

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dropax 10mg/ml gotas orais, solução

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml (1ml corresponde a 20 gotas) de DROPAX contém:

Paroxetina HCl 11,11 mg (equivalente a 10mg de paroxetina base)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gotas orais, solução

Frasco de 30 ou 60 ml.

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 de Stress Pós-traumático.

4.2. Posologia e modo de administração

O frasco contém uma pipeta de vidro doseadora graduada a 1 ml (1ml corresponde a 20 gotas equivalente a 10 mg de paroxetina base).

Uma gota equivale a 0,5 mg de paroxetina base.

É recomendável administrar DROPAX gotas orais uma vez ao dia, pela manhã durante o pequeno-almoço. As gotas têm que ser diluídas em água.

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 apropriado. Em alguns doentes com resposta insuficiente a uma dose de 20 mg, a dose poderá ser aumentada gradualmente em 10 mg até ao máximo de 50 mg/dia, de acordo com a resposta do doente.

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

PERTURBAÇÃO OBSESSIVO-COMPULSIVA (POC)

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 POC deverão ser tratados durante um período de tempo suficiente para assegurar o desaparecimento completo dos sintomas. 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 dos sintomas. 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 DE STRESS PÓS-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 DE PRIVAÇÃO OBSERVADOS NA DESCONTINUAÇÃO DA PAROXETINA

Deverá evitar-se a descontinuação abrupta da terapêutica (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e secção 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 de intolerância 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 numa forma mais gradual.

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. Adicionalmente, a eficácia não foi adequadamente demonstrada nestes ensaios (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e secção 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 conhecida à paroxetina ou a qualquer um dos excipientes.

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

Em circunstâncias excepcionais, a linezolida (um antibiótico que é um IMAO não selectivo reversível) pode ser administrado em combinação com a paroxetina desde que em instalações que permitam observação cuidadosa dos sintomas de síndrome da serotonina e monitorização da pressão arterial (ver secção 4.5)

O tratamento com paroxetina poderá ser iniciado:

- duas semanas após descontinuação de um IMAO irreversível, ou

- pelo menos 24 horas após descontinuação de um IMAO reversível (p. ex.: moclobemida, linezolid).

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 com a tioridazina visto que, tal como 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 isolada pode provocar uma prolongação do intervalo QTc, com arritmia ventricular grave associada tal como *torsades de pointes* e morte súbita.

A paroxetina não deve ser utilizada em associação com a 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, duas semanas após a suspensão do tratamento com um IMAO irreversível ou 24 horas após a suspensão do tratamento com um inibidor da MAO reversível. A dose de paroxetina deverá ser aumentada gradualmente até se obter a resposta óptima (ver secção 4.3 Contra-indicações e secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

Utilização em crianças e adolescentes com menos de 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 cólera) em ensaios clínicos com crianças e adolescentes tratados com antidepressivos, em comparação com os tratados com placebo. Se, com base na necessidade clínica, for decidido que o tratamento deve ser efectuado, o doente deverá ser cuidadosamente monitorizado para o aparecimento dos sintomas de suicídio. Adicionalmente, 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/ideação suicida ou agravamento da situação clínica

A depressão está associada a um aumento do risco de pensamentos suicidas, auto-agressão e suicídio (acontecimentos relacionados com o 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 melhoria. É um dado da experiência clínica que o risco de suicídio pode aumentar durante as fases iniciais da recuperação.

Outras perturbações psiquiátricas, para as quais a paroxetina é prescrita, poderão estar também associadas ao aumento do risco de acontecimentos relacionados com o suicídio. Adicionalmente, 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 acontecimentos relacionados com o suicídio, ou aqueles que apresentem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, apresentam um maior risco de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio, e devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

Uma meta-análise de estudos clínicos de fármacos antidepressivos controlados com placebo em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo (ver também secção 5.1).

A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa, em particular nos doentes de maior risco, especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas.

Os doentes (e os prestadores de cuidados de saúde dos doentes) deverão ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamento ou comportamento suicida e qualquer alteração não usual no comportamento, e procurar imediatamente assistência médica se estes sintomas se manifestarem.

Acatisia/agitação psicomotora

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 da serotonina/síndrome maligna dos neurolépticos

Em casos raros, o desenvolvimento de síndrome da serotonina 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 situação 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. 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 secção 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 interrompida 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 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 descontinuado em qualquer doente que desenvolva convulsões.

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 historial 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, por exemplo devido à terapêutica associada ou cirrose.

A hiponatremia reverte geralmente com a descontinuação da paroxetina.

Hemorragia

Foram notificados casos de distúrbios hemorrágicos da pele, como equimoses e púrpura associados aos ISRSs. Foram notificadas outras alterações hemorrágicas, ex: hemorragia gastrointestinal.

Os doentes idosos poderão apresentar um risco acrescido.

Recomenda-se precaução em doentes que tomam ISRSs concomitante com anticoagulantes orais, fármacos com efeito conhecido na função plaquetária ou outros fármacos que possam aumentar o risco de hemorragia (ex: antipsicóticos atípicos como a clozapina, fenotiazinas, a maioria dos ATCs, ácido acetilsalicílico, AINEs, inibidores da

COX-2) e também em doentes com história de alterações hemorrágicas, ou condições de predisposição para hemorragias.

Interacção com tamoxifeno

A paroxetina pode provocar diminuição da eficácia do tamoxifeno (ver secção 4.5). Recomenda-se que os médicos considerem usar antidepressivos alternativos com mínima actividade CYP2D6.

Sintomas de privação observados na descontinuação do tratamento com paroxetina

Os sintomas de privação quando a terapêutica é descontinuada são comuns, principalmente se a descontinuação for abrupta (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis). Nos ensaios clínicos, os acontecimentos 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 privação não significa que o medicamento apresente tolerância ou provoque dependência.

O risco de sintomas de privação poderá depender de vários factores incluindo a duração e dose de tratamento e a velocidade de redução da dose.

Foram relatadas tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesias e sensação de choque eléctrico e acufenos), distúrbios do sono (incluindo sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão, sudção, dor de cabeça, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e distúrbios visuais. Estes sintomas são geralmente ligeiros a moderados, no entanto em alguns doentes poderão ser de intensidade grave. Os sintomas ocorrem habitualmente nos primeiros dias de descontinuação do tratamento, no entanto, têm havido notificações muito raras de tais sintomas em doentes que se não tomaram inadvertidamente uma dose. Estes sintomas são geralmente auto-limitados e resolvem-se usualmente em 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 de privação observados na descontinuação da paroxetina”, secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Precauções para excipientes

Sacarose

Este medicamento contém sacarose, por isso doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência em sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento. Pode ser prejudicial para os dentes.

Etanol

O medicamento contém um agente aromatizante de anis que contém etanol; a quantidade total de etanol é de 26.4 mg/ml, assim cada dose contém uma quantidade de etanol que pode variar entre 0.0264 g e 0.158 g.

Deve ser tida em consideração em doentes alcoólicos, grávidas ou mulheres a amamentar, crianças e doentes com doenças hepáticas, ou epilepsia.

Para pessoas que pratiquem desporto, a utilização de medicamentos que contêm etanol podem originar um teste antidoping positivo, dependendo dos limites de concentração da alcoolemia permissíveis pelas várias associações desportistas.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Fármacos serotoninérgicos

Tal como com outros ISRSs, a administração concomitante com fármacos serotoninérgicos pode levar à incidência de efeitos associados à 5-HT (síndrome da serotonina: ver secção 4.3 Contra-indicações e secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Recomenda-se precaução e cuidadosa monitorização clínica quando fármacos serotoninérgicos (como L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, ISRSs, lítio, petidina e preparações de Erva de São João – *Hypericum perforatum*) são combinados com paroxetina.

Recomenda-se também precaução com o fentanilo usado na anestesia geral ou no tratamento da dor crónica. O uso concomitante de paroxetina com IMAOs está contra-indicado devido ao risco de síndrome da serotonina (ver secção 4.3 Contra-indicações).

Pimozida

Foi demonstrado um aumento dos níveis de pimozida em 2.5 vezes num estudo de dose baixa única de pimozida (2 mg) quando co-administrada com 60 mg de paroxetina. Isto

pode ser explicado pelas conhecidas propriedades inibitórias da paroxetina sobre a CYP2D6. Devido à estreita janela terapêutica associada à pimoza e à sua conhecida capacidade de prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de pimoza e paroxetina está contra-indicado (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 é co-administrada com um inibidor conhecido das enzimas metabolizantes de fármacos, deve considerar-se a utilização de doses de paroxetina no limite inferior do intervalo de doses recomendado.

Quando o medicamento é co-administrado com indutores conhecidos das enzimas metabolizantes de fármacos (ex: carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína) ou com fosamprenavir/ritonavir não se considera necessário o ajuste inicial de dose. Qualquer ajuste de dose da paroxetina (depois de iniciar o tratamento ou após descontinuação de um indutor enzimático) deve ser orientado pelo efeito clínico (tolerância e eficácia).

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

Potência inibitória da paroxetina sobre o CYP2D6

Tal como com outros antidepressivos, incluindo outros ISRSs, a paroxetina inibe a enzima CYP2D6 do citocromo P450 hepático. A inibição do 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.

Tamoxifeno é um pró-fármaco que necessita de activação metabólica pelo CYP2D6. A inibição do CYP2D6 pela paroxetina pode provocar concentrações plasmáticas reduzidas de um metabolito activo e portanto a uma redução da eficácia do tamoxifeno, especialmente em metabolizadores extensivos. Recomenda-se que os médicos considerem um antidepressivo alternativo com mínima actividade CYP2D6.

Álcool

Tal como com outros fármacos psicotrópicos, os doentes deverão evitar a ingestão de álcool enquanto estão a tomar 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 ISRSs concomitantemente com anticoagulantes orais, fármacos com efeito conhecido na função plaquetária ou que aumentem o risco de hemorragia (por exemplo: antipsicóticos atípicos como a clozapina, fenotiazinas, a maioria dos ATCs, ácido acetilsalicílico, AINEs, inibidores da COX- 2) e também em doentes com história de doenças hemorrágicas, ou condições que podem predispor para hemorragias.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Alguns ensaios clínicos demonstraram que os ISRS (incluindo a paroxetina) podem afectar a qualidade do esperma. Este efeito parece ser reversível com a descontinuação do tratamento. Estes ensaios não avaliaram o impacto na fertilidade, no entanto alterações na qualidade do esperma podem afectar a fertilidade de qualquer homem.

Gravidez

Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de malformações congénitas, principalmente cardiovasculares (p. ex. defeitos do septo ventricular e auricular), associado à utilização de paroxetina durante o primeiro trimestre de gravidez. O mecanismo é desconhecido. Os resultados sugerem que o risco de um recém-nascido apresentar malformações cardiovasculares após exposição materna à paroxetina é inferior a 2/100, comparado com uma taxa esperada destes defeitos de aproximadamente 1/100 na população em geral.

A paroxetina só deverá ser utilizada durante a gravidez quando estritamente indicada. O médico deverá ponderar a opção de terapêuticas alternativas em mulheres grávidas ou que planeiem engravidar. A descontinuação abrupta do tratamento deverá ser evitada durante a gravidez (ver “Sintomas de privação observados na descontinuação da paroxetina”, secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Os recém-nascidos devem ser observados, no caso da mãe continuar a tomar paroxetina nas fases mais avançadas da gravidez, principalmente no terceiro trimestre de gravidez.

Os seguintes sintomas poderão ocorrer no recém-nascido após utilização materna da paroxetina em estadios avançados da gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia,

convulsões, temperatura instável, dificuldades em se alimentar, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em dormir. Estes sintomas poderão ser devidos aos efeitos serotoninérgicos ou a sintomas de privação. Na maioria dos casos, as complicações iniciam-se imediatamente ou brevemente (<24 horas) após o parto.

Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de ISRSs durante a gravidez, em especial na fase final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPRN).

O risco observado foi de aproximadamente 5 casos por 1000 gravidezes. Na população em geral, ocorrem 1 a 2 casos de HPPRN por 1000 gravidezes.

Os estudos em animais demonstraram 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). Não foram observados quaisquer sinais de efeitos do fármaco nestes lactentes.

Uma vez que não se antecipam efeitos, o aleitamento pode 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

Algumas das reacções adversas descritas de seguida poderão diminuir em intensidade e frequência com a continuação do tratamento e não conduzem geralmente à interrupção do tratamento. As reacções adversas encontram-se descritas 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 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), muito raros ($< 1/10,000$), incluindo notificações 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 deve-se por vezes à síndrome de secreção inadequada da hormona anti-diurética (SIHAD).

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: sonolência, insónia, agitação, sonhos estranhos (incluindo pesadelos).

Pouco frequentes: confusão, alucinações.

Raros: reacções maníacas, ansiedade, despersonalização, ataques de pânico, acatisia (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Frequência desconhecida: ideação e comportamento suicida

Casos de ideação e comportamento suicida foram notificados 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, dor de cabeça.

Pouco frequentes: perturbações extra-piramidais.

Raros: convulsões, síndrome das pernas inquietas (SPI).

Muito raros: síndrome da serotonina (os sintomas poderão incluir agitação, confusão, diaforese, alucinações, hiperreflexia, 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.

Afecções oculares

Frequentes: visão turva.

Pouco frequentes: midriase (ver secção 4.4 Advertências e Precauções especiais de utilização)

Muito raros: glaucoma agudo.

Afecções do ouvido e do labirinto

Frequência desconhecida: acufenos

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 gastrointestinais

Muito frequentes: náuseas.

Frequentes: obstipação, diarreia, vómitos, boca seca.

Muito raros: hemorragia gastrointestinal.

Afecções hepatobiliares

Raros: elevação das enzimas hepáticas.

Muito raros: acontecimentos hepáticos (como 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 acontecimentos 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 e dos tecidos conjuntivos

Raros: artralgia, mialgia.

Dados epidemiológicos, sobretudo de estudos conduzidos em doentes com idade igual ou superior a 50 anos, evidenciam um risco aumentado de fracturas ósseas em doentes a tomar ISRS e ATCs. O mecanismo responsável por este risco ainda não é conhecido.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: astenia, aumento de peso.

Muito raros: edema periférico.

SINTOMAS DE PRIVAÇÃO OBSERVADOS NA DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO COM PAROXETINA

Frequentes: tonturas, distúrbios sensoriais, perturbações de sono, ansiedade, dor de cabeça.

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

A descontinuação da paroxetina (particularmente quando abrupta) origina frequentemente sintomas de privação.

Foram notificados sintomas como tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesias e sensação de choque eléctrico e acufenos), perturbações de sono (incluindo sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão, sudção, dor de cabeça, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e distúrbios visuais.

Geralmente, estes efeitos são ligeiros a moderados e são auto-limitados, no entanto, em alguns doentes, poderão ser graves e/ou prolongados. Por este 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 secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

ACONTECIMENTOS ADVERSOS OBSERVADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS

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 tratados com paroxetina, tendo ocorrido numa taxa pelo menos duas vezes superior àquela verificada com o placebo: aumento dos comportamentos relacionados com o suicídio (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 com adolescentes com Perturbação Depressiva *Major*. O aumento da hostilidade ocorreu principalmente em crianças com perturbação obsessivo-compulsiva e especialmente em crianças mais jovens com idade inferior a 12 anos. Os efeitos adicionais mais frequentemente observados com paroxetina comparado com o placebo foram: diminuição do apetite, tremor, sudção, hipercinesia, agitação, labilidade emocional (incluindo choro e oscilações de humor).

Em estudos que utilizaram um esquema de titulação, os sintomas relatados durante a fase de titulação ou após a descontinuação da paroxetina, numa frequência de pelo menos 2% dos doentes e numa taxa pelo menos duas vezes superior à do 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 na secção 4.8 Efeitos Indesejáveis, foram notificados febre e contracções musculares involuntárias. Geralmente, os doentes recuperaram sem sequelas graves, mesmo quando foram administradas doses isoladas de paroxetina até 2000 mg. Casos de coma ou alterações no ECG foram ocasionalmente notificados e, muito raramente, resultaram em casos fatais, geralmente quando a paroxetina foi administrada conjuntamente com outros psicotrópicos, com ou sem 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. Pode-se considerar a administração de 20-30 g de carvão activado se possível nas primeiras horas após a ingestão para diminuir a absorção da paroxetina. Estão indicadas as medidas de suporte, com frequente monitorização dos sinais vitais e observação rigorosa. O tratamento dos doentes deve ser conduzido de acordo com a adequabilidade clínica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de acção

A paroxetina é um inibidor potente e selectivo da recaptação 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 Stress Pós-traumático e da Perturbação de Pânico esteja relacionada com a inibição específica da recaptação da 5-HT nos neurónios cerebrais.

A paroxetina não está quimicamente 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 substantiada 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 com outros inibidores selectivos da recaptação 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 recaptação 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 recaptação da noradrenalina, a paroxetina possui muito menor propensão para inibir os efeitos anti-hipertensores da guanetidina.

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

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 do suicídio no adulto

A análise específica da paroxetina em estudos controlados com placebo em adultos com perturbações psiquiátricas demonstrou uma frequência superior de comportamentos suicidas em jovens adultos (18-24 anos) tratados com paroxetina quando comparados com placebo (2.19% vs 0.92%). Nos grupos com idade superior, não se observou este aumento. Em adultos com perturbação Depressiva Major (todas as idades), verificou-se um aumento na frequência de comportamento suicida nos doentes tratados com paroxetina comparados com placebo (0.32% vs 0.05%); todos estes eventos foram tentativas de suicídio. No entanto, a maioria destas tentativas associadas à paroxetina (8 de 11) ocorreram em jovens adultos (ver também secção 4.4).

Dose resposta

Nos estudos de dose fixa, observou-se uma curva de resposta plana, o que sugere não existir 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 stress pós-traumático não foi suficientemente demonstrada.

Acontecimentos adversos observados em ensaios clínicos pediátricos

Em ensaios clínicos de curta duração (até 10-12 semanas) realizados em crianças e adolescentes, foram notificados os seguintes acontecimentos adversos em pelo menos 2% dos doentes tratados com paroxetina, tendo ocorrido numa taxa pelo menos duas vezes superior àquela verificada com o placebo: aumento dos comportamentos relacionados com o suicídio (incluindo tentativas de suicídio e pensamentos suicidas), comportamentos de auto-agressão e aumento da hostilidade. Os pensamentos suicidas e tentativas de suicídio foram observados maioritariamente em ensaios clínicos com adolescentes com Perturbação Depressiva Major. O aumento da hostilidade ocorreu principalmente em crianças com perturbação obsessivo-compulsiva e especialmente em crianças mais jovens com idade inferior a 12 anos. Os acontecimentos adicionais mais frequentemente observados no grupo tratado com paroxetina comparado com o grupo placebo foram: diminuição do apetite, tremor, sudorese, hipercinesia, agitação, labilidade emocional (incluindo choro, oscilações de humor).

Em estudos que utilizaram um esquema de titulação, os sintomas relatados durante a fase de titulação ou na interrupção da paroxetina, numa frequência de pelo menos 2% dos doentes e numa taxa pelo menos duas vezes superior à do 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).

Em cinco estudos de grupo paralelo com duração de oito semanas até oito meses de tratamento, foram observados acontecimentos adversos relacionados com hemorragia, predominantemente da pele e membranas mucosas, em doentes tratados com paroxetina numa frequência de 1.74% comparado com 0.74% observado nos doentes tratados com placebo.

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. O que resulta num aumento desproporcional das concentrações plasmáticas da paroxetina e, conseqüentemente, os parâmetros farmacocinéticos não são constantes, resultando numa cinética não linear. No entanto, 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 humano 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 recaptção 5-HT neuronal.

Eliminação

A excreção urinária da paroxetina inalterada é geralmente inferior a 2%, enquanto a dos metabolitos é de cerca de 64% da dose. 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 eliminada quase na totalidade 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 grave e com insuficiência hepática, 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 para os humanos. Conforme previsto para os compostos amino-lipofílicos, incluindo os antidepressivos tricíclicos, foi detectada fosfolipidose no rato. Não se observou fosfolipidose nos estudos efectuados com primatas com uma duração de até um ano e com 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 na bateria de 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

hidroxipropilbetadex

Sacarose

Agente aromatizante de anis (anetol, água, etanol)

Benzoato de sódio E211

Água purificada

Ácido hidrolórico 1N

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

3 anos na embalagem original.

30 dias após abertura do frasco de 30 ml

60 dias após abertura do frasco de 60 ml

6.4. Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro de âmbar contendo 30ml ou 60 ml de solução, com fecho de alumínio branco com rosca e inviolável.

Com o frasco vem uma pipeta de vidro doseadora com fecho de polipropileno com rosca e resistente à abertura por crianças.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda

Rua Consiglieri Pedroso nº123,

2730-056 Barcarena

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frasco de 30 ml - 5928486

Frasco de 60 ml - *****

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

14 de Novembro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO