interés o de búsqueda placentera en cualquiera de las actividades cercanas y que constituye un profundo cambio en la conducta previa La eficacia de la Paroxetina como tratamiento de los Trastornos Depresivos Mayores ha sido establecida en 6 estudios controlados (Placebo-Control) efectuados en pacientes portadores de Trastornos Depresivos Mayores (edad de 18 a 73 años) donde se demostró una significativa eficacia del fármaco sobre el placebo por lo menos en 2 de los parámetros analizados: Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) , Hamilton depressed mood, Clinical Global Impression (CGI)-Severity of Illness.

La acción antidepresiva de la Paroxetina en pacientes hospitalizados no ha sido lo suficientemente estudiada

Trastornos obsesivo-compulsivo: Para el tratamiento de los Trastornos Obsesivo-Compulsivo se recomienda una dosis diaria de 40 mg de Paroxetina e incrementar semanalmente la dosis de a 10 mg. Algunos pacientes lograrán beneficios con dosis de hasta 60 mg diarios. Las obsesiones o compulsiones ocasionan un marcado peligro, consumiendo tiempo, o interfiriendo significativamente con las funciones sociales y ocupacionales.


La eficacia de Paroxetina fue establecida en 2 ensayos clínicos de 12 semanas con pacientes ambulatorios, cuyos diagnósticos correspondían muy cercanamente al DSM-III-R categoría de desórdenes obsesivos compulsivos

Trastorno de angustia con o sin agorafobia: La dosis recomendada diaria es de 40 mg. Los pacientes deberán comenzar el tratamiento con una dosis de 10 mg diarios e incrementar semanalmente con una dosis de 10 mg de acuerdo a la respuesta del paciente. Algunos pacientes podrán lograr beneficios con dosis de hasta 50 mg diarios. En general, existe la posibilidad de desmejoramiento de la sintomatología del Trastorno de Angustia con o sin Agorafobia durante la etapa inicial del tratamiento; por lo tanto se recomienda comenzar con una dosis baja.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BPA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIA LECUONA
 APODERADO
 Laboratorios Northia SACIFIA


 Dra. Monica Patricia Butti
 Directora General
 Laboratorios Northia SACIFIA
 Bioquímica Farmacéutica
 M. N. 12.949

Trastornos de ansiedad social / fobia social: La dosis recomendada diaria es de 20 mg diarios. Los pacientes deberán comenzar el tratamiento con una dosis de 20 mg diarios y si no se produce mejoramiento luego de dos semanas, se podrán beneficiar incrementando la dosis hasta un máximo de 50 mg/día. La dosis se debe incrementar de a 10 mg en intervalos de por lo menos una semana, de acuerdo a la respuesta del paciente.

La Paroxetina ha demostrado ser efectivo para los Trastornos de Ansiedad Social / Fobia Social en estudios controlados con placebo durante 12 semanas. Existe limitada evidencia de la eficacia luego de las 12 semanas de tratamiento. Los desórdenes de ansiedad social están caracterizados por un persistente y marcado temor de una o mas situaciones sociales o de funcionamiento en las cuales la persona esta expuesta a gente desconocida o al posible escrutinio de otros.

Trastornos por estrés post-traumático: Para la mayoría de los pacientes la dosis recomendada es de 20 mg diarios. Sin embargo, algunos pacientes que no responden a la dosis de 20 mg pueden beneficiarse incrementando la dosis de a 10 mg hasta un máximo de 50 mg diarios de acuerdo a la respuesta del paciente. La eficacia de Paroxetina en el tratamiento de PTSD fue establecida en 2 ensayos clínicos controlados de 12 semanas con adultos con PTSD (DSM-IV) (ver Farmacología Clínica – Ensayos Clínicos).

La efectividad de la Paroxetina para el trastorno de Estrés Post-Traumático no ha sido evaluada más allá de 12 semanas en estudios controlados con placebo.

Trastornos de ansiedad generalizada: La dosis de inicio y mantenimiento recomendada es de 20 mg diarios. Como en todas las drogas antidepresivas, la dosis debe ser revisada y ajustada si es necesario dentro de las dos o tres semanas de iniciada la terapia y cuando se juzgue clínicamente apropiado. Los pacientes deben ser tratados por un período suficiente para asegurar que estén libres de síntomas. Este período debe ser de al menos cuatro a seis meses para la depresión y puede ser más largo aún para TOC y Trastorno de Angustia con o sin Agorafobia. La eficacia de Paroxetina en el tratamiento de GAD fue establecida en 2 ensayos clínicos controlados durante 12 semanas, en adultos con GAD. Paroxetina no fue estudiada en niños o adolescentes con Trastornos de Ansiedad generalizada.

Como con otras medicaciones psicoactivas, se debe evitar la discontinuidad abrupta. (Ver Reacciones Adversas).

Pacientes de edad avanzada: Se han observado mayores concentraciones de Paroxetina en plasma en personas de edad avanzada. Se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 20 mg por día, la cual se puede ir aumentando de a 10 mg por semana hasta alcanzar un máximo de 40 mg diarios según la respuesta del paciente.

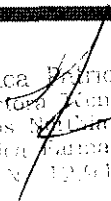
Pacientes con insuficiencia renal y/o hepáticas: Se han observado mayores concentraciones de Paroxetina en plasma en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min). Por lo tanto la dosis se debe limitar al extremo más bajo del rango terapéutico.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BR4 Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIA LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

4


Dra. Monica Bando Bui
Directora General
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M. N. 12.640

Ensayos Clínicos (Las referencias se relacionan con ensayos efectuados por el Laboratorio innovador)

Trastornos depresivos mayores

La eficacia de Paroxetina como tratamiento para los trastornos depresivos mayores fue establecida en 6 ensayos clínicos controlados (Placebo – Control) en pacientes con este trastorno (de entre 18 y 73 años). En estos ensayos clínicos Paroxetina fue significativamente más efectiva que el placebo en por lo menos 2 de los parámetros analizados: Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), The Hamilton depressed mood item, y The Clinical Global Impression (CGI) Severity of Illness.

Paroxetina fue significativamente mejor que el placebo en la mejora de los subfactores HDRS obtenidos. Incluyendo Ánimo depresivo, disturbios de factor de sueño y ansiedad.

Un ensayo en pacientes ambulatorios con trastornos depresivos mayores quienes respondieron a la Paroxetina (HDRS parámetro total <8) durante las 8 semanas iniciales de la fase de tratamiento abierto y donde ellos alternaron la continuidad de Paroxetina y placebo por un año, demostraron una significativa disminución del índice de recaídas en los pacientes que tomaron Paroxetina (15%) comparado con los que utilizaron placebo (39%). La efectividad fue similar en pacientes de ambos sexos.

Trastorno Obsesivo Compulsivo

La efectividad de Paroxetina en el tratamiento de trastornos obsesivos compulsivos (OCD) fue demostrada en 2 ensayos clínicos controlados realizados durante 12 semanas (Multicenter placebo - controlled) en pacientes ambulatorios adultos (Ensayos 1 y 2). Los pacientes en todos los ensayos tuvieron de moderados a severos OCD (DSM-IV) con clasificación media según the Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) rango total que se extiende desde 23 a 26. En el ensayo 1, donde los pacientes fueron tratados con dosis fijas de 20, 40 o 60 mg de Paroxetina al día, quedó demostrado que las dosis diarias de Paroxetina por 40 y 60 mg son efectivas en el tratamiento de OCD. Pacientes que recibieron dosis de 40 y 60 mg de Paroxetina experimentaron una disminución media de aproximadamente 6 a 7 puntos, respectivamente, sobre la clasificación total YBOCS la cual era significativamente mayor que la disminución de aproximadamente 4 puntos de la dosis de 20 mg y la disminución de 3 puntos de los pacientes tratados con placebo. En el ensayo 2, los pacientes fueron tratados con dosis flexibles comparando Paroxetina (20 a 60 mg/día) con clomipramina (25 a 250 mg/día). En este ensayo, los pacientes tratados con Paroxetina experimentaron una reducción media de aproximadamente 7 puntos en la clasificación total YBOCS la cual era significativamente mayor que la disminución de aproximadamente 4 puntos en los pacientes tratados con placebo.

Subgrupos analizados no indicaron ninguna diferencia como consecuencia del tratamiento en función de la edad o el género.

Los efectos del mantenimiento a largo plazo de Paroxetina en OCD fue demostrado en la extensión a largo plazo del ensayo 1. Pacientes que respondieron a la Paroxetina durante los 3 meses de la fase doble-ciego y los 6 meses de extensión sobre nivel-abierto de Paroxetina (20 a 60 mg/día) fueron seleccionados al azar entre Paroxetina y placebo en la fase de prevención de la recaída de 6 meses (doble ciego). Pacientes seleccionados al azar tratados con Paroxetina fueron significativamente menos propensos a recaídas comparados con los pacientes tratados con placebo.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BBA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

[Signature]
PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

[Signature]
Dra. Monica Patricia Buti
Directora Técnica
Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Bioquímica y Farmacéutica
M.C. 20.630

Trastorno de angustia-pánico (con o sin agorafobia)

La efectividad de Paroxetina en el tratamiento de los trastornos de angustia (con o sin agorafobia) fue demostrada en tres ensayos con pacientes adultos ambulatorios con placebo controlado de 10 a 12 semanas de duración (Ensayos 1-3). Los pacientes en todos los ensayos padecían trastornos de angustia (DSM-III-R) con o sin agorafobia. En estos ensayos, Paroxetina demostró ser significativamente más efectiva que el placebo en el tratamiento de por lo menos 2 de 3 de los parámetros analizados para la frecuencia de esta patología sobre la calificación The Clinical Global Impression Severity of Illness.

En el Ensayo 1 por 10 semanas, se concluyó el rango de dosis; los pacientes fueron tratados con dosis estables de Paroxetina de 10, 20 o 40 mg/día o placebo. Una diferencia significativa con el placebo fue observada solo por el grupo de 40 mg/día. Al término del ensayo, 76% de los pacientes que recibieron Paroxetina 40 mg/día no presentaron trastornos de angustia (con o sin agorafobia) comparados con el 44% de los pacientes tratados con placebo.

El ensayo 2 se realizó por 12 semanas con dosis flexibles comparando Paroxetina (10 a 60 mg/día) y placebo. Al término del ensayo, 51% de los pacientes tratados con Paroxetina no presentaron trastornos de angustia comparado con el 32% de los pacientes tratados con placebo.

Ensayo 3: se realizó durante 12 semanas con dosis flexibles comparando Paroxetina (10 a 60 mg/día) con placebo en pacientes que recibían concurrentemente terapia estandarizada cognoscitiva del comportamiento. En la finalización del ensayo, 33% de los pacientes tratados con Paroxetina mostraron una reducción de 0 a 1 trastornos de angustia, comparados con el 14% de pacientes tratados con placebo.

Al término de ambos ensayos, 2 y 3, la dosis media total de Paroxetina fue aproximadamente 40 mg/día de Paroxetina.

Los efectos a largo plazo del mantenimiento con Paroxetina en los trastornos de angustia fueron demostrados en un extensión del Ensayo 1.

La fase de extensión doble ciego se realizó durante 3 meses sobre Pacientes que respondieron a la fase doble ciego por 10 semanas, seleccionándose al azar entre los que fueron tratados con Paroxetina (10, 20 o 40 mg/día) o placebo para la fase de prevención de recaída (3 meses, doble ciego).

Pacientes seleccionados al azar tratados con Paroxetina fueron significativamente menos propensos a recaídas comparados con los pacientes seleccionados al azar tratados con placebo.

Subgrupos analizados no indicaron ninguna diferencia como consecuencia del tratamiento en función de la edad o el género.

Trastornos de ansiedad social

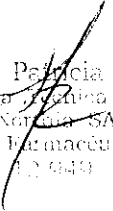
La efectividad de Paroxetina en el tratamiento de los desórdenes ansiedad social fue demostrada en tres ensayos clínicos con pacientes adultos ambulatorios con placebo controlado de 12 semanas de duración (Ensayos 1-3) que padecían desórdenes de ansiedad social (DSM-IV). En estos ensayos, la efectividad de Paroxetina comparada con el placebo fue evaluada sobre la base (1) la proporción de respuesta, según lo definido por Clinical Global Impression (CGI) Improvement calificación 1 (ver much improved) o 2 (much improved), y (2) cambia por la línea de fondo en el Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS).

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIO LECUONA
 APODERADO
 laboratorios Northia SACIFA

6


 Dra. Monica Patricia Buti
 Directora Técnica
 laboratorios Northia SACIFA
 Bioquímica Farmacéutica
 M. N. 12.949

En los ensayos 1 y 2 se compararon Paroxetina (20 a 50 mg/día) y placebo en dosis flexibles. Paroxetina demostró estadísticamente una significativa superioridad sobre el placebo, respondiendo al criterio de ambos (the CGI Improvement y Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS))

En el ensayo 1 para los pacientes que completaron la semana 12, 69% de los tratados con Paroxetina comparados con 29% de los pacientes tratados con placebo respondieron al CGI Improvement.

En el ensayo 2, el CGI Improvement obtuvo una respuesta del 77% y 42% para los pacientes tratados con Paroxetina y placebo respectivamente.

El ensayo 3 fue de 12 semanas de duración y comparó dosis fijas de Paroxetina de 20, 40 o 60mg/día con placebo. Paroxetina 20 mg demostró ser significativamente superior al placebo en ambos parámetros (LSAS Total Score y CGI Improvement); hubo tendencias de superioridad sobre el placebo en este ensayo sin ningún beneficio adicional en dosis más altas a 20 mg/día.

Subgrupos analizados generalmente no indican diferencias en los resultados de los tratamientos en función de la edad o el género.

Trastornos de ansiedad generalizada:

La efectividad de Paroxetina en el tratamiento de desórdenes de ansiedad generalizada (GAD) fue demostrado en 2 ensayos clínicos (placebo – controlado) de 8 semanas con pacientes con estos síntomas (DSMV – IV).

En el estudio 1 se comparó durante 8 semanas dosis fijas de Paroxetina 20 mg o 40 mg/día con placebo. Paroxetina 20 mg o 40 mg demostró ser significativamente superior al placebo según la calificación total de Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A).

En este estudio no hubo suficiente evidencia para sugerir un mayor beneficio de la dosis de 40 mg comparada con la de 20 mg/día.

En el estudio 2 se compararon dosis flexibles de Paroxetina (20 mg a 50 mg/día) con placebo. Paroxetina demostró ser estadísticamente superior sobre superior al placebo según la calificación total de Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). Un tercer estudio comparando también dosis flexibles de Paroxetina (20 mg a 50 mg/día) con placebo, no demostró en el resultado primario que la Paroxetina fuera significativamente superior al placebo según la calificación total de Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A)

Subgrupos analizados no indicaron diferencias en los resultados de los tratamientos en función de la raza o el género. Había pacientes mayores insuficientes para establecer una conducta del subgrupo en función de la edad.

Trastornos de Stress post traumático:

La eficacia de Paroxetina en el tratamiento de Trastornos de Stress post traumático (PTSD) fue demostrada en 2 ensayos clínicos de placebo controlado realizados durante 12 semanas. La duración media de los síntomas de PTSD en los 2 ensayos clínicos combinados fue de 13 años (clasificación de 1 a 57 años). fue 41% (356 de 858 pacientes) y 40% (345 de 858 pacientes), respectivamente.

CONTRAINDICACIONES

No debe ser usada en menores de 18 años con Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BR Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

PATRICIO LECUONA
APODERADO
laboratorios Northia SACIFA

Dra. Monica Patricia Butti
Directora General de
laboratorios Northia SACIFA
Buenos Aires, Argentina
M. N. 107940

PAROXETINA NORTHIA está contraindicado en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la Paroxetina.

Al igual que con otros antidepresivos, PAROXETINA NORTHIA no debe administrarse en combinación con drogas inhibitoras de la monoamino oxidasa (IMAO) o dentro de las 2 semanas de terminado el tratamiento con IMAO. El uso concomitante en pacientes tratados con Tioridazina está contraindicado

El uso concomitante en pacientes tratados con Pimozide esta contraindicado

PRECAUCIONES

Activación de Manía / Hipomanía

Durante evaluaciones previas a la comercialización se detectó que la hipomanía o manía ocurrían en aproximadamente en el 1% de los pacientes unipolares tratados con Paroxetina comparada con el 0,3% en los pacientes tratados con placebo. Como con todas las drogas efectivas en el tratamiento de los trastornos depresivos mayores la Paroxetina debe ser utilizada con gran precaución en pacientes con historia o antecedentes de manía.

Discontinuación del tratamiento con Paroxetina

Se realizaron ensayos clínicos recientes sobre varias indicaciones aprobadas de Paroxetina empleando un régimen de disminución progresivo en vez de una abrupta discontinuación del tratamiento. El régimen de disminución progresivo utilizado en los ensayos clínicos con GAD y PTSD implica una disminución progresiva en la dosis diaria de 10 mg/día en intervalos semanales.

Cuando la dosis diaria de 20 mg/día fue rechazada, los pacientes continuaron con esta dosis 1 semana después de parar el tratamiento.

Con este régimen en estos estudios, los siguientes efectos adversos dieron una respuesta con una incidencia del 2% o mayor para la Paroxetina y de al menos el doble para el placebo: sueños anormales (2.3% vs 0.5%) parestesia (2.0% vs 0.4%) y vértigo (7.1% vs 1.5%).

Patologías cardíacas: La Paroxetina no produce cambios clínicos importantes en la presión arterial, en el ritmo cardíaco y en el ECG. Como con todas las drogas psicoactivas, se recomienda controlar con precaución el tratamiento de pacientes con patologías cardíacas.

Diabetes: El tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina puede alterar el control glucémico en pacientes con diabetes, posiblemente a causa de una mejoría de los síntomas depresivos. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina y/o hipoglucemiantes orales.

Akatisia : El uso de Paroxetina como de otros fármacos antidepresivos han sido asociados con el desarrollo de akatisia que esta caracterizada por una sensación de inquietud permanente y agitación psicomotriz y falta de habilidad para permanecer en reposo asociado a malestar generalizado.

Suicidio: La posibilidad de la tentativa de suicidio es inherente a la depresión y puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. La supervisión cercana de pacientes de riesgo elevado debe acompañarse de terapia inicial con la droga. Las prescripciones de Paroxetina se deben realizar para la cantidad más pequeña que sea útil al paciente, para reducir el riesgo de la sobredosis. (Ver Advertencias)

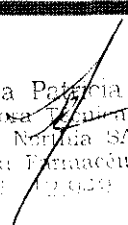
Hiponatremia: Varios casos de hiponatremia se han difundido con el inmediato lanzamiento de Paroxetina. La hiponatremia parecía ser reversible cuando la Paroxetina era discontinuada. La mayoría

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BR - Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

8


Dra. Monica Patricia Batt
Directora General
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M. N. 12.020



de estos eventos ocurrieron en individuos mayores, algunos en pacientes que tomaban diuréticos o quiénes presentaban depleción de volumen.

Sangrado anormal: Ha habido varios informes de la sangrado anormal (sobre todo equimosis y púrpura) asociados al inmediato lanzamiento del tratamiento con Paroxetina, incluyendo un informe de alteraciones en la agregación plaquetaria. Mientras que una relación causal a Paroxetina es confusa, la agregación plaquetaria alterada puede resultar del agotamiento de la serotonina de las plaquetas y contribuir a tales eventos.

Uso en pacientes con enfermedad concomitante: La experiencia clínica luego del inmediato lanzamiento de Paroxetina en pacientes con cierta enfermedad sistémica concomitante es limitada. Es recomendable precaución al usar Paroxetina en pacientes con enfermedades o condiciones que podrían afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. La Paroxetina no se ha evaluado ni se ha utilizado en grado apreciable en pacientes con una historia reciente del infarto de miocardio o de enfermedad cardíaca inestable. Excluyeron a los pacientes con estos diagnósticos de los estudios clínicos durante la prueba premarketing del producto. La evaluación de los electrocardiogramas de 682 pacientes que recibieron al inmediato lanzamiento Paroxetina en ensayos doble-ciego, placebo-controlados, sin embargo, no indicó que la Paroxetina esté asociada al desarrollo de anomalías significativas del ECG. Del mismo modo, Paroxetina no causa ningún cambio clínico importante en ritmo cardíaco o la presión arterial. Las concentraciones crecientes en plasma de Paroxetina ocurren en pacientes con una insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina < 30 ml/min) o una insuficiencia hepática severa. En tales pacientes se debe comenzar con una dosis más baja (véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Epilepsia: Como con otros antidepresivos, la Paroxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia.

Convulsiones: En general, la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con Paroxetina es menor al 0,1 %. Se debe suspender el tratamiento en caso de observarse convulsiones.

Terapia electroconvulsiva: No existen suficientes pruebas clínicas sobre la administración de Paroxetina en forma conjunta con una terapia electroconvulsiva.

Neurolépticos Antidepresivos: Como con otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS), La Paroxetina debe ser usado con precaución en pacientes recibiendo neurolépticos, ya que síntomas sugirieron casos de Síndrome Neuroléptico Maligno han sido comunicados con esta combinación.

ADVERTENCIAS

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular.

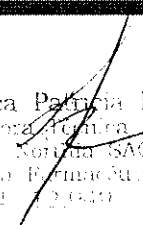
Esto incluye: que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas de tipo de agitación;

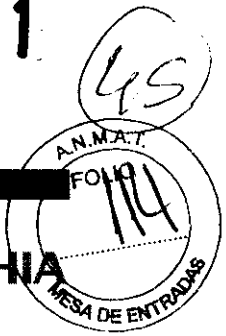
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;**
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.**

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA


Dra. Monica Patricia Butt
Directora General
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacología
M. N. 22.049



Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción controlada tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de Trastorno de Angustia con o sin Agorafobia, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, Akatisia, hipomanía y manía. Aunque la casualidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberán ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición suicida y reportado inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación de los pacientes por sus familiares o quienes a cargo de sus cuidados.

Ensayos clínicos controlados no han mostrado eficacia y no pueden sustentar el uso de Paroxetina en niños con trastorno Depresivo mayor (DSM IV).

La Paroxetina no esta indicada en menores de 18 años (Contraindicada)

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento de 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.

Drogas Inhibidoras de la Monoamino Oxidasa (IMAO):

Como con la mayoría de los antidepresivos, La Paroxetina no debe administrarse en combinación con drogas inhibidoras de la monoamino oxidasa (IMAO) o dentro de las 2 semanas de terminados el tratamiento con IMAO. Transcurridas las dos semanas, el tratamiento debe iniciarse con precaución y la dosis se debe aumentar en forma gradual hasta alcanzar una respuesta óptima. No deben administrarse los IMAO hasta dos semanas de terminado el tratamiento con Paroxetina.

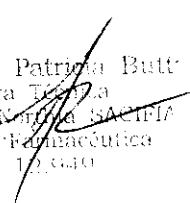
Como con otros pacientes tratados con drogas inhibidoras de la recaptación de serotonina en combinación con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), ha habido informes de serios y a veces fatales reacciones incluyendo hipertermia, rigidez, myoclonus, inestabilidad autonómica con fluctuaciones rápidas de signos vitales, y cambios de estados mentales incluyendo agitación extrema y progresiva hasta delirio y coma. Estas reacciones también se han reportado en pacientes que recientemente habían discontinuado la medicación y comenzaron un tratamiento con IMAO. Algunos casos se presentaron con características semejantes a Síndrome Neuroléptico Maligno.

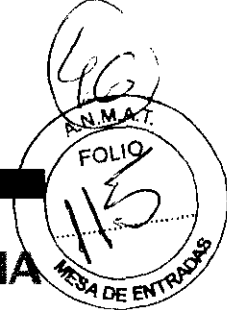
Mientras no hay datos en humanos que demuestren tal interacción con Paroxetina, datos limitados en animales sobre los efectos del uso combinado de Paroxetina con IMAOs sugieren que esta droga puede actuar sinérgicamente elevando la presión sanguínea y provocando excitación del comporta-

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIA LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA


Dra. Monica Patricia Butt
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Biotecnología Farmacéutica
M. N. 12340



miento. Por lo tanto se recomienda no usar Paroxetina en combinación con drogas inhibidoras de la monoamino oxidasa (IMAO). Se debe dejar un plazo de por lo menos 2 semanas después de un tratamiento con Paroxetina antes de comenzar con un IMAO.

Habilidad para utilizar / conducir máquinas: Las pruebas clínicas han demostrado que no se asocia el tratamiento con Paroxetina con el deterioro de las funciones cognitivas o psicomotoras. No obstante, como con todas las drogas psicoactivas, los pacientes deben ser prevenidos sobre su habilidad para manejar automóviles u operar maquinarias.

Embarazo y lactancia

La Paroxetina no deberá utilizarse durante el embarazo y durante la lactancia. Si el médico lo considera necesario deberá suspender la lactancia.

Riesgo de suicidio aumentado:

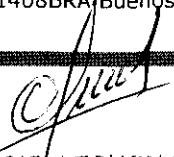
Los pacientes con desorden depresivo importante, adultos y pediátricos, pueden empeorar su depresión y/o la aparición de ideas y comportamiento suicida (suicidabilidad), estén tomando o no medicación antidepressiva, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. Aunque ha habido una preocupación de muchos años acerca de que los antidepressivos pueden tener un papel inductor en empeorar la depresión y la aparición de la suicidabilidad en ciertos pacientes, su papel causal no ha sido establecido. Sin embargo, los pacientes que son tratados con antidepressivos deben ser observados de cerca por lo antes expuesto sobre el empeoramiento y suicidabilidad, especialmente al principio de la terapia con la droga, o a la hora de cambios en la posología ya sea, en aumento o disminución. En los pacientes en que la depresión empeora persistentemente o que la suicidabilidad inesperada es severa, precipitadas al inicio, o en pacientes que no presentaban síntomas se deberá considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo posiblemente discontinuar la medicación. Debido a la posibilidad de co-morbilidad entre un desorden depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos y no psiquiátricos, las mismas precauciones se deben tener cuando se trate a pacientes con un desorden depresivo importante cuando se trate a pacientes con desórdenes psiquiátricos y no psiquiátricos.

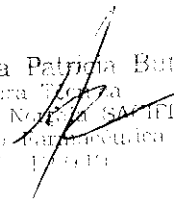
Los síntomas siguientes: ansiedad, agitación, ataques del Trastorno de Angustia con o sin Agorafobia, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, akatisia (enlentecimiento psicomotor), hipomanía, y manía, se han difundido en el adulto y los pacientes pediátricos que eran tratados con antidepressivos para el desorden depresivo mayor así como para otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una relación causal entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas en los pacientes para quienes tales síntomas son severos, precipitados al inicio, o pacientes sin síntomas, se debe considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo posiblemente discontinuar la medicación.

Las familias y quienes cuidan de los pacientes que son tratados con antidepressivos para el desorden depresivo mayor u otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas, deben ser alertados sobre la necesidad de supervisar a pacientes por la aparición de agitación, irritabilidad, y de los otros síntomas descritos arriba, así como la aparición de suicidabilidad, y difundir tales síntomas inmediatamente a los abastecedores del cuidado médico. Las prescripciones para Paroxetina se deben hacer por la can-

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA/Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.


Dra. Monica Patricia Butt
Directora Técnica
Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Buenos Aires - Argentina
M. N. 11.441



tividad más pequeña de comprimidos que puedan mantener estable al paciente, para reducir el riesgo de sobredosis. Si se ha tomado la decisión de discontinuar el tratamiento, se deberá hacer lo más rápido posible a sabiendas que dicha abrupta discontinuación se ha asociado con determinados síntomas (ver Precauciones y Posología- Discontinuación del tratamiento con Paroxetina, para la descripción de los riesgos de la discontinuación de la Paroxetina). **Debe ser observado que Paroxetina no está aprobada para el uso en tratar desórdenes en la población pediátrica.** Un episodio depresivo importante puede ser la presentación inicial del desorden bipolar. Se cree generalmente (no establecido sin embargo en ensayos controlados) que tratar tal episodio con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de precipitar un episodio de mixto / maniaco en pacientes con riesgo de desorden bipolar. Si cualesquiera de los síntomas descritos arriba representan tal una conversión es desconocida. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deben ser diagnosticados adecuadamente para determinarse si están cursando desorden bipolar; tal investigación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, desorden bipolar, y depresión. Debe ser observado que Paroxetina no está aprobada para el uso en la depresión bipolar.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La absorción y farmacocinética de La Paroxetina, no son afectadas por la ingestión de alimentos o antiácidos. Como con otros inhibidores de la recaptación de la Serotonina, las pruebas en animales indican que puede suceder una interacción entre La Paroxetina y el Triptofano resultando en un "síndrome serotoninérgico", los síntomas incluyen agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonías, taquicardia y temblor.

Las drogas que inducen o inhiben las enzimas hepáticas metabolizadoras pueden afectar el metabolismo o la farmacocinética de La Paroxetina.

Cimetidina: La Cimetidina inhibe muchas enzimas (oxidativas) del citocromo P450. En un estudio inmediato al lanzamiento de la Paroxetina fue dosificada por vía oral por 4 semanas. Las concentraciones estables del plasma para la Paroxetina fue aumentado en aproximadamente 50% durante la coadministración con la cimetidina oral para la última semana del ensayo I. Por lo tanto, cuando estas drogas se administran concurrentemente, deberá efectuarse un ajuste de la dosificación de Paroxetina según el efecto clínico.

Fenobarbital: El Fenobarbital induce o inhibe muchas enzimas (oxidativas) del citocromo P450. Cuando una sola dosis oral de Paroxetina fue coadministrada en forma constante con fenobarbital por 14 días, el AUC y el T_{1/2} de la Paroxetina se redujo (por un promedio del 25% y el 38%, respectivamente) comparado con el grupo en que la Paroxetina fue administrada sola. El efecto de la Paroxetina en la farmacocinética del Fenobarbital no fue estudiada. Puesto que la Paroxetina muestra una farmacocinética no lineal, los resultados de este estudio pueden no tratar el caso donde están ambas drogas coexistiendo crónicamente. No se considera ningún ajuste inicial de la dosificación de la Paroxetina necesaria cuando esta co-administrada con fenobarbital; cualquier ajuste subsecuente se debe indicar según efecto clínico.

Cuando se debe administrar Paroxetina en forma conjunta con un conocido inhibidor de la metabolización de la droga se recomienda utilizar la dosis mínima. No se considera necesario ajustar la dosis

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

inicial cuando se administra junto con inductores conocidos de la enzima metabolizadora de la droga. Cualquier ajuste subsiguiente en la dosis debe basarse en el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia). Aunque la Paroxetina no obstaculiza las funciones mentales o motrices causadas por el alcohol, no se recomienda la ingestión de alcohol en pacientes que están recibiendo Paroxetina. Las pruebas realizadas en un número determinado de personas sanas han demostrado que la Paroxetina no aumenta la sedación y la somnolencia asociadas al haloperidol, amilobarbitona u oxazepan cuando se administran en forma conjunta. Como con otros inhibidores de la Recaptación de la Serotonina, los estudios en animales indican que puede ocurrir una interacción entre la Paroxetina y los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).

Sumatriptan: Son pocos los informes postmarketing que describen a pacientes con debilidad, hiperreflexia, e incoordinación que sigue al uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y sumatriptan. Si el tratamiento concomitante con sumatriptan y un ISRS (ej., fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) se indica, se aconseja la observación apropiada del paciente.

Como no existen suficientes pruebas clínicas y se ha informado sobre interacciones del litio con otros inhibidores de la recaptación de la Serotonina, la administración concurrente de Paroxetina y el litio debe realizarse con precaución, controlando los niveles de litio en sangre.

La administración conjunta de Paroxetina y fenitoína se asocia con la disminución de las concentraciones de Paroxetina en plasma de voluntarios sanos y el incremento de reacciones adversas. Este incremento de reacciones adversas también puede relacionarse a la administración conjunta de Paroxetina con otros anticonvulsivantes. La información inicial indica que puede existir una interacción farmacodinámica entre Paroxetina y la warfarina que puede resultar en cambios en el tiempo de protrombina y en un incremento del sangrado. Por lo tanto, se debe administrar con mucha precaución a pacientes que reciben anticoagulantes orales.

La Paroxetina puede aumentar significativamente los niveles plasmáticos de prociclidina. La dosis de prociclidina debe ser reducida, si se observan efectos anticolinérgicos.

Como con otros antidepresivos, incluyendo a otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), La Paroxetina inhibe la isoenzima CYP2D6 del citocromo hepático P450. Esta inhibición conduce a un aumento en la concentración plasmática de drogas coadministradas que son metabolizadas por esta isoenzima, como ciertos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, la perfenazina y la tioridazina) y los antiarrítmicos del tipo 1c (por ejemplo, la propafenona y la flecainida). Además, los estudios in vitro han demostrado el ketoconazol, un inhibidor potente del citocromo P450 IIIA4, es por lo menos 100 veces más potente que la Paroxetina como inhibidor del metabolismo de varios sustratos para esta enzima, incluyendo terfenadina, astemizol, cisapride, triazolam, y ciclosporina. Por lo tanto en un estudio in vivo coadministrando Terfenadina con Paroxetina y siendo que no reveló ningún efecto de la Paroxetina en la farmacocinética de la Terfenadina, el grado de inhibición enzimática de la Paroxetina, es probable no tenga significación clínica.

Drogas ligadas altamente a las proteínas del plasma: Como la Paroxetina está ligada altamente a las proteínas del plasma, la administración de Paroxetina a un paciente que toma otra droga que sea de alta ligadura a las proteínas puede causar concentraciones libres crecientes de la otra droga, dando potencialmente por resultado acontecimientos adversos. Inversamente, los efectos nocivos podían resultar de la disminución de la Paroxetina por otras drogas altamente ligadas.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

5461

49




Digoxina: La farmacocinética de las concentraciones estables de la Paroxetina no fue alterada cuando se administraron con la digoxina en forma constante; la digoxina disminuyó su AUC por el 15% en la presencia de Paroxetina. Puesto que hay poca experiencia clínica, la administración concurrente de Paroxetina y de Digoxina, debe ser realizada con precaución.

Diazepan: Bajo condiciones de concentraciones estables, el diazepam no aparece afectar la cinética de la Paroxetina. Los efectos de la Paroxetina sobre el diazepam no fueron evaluados.

Betabloqueantes: En un estudio donde el propranolol fue dosificado vía oral por 18 días, las concentraciones estables en el plasma de propranolol eran inalteradas durante la co-administración de Paroxetina en su lanzamiento para los 10 días finales. Los efectos del propranolol en Paroxetina no se han evaluado (véase efectos adversos postmarketing)

Teofilina: Informes de niveles elevados de teofilina que se asociaron al inicio del tratamiento con Paroxetina se han divulgado. Mientras que esta interacción no se ha estudiado formalmente, se recomienda que los niveles del teofilina estén supervisados cuando estas drogas se administran concurrentemente.

Terapia Electroconvulsivante (TEC): No hay estudios clínicos del uso combinado de TEC y de Paroxetina.

Hipericina (remedio herbáceo St John's Wort): Al igual que con otros inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina, se puede producir interacciones farmacodinámicas entre la Paroxetina y la hipericina, las cuales pueden resultar en un aumento de efectos colaterales.

Potencial interacción con Tioridazina: Por sí sola la administración de tioridazina produce prolongación del intervalo QT, el cual se asocia con serias arritmias ventriculares, tales como arritmias del tipo de Torsade de Pointes, y muerte súbita. Este efecto parece ser en las dosis descriptas.

Estudios in vivo sugieren que las drogas que inhiben el citocromo P450 IID6, tales como Paroxetina, elevarían los niveles plasmáticos de Tioridazina. Por lo tanto se recomienda no utilizar Paroxetina en combinación con Tioridazina. (VER CONTRAINDICACIONES)

Potencial interacción con Pimozide : En estudios efectuados en voluntarios sanos con dosis diarias de Paroxetina de 60 mg. Se coadministro una dosis única de 2 mg. de pimozide observándose un incremento del AUC en 151% y la C_{max} del 62 % en relación a los valores observados cuando el pimozide fue administrado solo.

Debido al estrecho margen terapéutico del pimozide y su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT con el consiguiente riesgo de generar arritmias ventriculares de evolución fatal se recomienda no utilizar Paroxetina en asociación con Pimozide. (VER CONTRAINDICACIONES)

REACCIONES ADVERSAS

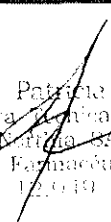
En los estudios clínicos controlados, las experiencias adversas más comunes observadas asociadas con el uso de Paroxetina y no observadas en incidencias equivalentes en pacientes tratados con placebo fueron: náuseas, somnolencia, sudoración, temblores, astenia, sequedad bucal, insomnio y disfunciones sexuales (incluyendo impotencia y desórdenes eyaculatorios, los cuales pueden estar asociados a la dosis), vértigo, constipación, diarrea e inapetencia. La mayoría de estos efectos adversos disminuyeron en intensidad y en frecuencia con la continuación del tratamiento y, generalmente no fue necesario suspender el mismo.

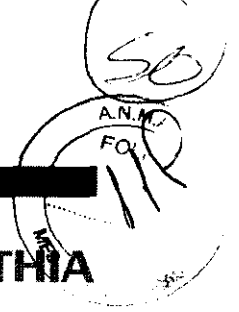
Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

14


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA


ra. Patricia Butt
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
A.F.N. 12.010



Adicionalmente, como es el caso con otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina, ha habido reportes espontáneos de:

Trastornos cardiovasculares: Hipotensión postural.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Hiponatremia; secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIHA).

Trastornos oculares: Visión anormal, incluyendo visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, sequedad bucal, diarrea y anorexia.

Trastornos generales: Insomnio, mareos, fatiga, somnolencia. Se han informado casos muy infrecuentes de reacciones alérgicas.

Trastornos Hepatobiliares: Se han informado anomalías en las pruebas de función hepática (PFH) Se han informado en análisis post-comercialización eventos tales como hepatitis a veces en asociación con ictericia y/o insuficiencia hepática.

Trastornos musculoesqueléticos: Artralgia, mialgia.

Trastornos neurológicos: Ataques epilépticos, temblores, efectos secundarios extrapiramidales, síndrome serotoninérgico.

Trastornos psiquiátricos: Alucinaciones, manía, confusión, agitación, ansiedad, despersonalización, ataque de Trastorno de Angustia con o sin Agorafobia, nerviosismo (estos síntomas pueden deberse a la condición subyacente).

Trastornos renales y urinarios: Retención urinaria.

Trastornos en la función reproductora: Hiperprolactinemia/galactorrea, disfunciones sexuales incluyendo trastornos eyaculatorios, anorgasmia.

Trastornos cutáneos: Rash, urticaria, equimosis, prurito, angioedema, sudoración.

La Paroxetina tiene menores probabilidades de estar asociado con la sequedad bucal, constipación y somnolencia que los antidepresivos tricíclicos.

Al igual que con otros Inhibidores Selectivos de la Serotonina, se han informado síntomas de retiro de la droga al suspender el tratamiento. Las pruebas disponibles no surgieron que los mismos se deban a una dependencia del fármaco. Se han informado síntomas de mareos, trastornos sensoriales, (por ejemplo, parestesias), ansiedad, trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación temblores, náuseas, sudoración y confusión al discontinuar abruptamente el tratamiento con Paroxetina. Por lo general son síntomas leves, se autolimitan y rara vez es necesario tratarlos. Ningún grupo especial de pacientes pareció ser más sensible a estos síntomas. Se recomienda, por lo tanto, que cuando ya no se necesite el tratamiento antidepresivo, se proceda a discontinuarlo gradualmente mediante reducción progresiva de la dosis.

Peso corporal y signos vitales: La pérdida significativa de peso puede ser un resultado indeseable del tratamiento con Paroxetina para algunos pacientes pero, en promedio, los pacientes en ensayos controlados con Paroxetina tenían pérdida mínima del peso (cerca de 1 libra) contra cambios más pequeños en placebo y control activo para las formulaciones de liberación inmediata. No se observó ningún cambio significativo en los signos vitales (presión arterial, pulso y temperatura) en los pacientes tratados con Paroxetina en ensayos clínicos controlados.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975



SOBREDOSIFICACIÓN

La información de sobredosis es limitada. Se han registrado intentos de sobredosis en pacientes que ingirieron 2000 mg solos o en combinación con otras drogas, incluido con alcohol. Los síntomas de sobredosis de Paroxetina descriptos hasta el momento incluyen náuseas, vómitos, temblores, dilatación pupilar, sequedad de mucosa, irritabilidad, sudoración, somnolencia, fiebre, cambios en la presión arterial, dolor de cabeza, contracciones musculares involuntarias, agitación, ansiedad, taquicardia, coma y convulsiones.

Se han descrito ocasionalmente eventos tales como cambios en el ECG coma y muy raramente un desenlace fatal pero generalmente cuando se asoció Paroxetina con otras drogas psicótropicas, con o si alcohol.

No se conoce un antídoto específico. El tratamiento debe realizarse con las medidas generales utilizadas para los casos de sobredosis con cualquier antidepressivo. La administración inmediata de carbón activado puede retrasar la absorción de la Paroxetina.

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

ABUSO Y DEPENDENCIA

Dependencia psicológica y física:

La Paroxetina no ha sido una sustancia sistemáticamente estudiada en animales y humanos por sus efectos potenciales acerca de abuso de consumo, tolerancia o dependencia psíquica. Es de remarcar que los ensayos clínicos no revelaron ninguna tendencia en cuanto al comportamiento de la droga y en la medida en que estas observaciones no fueron hallazgos sistemáticos resulta imposible predecir en relación a esta escasa experiencia si una droga con efecto sobre el Sistema Nervioso Central ha sido mal utilizada, empleada distraídamente o haber hecho abuso de la misma. Por lo tanto, en base a estas aseveraciones, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente sobre una historia personal de abuso de drogas y da paciente ser observado muy de cerca de fin de detectar tempranamente algún síntoma o signo clínico de mala utilización o abuso de la Paroxetina (desarrollo de tolerancia, incremento de la dosificación, comportamiento del fármaco).

Ante una eventual sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Centros de Intoxicación

Hospital Posadas "Toxicología"	☎	(011) - 4658-7777 (011) - 4654-6648
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez	☎	(011) - 4962-6666 (011) - 4962-2247

CONSERVACIÓN

Conservar éste producto a temperatura ambiente entre 10° C y 25° C. Proteger de la luz y la humedad.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

5461



NORTHIA

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los cuatro últimos para Uso Hospitalario.

Elaborado en: Virgilio 844 – CABA
Emblistado en: Madero 166 – CABA

“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N°
Fecha de Vencimiento:
Fecha de última revisión:

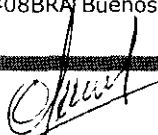
Directora Técnica: Dra. Mónica Patricia Butti – Bioquímica - Farmacéutica.

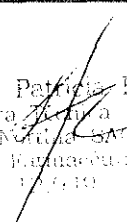
Laboratorios NORTHIA SACIFIA
Madero 135 - (C1408BRA)
Buenos Aires.
Argentina.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

17


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA


Dra. Monica Patricia Butti
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica - Farmacéutica
M. N. 135/166