

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paroxetina Jaba 20 mg comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de paroxetina, sob a forma de cloridrato hemi-hidratado.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, branco, ovalado, biconvexo, com marcação “20” numa das faces e ranhura de divisão na outra face.

O comprimido tem uma ranhura, podendo ser dividido em metades iguais quando necessário.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Tratamento de:

- Episódio Depressivo Major;
- Perturbação Obsessivo-Compulsiva;
- Perturbação de Pânico com e sem agorafobia;
- Perturbações de Ansiedade Social/Fobia Social;
- Perturbação de Ansiedade Generalizada;
- Perturbação Pós Stress Traumático.

4.2. Posologia e modo de administração

Recomenda-se que a paroxetina seja administrada uma vez ao dia, de manhã, com os alimentos.

O comprimido deverá ser deglutido de preferência, em vez de mastigado.

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAJOR

A dose diária recomendada é de 20 mg. Geralmente, a melhoria nos doentes inicia-se após uma semana mas poderá apenas tornar-se evidente a partir da segunda semana de tratamento.

Tal como com todos os fármacos antidepressivos, a dose deverá ser revista e ajustada, caso seja necessário, 3 a 4 semanas após início da terapêutica, e posteriormente, consoante seja considerado clinicamente conveniente. Em alguns doentes com resposta insuficiente a uma dose de 20 mg, a dose poderá ser aumentada gradualmente em 10 mg/dia até ao máximo de 50 mg/dia, de acordo com a resposta obtida.

Os doentes com depressão deverão ser tratados durante um período de tempo suficiente, de pelo menos 6 meses, para assegurar o desaparecimento completo da sintomatologia.

PERTURBAÇÃO OBSESSIVO-COMPULSIVA

A dose diária recomendada é de 40 mg. Os doentes deverão iniciar a terapêutica com uma dose de 20 mg/dia, que poderá ser aumentada gradualmente em 10 mg até à dose recomendada. No caso de se verificar uma resposta insuficiente após algumas semanas de tratamento com a dose recomendada, alguns doentes poderão beneficiar do aumento gradual da dose até ao máximo de 60 mg/dia.

Os doentes com perturbação obsessivo-compulsiva deverão ser tratados durante um período de tempo suficiente para assegurar o desaparecimento completo da sintomatologia. Este período poderá ser de vários meses ou ainda mais prolongado (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas).

PERTURBAÇÃO DE PÂNICO

A dose diária recomendada é de 40 mg. Os doentes deverão iniciar a terapêutica com uma dose de 10 mg/dia, aumentando-a gradualmente em 10 mg, de acordo com a resposta do doente até à dose recomendada. Recomenda-se uma dose inicial baixa, para minimizar a possibilidade de agravamento da sintomatologia de pânico, o que acontece normalmente na fase inicial do tratamento desta perturbação. No caso de se verificar uma resposta insuficiente após algumas semanas de tratamento com a dose recomendada, alguns doentes poderão beneficiar do aumento gradual da dose até ao máximo de 60 mg/dia.

Os doentes com perturbação de pânico deverão ser tratados durante um período de tempo suficiente para assegurar o desaparecimento completo da sintomatologia. Este período poderá ser de vários meses ou ainda mais prolongado (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas).

PERTURBAÇÃO DE ANSIEDADE SOCIAL/FOBIA SOCIAL

A dose diária recomendada é de 20 mg. No caso de se verificar uma resposta insuficiente após algumas semanas de tratamento com a dose recomendada, alguns doentes poderão beneficiar do aumento gradual da dose em 10 mg até ao máximo de 50 mg/dia. A utilização a longo prazo deverá ser regularmente avaliada (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas).

PERTURBAÇÃO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

A dose diária recomendada é de 20 mg. No caso de se verificar uma resposta insuficiente após algumas semanas de tratamento com a dose recomendada, alguns doentes poderão beneficiar do aumento gradual da dose em 10 mg até ao máximo de 50 mg/dia. A utilização a longo prazo deverá ser regularmente avaliada (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas).

PERTURBAÇÃO PÓS STRESS TRAUMÁTICO

A dose diária recomendada é de 20 mg. No caso de se verificar uma resposta insuficiente após algumas semanas de tratamento com a dose recomendada, alguns doentes poderão beneficiar do aumento gradual da dose em 10 mg até ao máximo de

50 mg/dia. A utilização a longo prazo deverá ser regularmente avaliada (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas).

INFORMAÇÕES GERAIS

SINTOMAS OBSERVADOS NA DESCONTINUAÇÃO DA PAROXETINA

Deverá evitar-se a descontinuação abrupta da terapêutica (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 4.8 Efeitos indesejáveis). O esquema terapêutico utilizado em ensaios clínicos, envolveu uma redução da dose diária em 10 mg em intervalos semanais. Se ocorrerem sintomas intoleráveis após a redução da dose ou a interrupção do tratamento, deverá retomar-se o tratamento com as doses anteriormente prescritas. Consequentemente, o médico poderá continuar a diminuir a dose mas em intervalos mais prolongados.

Populações Especiais

- **Idosos**

Verifica-se um aumento da concentração plasmática de paroxetina nos idosos, mas o intervalo de concentrações sobrepõe-se ao observado nos indivíduos mais jovens. A dose inicial deverá ser igual à dose inicial para os adultos. O aumento da dose poderá ser útil em alguns doentes, mas a dose máxima não deverá exceder os 40 mg/dia.

- **Crianças e adolescentes (7-17 anos)**

Os ensaios clínicos controlados revelaram que a paroxetina está associada a um risco aumentado de comportamento suicida e hostilidade, pelo que a paroxetina não deverá ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes. A eficácia não foi adequadamente demonstrada nestes ensaios (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 4.8 Efeitos indesejáveis).

- **Crianças com idade inferior a 7 anos**

A utilização de paroxetina não foi estudada em crianças com idade inferior a 7 anos. A segurança e eficácia não foram estabelecidas neste grupo etário, pelo que a paroxetina não deverá ser utilizada.

- **Insuficiência renal/hepática**

Verifica-se um aumento da concentração plasmática de paroxetina em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou com insuficiência hepática. Deste modo, deve manter-se a dose no limite inferior do intervalo de doses recomendado.

4.3. Contra-indicações

Hipersensibilidade à paroxetina ou a qualquer dos excipientes.

A paroxetina está contra-indicada em associação com inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

Em situações excepcionais, a linezolida (um antibiótico que é um IMAO não-selectivo reversível) pode ser administrada em associação à paroxetina se forem garantidas as condições para uma observação atenta dos sintomas da síndrome serotoninérgica e monitorização da pressão arterial (ver secção 4.5).

O tratamento com paroxetina poderá ser iniciado:

- 2 semanas após suspensão do tratamento com IMAO irreversível, ou
- pelo menos 24 horas após suspensão do tratamento com IMAO reversível (p. ex.: moclobemida e linezolida).

Pelo menos uma semana deverá decorrer entre a descontinuação da paroxetina e o início da terapêutica com qualquer IMAO.

A paroxetina não deve ser utilizada em associação à tioridazina visto que, tal como com outros fármacos que inibem a enzima hepática CYP450 2D6, a paroxetina pode aumentar os níveis plasmáticos da tioridazina (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção). A administração de tioridazina por si só pode provocar um aumento do intervalo QTc, com arritmia ventricular grave associada tal como *torsades de pointes* e morte súbita.

A paroxetina não deverá ser utilizada em associação com pimozida (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento com paroxetina deverá ser iniciado com precaução, 2 semanas após a suspensão do tratamento com IMAO irreversível ou 24 horas após a suspensão do tratamento com IMAO reversível.

A dose de paroxetina deverá ser aumentada gradualmente até se obter a resposta óptima (ver secção 4.3 Contra-indicações e 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

A paroxetina não deverá ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Foram observados com maior frequência comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e fúria) em ensaios clínicos com crianças e adolescentes que se encontravam a tomar antidepressivos, em comparação com os que estavam a tomar placebo. Se, não obstante, com base na necessidade clínica, a decisão de tratamento for tomada, o doente deverá ser rigorosamente monitorizado em relação ao aparecimento de sintomas suicidas. Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes no que se refere ao crescimento, à maturação e ao desenvolvimento cognitivo e comportamental.

Suicídio/pensamentos suicidas ou agravamento do estado clínico

A depressão está associada a um aumento do risco de pensamentos suicidas, auto-agressão e suicídio (eventos relacionados com suicídio). Este risco pode persistir até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como a melhoria pode não ocorrer durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os doentes deverão ter uma vigilância mais apertada até que ocorra essa melhoria. É um dado da experiência clínica que o risco de suicídio pode aumentar durante a fase inicial da recuperação.

Outras patologias psiquiátricas para as quais a paroxetina é prescrita, poderão estar também associadas ao aumento do risco de eventos relacionados com suicídio. Em adição, estes estados poderão ser co-mórbidos com a perturbação de depressão major. As precauções utilizadas no tratamento de doentes com depressão major, deverão ser consideradas também no tratamento de doentes com outras perturbações psiquiátricas.

Os doentes com história de eventos relacionados com suicídio, ou aqueles que apresentem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento,

estão sujeitos a um maior risco de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio, devendo por isso ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo com fármacos antidepressivos em doentes adultos com perturbações psiquiátricas, mostrou um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos em comparação com placebo, em doentes com idade inferior a 25 anos (ver também a secção 5.1).

A terapêutica farmacológica deverá ser acompanhada de supervisão atenta dos doentes em particular os doentes em elevado risco, especialmente no início do tratamento e após alterações da dose. Os doentes (e familiares dos doentes) deverão ser alertados para a necessidade de monitorização de qualquer agravamento do estado clínico, de comportamentos ou pensamentos suicidas e alterações não habituais do comportamento, devendo contactar imediatamente o médico se estes sintomas se manifestarem.

Acatisia/distúrbio psicomotor

A utilização de paroxetina está associada ao desenvolvimento de acatisia, que se caracteriza por um sentimento interior de desassossego e agitação psicomotora tais como a incapacidade de permanecer sentado ou estar imóvel, habitualmente associada a inquietação subjectiva. É mais provável que esta situação possa ocorrer durante as primeiras semanas de tratamento. Em doentes que desenvolvam estes sintomas, o aumento da dose poderá ser prejudicial.

Síndrome serotoninérgica/síndrome maligna dos neurolépticos

Em casos raros, o desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica ou síndrome maligna dos neurolépticos poderá ocorrer em associação ao tratamento com paroxetina, particularmente quando utilizada em combinação com outros fármacos serotoninérgicos e/ou neurolépticos. Como estas síndromes poderão originar situações de risco de vida, o tratamento com paroxetina deverá ser interrompido se ocorrerem tais eventos (caracterizados por conjuntos de sintomas tais como hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonómica com possível flutuação rápida dos sinais vitais, alterações dos estados mentais incluindo confusão, irritabilidade, agitação extrema que poderá progredir para delírio e coma) e deverá ser iniciado o tratamento sintomático de suporte padrão. Devido ao risco de síndrome serotoninérgica a paroxetina não deverá ser utilizada em combinação com percursores da serotonina (tais como L-triptofano, oxitriptano).

(ver secção 4.3 Contra-indicações e 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

Mania

Tal como todos os antidepressivos, a paroxetina deverá ser cuidadosamente utilizada em doentes com história de mania. A paroxetina deverá ser descontinuada em qualquer doente que entre em fase de mania.

Insuficiência renal/hepática

Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência renal grave ou com insuficiência hepática. (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Diabetes

Nos doentes diabéticos, o tratamento com inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) pode alterar o controlo glicémico. Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou antidiabéticos orais.

Epilepsia

Tal como outros antidepressivos, a paroxetina deverá ser utilizada com precaução em doentes com epilepsia.

Convulsões

A incidência global de convulsões é inferior a 0,1%, em doentes tratados com paroxetina. O fármaco deverá ser imediatamente descontinuado em qualquer doente que desenvolva convulsões.

Electrochoque Terapêutico (ECT)

Existe pouca experiência clínica relativamente à administração concomitante de paroxetina com ECT.

Glaucoma

Tal como outros ISRS, a paroxetina pode causar midríase e deve ser utilizada com precaução em doentes com glaucoma de ângulo fechado ou história de glaucoma.

Patologia cardíaca

Devem ser tomadas as precauções habituais nos doentes cardíacos.

Hiponatremia

Foi relatada raramente, hiponatremia, predominantemente nos idosos. Deverão ser tomadas precauções em doentes em risco de hiponatremia, ex: com terapêutica associada e cirrose. A hiponatremia reverte geralmente com a descontinuação da paroxetina.

Hemorragia

Foram notificados casos de hemorragia da pele, como equimoses e púrpura associados à utilização de ISRS. Foram notificadas outras alterações hemorrágicas, ex: hemorragia gastrointestinal. Os doentes idosos poderão correr um risco acrescido.

Recomenda-se precaução na administração concomitante com anticoagulantes orais, fármacos com efeito na função plaquetária ou outros fármacos que possam aumentar o risco de hemorragia (ex: antipsicóticos atípicos como a clozapina, fenotiazinas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), inibidores da COX-2) e também em doentes com história de alterações hemorrágicas, ou condições de predisposição para hemorragias.

Sintomas observados na descontinuação do tratamento com paroxetina

Os sintomas de descontinuação da terapêutica com paroxetina são comuns, particularmente se o tratamento for interrompido abruptamente (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis). Nos ensaios clínicos, os efeitos adversos observados na descontinuação do tratamento ocorreram em 30% dos doentes tratados com paroxetina comparado com 20% dos doentes tratados com placebo. A ocorrência de sintomas de descontinuação não significa que o medicamento provoque dependência. O risco de ocorrência de sintomas de descontinuação poderá depender de vários factores incluindo a duração e dose de tratamento e a velocidade de redução da dose. Foram relatados tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesias e sensação de choque eléctrico e zumbidos) distúrbios do sono (incluindo sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão, sudação, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e distúrbios visuais. Estes sintomas são geralmente ligeiros a moderados, no entanto em alguns doentes poderão ser graves. Os sintomas ocorrem habitualmente nos primeiros dias de descontinuação do tratamento, mas existem relatados muito raros destes efeitos em doentes que inadvertidamente falharam uma administração. Estes sintomas são geralmente auto-limitados e resolvem-se dentro de 2 semanas, no entanto em alguns indivíduos

poderão ser prolongados (2-3 meses ou mais). Deste modo, recomenda-se que a dose de paroxetina seja gradualmente diminuída durante a descontinuação do tratamento por um período de algumas semanas ou meses, de acordo com as necessidades do doente (ver “Sintomas observados na descontinuação do tratamento com paroxetina”, secção 4.2 Posologia e modo de administração).

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Fármacos serotoninérgicos

Tal como com outros ISRS, a administração concomitante com fármacos serotoninérgicos pode levar à incidência de efeitos associados à 5-hidroxitriptamina (síndrome serotoninérgica: ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Deverão ser tomadas precauções e é necessária uma monitorização clínica rigorosa quando os fármacos serotoninérgicos (como L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, ISRS, lítio e preparações de Erva de São João - *Hypericum perforatum*) são associados à paroxetina. A utilização concomitante de paroxetina e IMAOs está contra-indicada **devido ao risco de síndrome serotoninérgica** (ver secção 4.3 Contra-indicações).

Pimozida

Um estudo com uma dose única baixa de pimozida (2 mg) mostrou o aumento de 2,5 vezes em média dos níveis de pimozida após administração concomitante de 60 mg de paroxetina. Este facto pode ser explicado pelas conhecidas propriedades inibitórias da paroxetina sobre o CYP2D6. Devido à estreita margem terapêutica da pimozida e à sua conhecida capacidade para o prolongamento do intervalo QT, a administração concomitante de pimozida e paroxetina está contra-indicada (ver secção 4.3 Contra-indicações).

Enzimas metabolizantes de fármacos

O metabolismo e farmacocinética da paroxetina podem ser afectados pela indução ou inibição de enzimas metabolizantes de fármacos.

Nos casos em que a paroxetina seja administrada concomitantemente com um inibidor conhecido das enzimas metabolizantes de fármacos, deve considerar-se a utilização de doses no limite inferior do intervalo de doses recomendado.

Quando a paroxetina for administrada concomitantemente com indutores conhecidos das enzimas metabolizantes de fármacos (ex: carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína) não é considerado necessário ajuste inicial de dose. Qualquer ajuste de dose subsequente deve ser orientado pelo efeito clínico (tolerância e eficácia).

Fosamprenavir/ritonavir: A administração concomitante de fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes por dia com 20 mg por dia de paroxetina em voluntários saudáveis durante 10 dias, diminuiu significativamente os níveis plasmáticos de paroxetina em aproximadamente 55%. Os níveis plasmáticos de fosamprenavir/ritonavir durante a administração concomitante de paroxetina foram semelhantes aos valores de referência de outros estudos, indicando que a paroxetina não teve efeito significativo no metabolismo de fosamprenavir/ritonavir. Não existem dados disponíveis sobre os efeitos da administração concomitante a longo prazo de paroxetina e fosamprenavir/ritonavir excedendo 10 dias.

Prociclidina: a administração diária de paroxetina aumenta significativamente os níveis plasmáticos da prociclidina. Caso se observem efeitos anticolinérgicos, a dose de prociclidina deverá ser reduzida.

Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio. A administração concomitante não demonstrou qualquer efeito sobre o perfil farmacocinético/dinâmico em doentes epiléticos.

Potência inibitória da paroxetina sobre o CYP2D6

Tal como com outros antidepressivos, incluindo outros ISRS, a paroxetina inibe a enzima CYP2D6 do citocromo P₄₅₀ hepático. A inibição da CYP2D6 pode provocar o aumento das concentrações plasmáticas de fármacos metabolizados por esta enzima administrados concomitantemente. Estes incluem alguns antidepressivos tricíclicos (por exemplo: clomipramina, nortriptilina e desipramina), neurolépticos do grupo da fenotiazina (por exemplo: perfenazina e tioridazina, ver secção 4.3 Contra-indicações), risperidona, atomoxetina, alguns antiarrítmicos Tipo 1c (por exemplo: propafenona e flecainida) e metoprolol. Não se recomenda a utilização de paroxetina em combinação com metoprolol quando usado na insuficiência cardíaca, devido à estreita margem terapêutica do metoprolol nesta indicação.

Álcool

Tal como com outros fármacos psicotrópicos, os doentes deverão evitar a ingestão de álcool enquanto tomarem paroxetina.

Anticoagulantes orais

Poderá ocorrer uma interacção farmacodinâmica entre a paroxetina e os anticoagulantes orais. A administração concomitante de paroxetina e anticoagulantes orais pode levar a um aumento da actividade anticoagulante e do risco de hemorragia. Assim, a paroxetina deverá ser utilizada com precaução em doentes em tratamento com anticoagulantes orais. (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)

AINEs, ácido acetilsalicílico e outros agentes antiplaquetários

Poderá ocorrer uma interacção farmacodinâmica entre a paroxetina e os AINEs/ácido acetilsalicílico. A administração concomitante de paroxetina e AINEs/ácido acetilsalicílico pode levar a um aumento do risco de hemorragia. (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)

Recomenda-se precaução em doentes a tomar ISRS em associação com anticoagulantes orais, fármacos com efeito na função plaquetária ou que aumentem o risco de hemorragia (por exemplo: antipsicóticos atípicos como a clozapina, fenotiazinas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), inibidores da COX-2) e também em doentes com história de alterações hemorrágicas, ou condições de predisposição para hemorragias.

4.6. Gravidez e aleitamento

Gravidez

Alguns estudos epidemiológicos sugeriram um aumento ligeiro do risco de malformações cardiovasculares (p. ex. defeitos do septo ventricular (maioria) e auricular), associado à utilização de paroxetina durante o primeiro trimestre de gravidez, sendo no entanto o mecanismo desconhecido. Os resultados sugerem que o risco de uma criança nascer com defeitos cardiovasculares após exposição materna à paroxetina é menor que 2/100, comparado com uma taxa esperada destes defeitos de aproximadamente 1/100 na população em geral. Os dados disponíveis não sugerem um aumento da taxa global de malformações congénitas.

A paroxetina só deverá ser utilizada durante a gravidez quando estritamente indicada. O médico deverá ponderar a opção de alternativas terapêuticas em mulheres grávidas ou que planeiem engravidar. A descontinuação abrupta do tratamento durante a

gravidez deverá ser evitada (ver “Sintomas observados na descontinuação do tratamento com paroxetina”, secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Os recém-nascidos deverão ser observados nos casos em que a paroxetina continuou a ser utilizada em estádios avançados da gravidez, particularmente no terceiro trimestre.

Os sintomas seguintes poderão ocorrer no recém-nascido após utilização materna da paroxetina em estádios avançados da gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, temperatura instável, dificuldades de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em adormecer. Estes sintomas poderão estar relacionados tanto com efeitos serotoninérgicos como com sintomas de descontinuação. Na maioria dos casos, as complicações iniciam-se imediatamente ou brevemente (<24 horas) após o parto.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, mas não indicaram efeitos prejudiciais directos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embriofetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica).

Aleitamento

A paroxetina é excretada em pequenas quantidades no leite materno. Em estudos publicados, as concentrações séricas nos lactentes foram indetectáveis (< 2 ng/ml) ou muito baixas (< 4 ng/ml), e não foram observados efeitos do fármaco nestes lactentes. Não sendo esperados quaisquer efeitos, o aleitamento poderá ser considerado.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A experiência clínica demonstrou que a terapêutica com paroxetina não está associada a uma redução das funções cognitivas e psicomotoras. Todavia, tal como todos os fármacos psicoactivos, os doentes devem ser alertados para a sua capacidade para conduzir veículos automóveis ou operar com máquinas.

Embora a paroxetina não agrave a redução da perícia motora e mental provocada pelo álcool, a utilização concomitante de paroxetina e álcool não é aconselhável.

4.8. Efeitos indesejáveis

Alguns dos efeitos adversos seguidamente descritos poderão diminuir de intensidade e frequência com a continuação do tratamento e não conduzem geralmente à interrupção do tratamento. Os efeitos adversos encontram-se descritos seguidamente por sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$), incluindo comunicações isoladas.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: hemorragia anormal, predominantemente da pele e das membranas mucosas (na maioria equimoses).

Muito raros: trombocitopenia.

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: reacções alérgicas (incluindo urticária e angioedema)

Doenças endócrinas

Muito raros: síndrome de secreção inadequada de hormona anti-diurética (SIHAD).

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Aumento dos níveis de colesterol, diminuição do apetite.

Raros: hiponatremia

A hiponatremia foi predominantemente notificada em doentes idosos e é por vezes devida ao síndrome de secreção inadequada da hormona anti-diurética (SIHAD).

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: sonolência, insónia, agitação.

Pouco frequentes: confusão, alucinações.

Raros: reacções maníacas, ansiedade, despersonalização, ataques de pânico, acatisia (ver secção 4.4).

Frequência desconhecida: ideação suicida e comportamento suicida.

Foram notificados casos de ideação suicida e comportamento suicida durante o tratamento com paroxetina ou imediatamente após a sua descontinuação (ver secção 4.4).

Estes sintomas poderão também dever-se à doença subjacente.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, tremor, cefaleia.

Pouco frequentes: perturbações extra-piramidais.

Raros: convulsões.

Muito raros: síndrome serotoninérgica (os sintomas poderão incluir agitação, confusão, diaforese, alucinações, hiper-reflexia, mioclonia, arrepios, taquicardia e tremor).

Os relatos de perturbações extra-piramidais incluindo distonia orofacial, têm ocorrido, por vezes, em doentes com perturbações do movimento subjacentes ou em tratamento com neurolépticos.

Doenças auriculares e do labirinto

Frequência desconhecida: zumbidos.

Afecções oculares

Frequentes: visão turva.

Pouco frequentes: midríase (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Muito raros: glaucoma agudo.

Cardiopatias

Pouco frequentes: taquicardia sinusal.

Raros: bradicardia

Vasculopatias

Pouco frequentes: aumento ou diminuição transitória da pressão arterial, hipotensão postural.

Foram relatados aumentos ou diminuições transitórias na pressão arterial após o tratamento com paroxetina, habitualmente em doentes com hipertensão ou ansiedade pré-existentes.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: bocejo.

Doenças gastrintestinais

Muito frequentes: náuseas.

Frequentes: obstipação, diarreia, secura de boca.

Muito raros: hemorragia gastrintestinal.

Afecções hepatobiliares

Raros: elevação das enzimas hepáticas.

Muito raros: efeitos hepáticos (hepatite, por vezes associada a icterícia e/ou insuficiência hepática).

Foi relatada elevação das enzimas hepáticas. Foram também relatados muito raramente durante o período de pós-comercialização efeitos hepáticos (como hepatite, por vezes associada a icterícia e/ou insuficiência hepática). Se a elevação dos resultados dos testes da função hepática for prolongada, deverá ser considerada a descontinuação da paroxetina.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: sudação.

Pouco frequentes: erupções cutâneas, prurido.

Muito raros: reacções de fotossensibilidade.

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: retenção urinária, incontinência urinária.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito frequentes: disfunção sexual.

Raros: hiperprolactinemia/galactorreia.

Muito raros: priapismo.

Afecções musculoesqueléticas

Raros: artralgia, mialgia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: astenia, aumento de peso.

Muito raros: edema periférico.

SINTOMAS OBSERVADOS NA DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO COM PAROXETINA

Frequentes: tonturas, distúrbios sensoriais, perturbações de sono, ansiedade, cefaleias.

Pouco frequentes: agitação, náuseas, tremor, confusão, sudação, instabilidade emocional, distúrbios visuais, palpitações, diarreia, irritabilidade.

A descontinuação do tratamento com paroxetina (particularmente quando abrupta) poderá originar sintomas como tontura, distúrbios sensoriais (incluindo parestesias e sensação de choque eléctrico e zumbidos), perturbações de sono (incluindo sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão, sudação, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e distúrbios visuais.

Na maioria dos doentes estes efeitos são ligeiros a moderados e são auto-limitados, no entanto em alguns doentes poderão ser graves e/ou prolongados. Por esse motivo é aconselhável que se efectue uma descontinuação gradual da dose quando o tratamento com paroxetina já não for necessário (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração e 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

EFEITOS ADVERSOS OBSERVADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS EM PEDIATRIA

Em ensaios clínicos de curta duração (até 10-12 semanas) realizados em crianças e adolescentes, foram reportados os seguintes efeitos adversos em pelo menos 2% dos doentes, tendo ocorrido numa taxa pelo menos duas vezes superior àquela verificada com o placebo: aumento dos comportamentos suicidas (incluindo tentativas de suicídio e pensamentos suicidas), comportamentos de auto-agressão e aumento da

hostilidade. Os pensamentos suicidas e tentativas de suicídio foram observados principalmente em ensaios clínicos em adolescentes com perturbação depressiva major. O aumento da hostilidade ocorreu particularmente em crianças com perturbação obsessivo-compulsiva e especialmente em crianças com idade inferior a 12 anos. Os efeitos mais frequentemente observados no grupo tratado com paroxetina do que no grupo placebo foram: diminuição do apetite, tremor, sudorese, hipercinésia, agitação, labilidade emocional (incluindo choro, oscilações de humor).

Em estudos que utilizaram um esquema de diminuição progressiva de dose, os sintomas relatados durante a fase de diminuição da dose ou após a descontinuação da paroxetina, em pelo menos 2% dos doentes numa taxa pelo menos duas vezes superior àquela verificada com o placebo foram: labilidade emocional (incluindo choro, oscilações de humor, auto-agressão, ideação suicida e tentativas de suicídio) nervosismo, tonturas, náuseas e dor abdominal (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

4.9. Sobredosagem

Sinais e sintomas

A informação obtida através de casos de sobredosagem com paroxetina evidencia uma larga margem de segurança.

A experiência de sobredosagem com paroxetina indicou que, para além dos sintomas mencionados em 4.8 Efeitos Indesejáveis, também foram referenciados vômitos, febre, e contracções musculares involuntárias.

Geralmente a recuperação ocorre sem sequelas graves mesmo quando são administradas doses isoladas de paroxetina superiores a 2000 mg. Casos de coma ou alterações no ECG foram ocasionalmente notificados e muito raramente ocorreram casos fatais, mas apenas quando a paroxetina foi administrada conjuntamente com outros psicotrpicos, com ou sem concomitância de álcool.

Tratamento

Desconhece-se qualquer antídoto específico.

O tratamento deverá consistir na aplicação das medidas geralmente utilizadas em situações de sobredosagem com qualquer outro antidepressivo. Quando apropriado, o estômago deverá ser esvaziado por indução de emese, lavagem gástrica ou ambos. Após evacuação, podem ser administrados 20 a 30 g de carvão activado de 4 em 4 horas ou de 6 em 6 horas, durante as primeiras 24 horas após ingestão. Estão indicadas as medidas de suporte, como sejam, monitorização frequente dos sinais vitais e observação clínica rigorosa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.9.3 - Antidepressores – inibidores selectivos da recaptção da serotonina, código ATC: N06A B05.

Mecanismo de acção

A paroxetina é um inibidor potente e selectivo da recaptção da 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), e considera-se que a sua acção antidepressiva e eficácia no tratamento da POC, Perturbação de Ansiedade Social/Fobia social, Perturbação de Ansiedade Generalizada, Perturbação Pós Stress Traumático e da Perturbação de Pânico está relacionada com a inibição específica da recaptção da 5-HT nos neurónios cerebrais.

Quimicamente, a paroxetina não está relacionada com os antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos ou com outros antidepressivos disponíveis.

A paroxetina possui fraca afinidade para os receptores colinérgicos muscarínicos e estudos animais indicaram apenas fracas propriedades anticolinérgicas.

De acordo com esta acção selectiva, estudos *in vitro* indicaram que, contrariamente aos antidepressivos tricíclicos, a paroxetina possui pouca afinidade para os receptores alfa1, alfa2 e beta-adrenérgicos, para os receptores da dopamina (D2), para os receptores tipo 5-HT1, 5-HT2 e receptores da histamina (H1). Esta falta de interacção com os receptores pós-sinápticos *in vitro* é substanciada por estudos *in vivo* que demonstram a ausência de propriedades depressivas do SNC e hipotensoras.

Efeitos farmacodinâmicos

A paroxetina não diminui a função psicomotora nem potencia os efeitos depressivos do etanol.

Tal como acontece com outros inibidores selectivos da recaptção da 5-HT, a paroxetina causa sintomas resultantes da excessiva estimulação dos receptores da 5-HT, quando administrada a animais, aos quais foram previamente administrados inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ou triptofano.

Estudos sobre o comportamento e sobre o EEG revelam que a paroxetina é ligeiramente activante em doses geralmente acima das necessárias para inibir a recaptção da 5-HT. As propriedades activantes não são do "tipo anfetamina".

Estudos animais revelam que a paroxetina é bem tolerada pelo sistema cardiovascular. A paroxetina não provoca alterações clinicamente significativas na pressão arterial, na frequência cardíaca e no ECG após administração a indivíduos saudáveis.

Estudos indicam que, contrariamente aos antidepressivos que inibem a recaptção da noradrenalina, a paroxetina possui uma apetência muito menor para inibir os efeitos anti-hipertensores da guanetidina.

No tratamento de perturbações depressivas, a paroxetina demonstrou eficácia comparável a outros antidepressivos padrão.

Existem algumas evidências que a paroxetina poderá ter valor terapêutico em doentes que não tenham respondido à terapêutica convencional.

A administração de paroxetina pela manhã não tem qualquer efeito prejudicial sobre a qualidade ou duração do sono. Para além disso, é provável que os doentes sintam uma melhoria do sono à medida que vão respondendo ao tratamento com paroxetina.

Análise de risco de suicídio em adultos

Uma análise específica para a paroxetina a partir de ensaios controlados com placebo em adultos com perturbações psiquiátricas, mostrou uma frequência superior de comportamentos suicidas em adultos jovens (idades compreendidas entre 18 e 24 anos) tratados com paroxetina em comparação com placebo (2,19% vs 0,92%). Este aumento não foi observado nos grupos de doentes com idade superior. Nos adultos com perturbação depressiva *major* (todas as idades), verificou-se um aumento da frequência de comportamentos suicidas nos doentes tratados com paroxetina em comparação com o placebo (0,32% vs 0,05%); todos os eventos foram tentativas de suicídio. No entanto, a maioria destas tentativas para a paroxetina (8 em 11) ocorreram em adultos mais jovens (ver secção 4.4).

Dose resposta

Nos estudos de dose fixa, observou-se uma curva de resposta plana, o que sugere que não existe vantagem em termos de eficácia na utilização de doses acima das recomendadas. No entanto, existem alguns dados clínicos que sugerem que o aumento da dose pode ser benéfico para alguns doentes.

Eficácia a longo prazo

A eficácia a longo prazo da paroxetina no tratamento da depressão foi demonstrada num estudo de manutenção durante 52 semanas e desenhado para a prevenção da recidiva: 12% dos doentes tratados com paroxetina (20-40 mg/dia) tiveram recidiva contra 28% dos doentes tratados com placebo.

A eficácia a longo prazo da paroxetina no tratamento da perturbação obsessivo-compulsiva foi estudada em três estudos de manutenção durante 24 semanas e desenhados para a prevenção da recidiva. Num dos três estudos foi atingida diferença significativa na proporção de recidivas entre o grupo de doentes tratados com paroxetina (38%) e o grupo placebo (59%).

A eficácia a longo prazo da paroxetina no tratamento da perturbação de pânico foi demonstrada num estudo de manutenção durante 24 semanas e desenhado para a prevenção da recidiva: 5% dos doentes tratados com paroxetina (10-40 mg/dia) tiveram recidiva contra 30% de doentes tratados com placebo. Estes dados foram confirmados por um estudo de manutenção durante 36 semanas.

A eficácia a longo prazo da paroxetina no tratamento da perturbação de ansiedade social, perturbação de ansiedade generalizada e perturbação pós stress traumático não foi suficientemente demonstrada.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A paroxetina é bem absorvida após administração oral e sofre metabolismo de primeira passagem. Devido ao metabolismo de primeira passagem, a quantidade de paroxetina disponível na circulação sistémica é inferior à absorvida no tracto gastrointestinal. A saturação parcial do efeito de primeira passagem e a reduzida depuração plasmática ocorrem porque a capacidade do organismo aumenta com doses únicas mais elevadas ou com doses múltiplas. Daí que haja um aumento desproporcionado das concentrações plasmáticas da paroxetina e, consequentemente, os parâmetros farmacocinéticos não são constantes, resultando numa cinética não linear. Todavia, esta não linearidade é geralmente pequena e está confinada aos indivíduos que atingem níveis plasmáticos baixos com doses baixas. Os níveis sistémicos no estado de equilíbrio são atingidos 7-14 dias após início da terapêutica com formulações de libertação imediata ou controlada e a farmacocinética parece não sofrer alteração durante a terapêutica a longo prazo.

Distribuição

A paroxetina é extensivamente distribuída pelos tecidos e os cálculos farmacocinéticos indicam que apenas 1% da paroxetina existente no organismo permanece no plasma. Em concentrações terapêuticas, aproximadamente 95% da paroxetina presente no plasma liga-se às proteínas.

Não se verificou qualquer correlação entre as concentrações plasmáticas da paroxetina e o efeito clínico (efeitos adversos e eficácia).

A passagem para o leite materno e para os fetos de animais de laboratório ocorre em pequenas quantidades.

Metabolismo

Os principais metabolitos da paroxetina são produtos polares e conjugados da oxidação e da metilação, que são prontamente eliminados. Face à sua relativa falta de actividade farmacológica, é pouco provável que contribuam para os efeitos terapêuticos da paroxetina.

O metabolismo não compromete a acção selectiva da paroxetina na recaptação 5-HT neuronal.

Eliminação

A excreção urinária da paroxetina inalterada é geralmente inferior a 2%, enquanto que cerca de 64% da dose é eliminada sob a forma de metabolitos. Cerca de 36% da dose é excretada nas fezes, provavelmente por via biliar, da qual a paroxetina inalterada representa menos de 1% da dose. Consequentemente, a paroxetina é quase inteiramente eliminada por metabolismo.

A excreção do metabolito é bifásica, sendo inicialmente resultado de metabolismo de primeira passagem, e posteriormente controlada por eliminação sistémica da paroxetina.

A semi-vida da eliminação é variável, contudo, é geralmente de cerca de 1 dia.

Populações especiais

Idosos e insuficientes renais/hepáticos

Existe um aumento das concentrações plasmáticas da paroxetina nos idosos e em indivíduos com insuficiência renal e hepática graves, porém, as variações das concentrações plasmáticas justapõem-se às de adultos saudáveis.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Foram conduzidos estudos toxicológicos em macacos *rhesus* e ratos albinos; em ambas as espécies a via metabólica é a mesma da descrita no ser humano. Conforme previsto para os compostos amino-lipofílicos, incluindo os antidepressivos tricíclicos, foi detectada fosfolipidose no rato. Tal não aconteceu nos estudos efectuados com primatas com uma duração de um ano e nos quais se utilizaram doses 6 vezes superiores às doses clínicas recomendadas.

Carcinogénese: nos estudos com uma duração de dois anos, efectuados em ratinhos e ratos, a paroxetina não teve efeito tumorigénico.

Genotoxicidade: não se observou genotoxicidade nos múltiplos testes realizados *in vitro* e *in vivo*.

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos revelaram que a paroxetina afecta a fertilidade dos machos e fêmeas. Nos ratos, foi observado um aumento da mortalidade das crias e atraso na ossificação. Estes efeitos estão provavelmente relacionados com toxicidade materna, não sendo considerados um efeito directo no feto/recém-nascido.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Fosfato dicálcico dihidratado
Amidoglicolato de sódio
Estearato de magnésio.

Revestimento:
Hipromelose
Macrogol 400
Polissorbato 80
Dióxido de titânio (E171).

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

3 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVdC opaco ou cloreto de polivinilo opaco (PVC) e alumínio. Poderão também ser utilizados frascos de plástico de polipropileno com tampa de polietileno.

Embalagens de 50 X 1 comprimido ou 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 250 e 500 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S.A.
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3
2740-298 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagem de 10 comprimidos a 20 mg - 5047386

Embalagem de 30 comprimidos a 20 mg - 5047485

Embalagem de 60 comprimidos a 20 mg – 5267281

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da Autorização de Introdução no Mercado: 26 Maio 2004

Data da Renovação da Autorização de Introdução no Mercado: 27 Setembro 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2008