

Paxil CR®

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Paxil® CR

cloridrato de paroxetina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de liberação controlada.

Apresentado em embalagem com 10 ou 30 comprimidos de 25 mg ou 12,5 mg.

USO ORAL

USO ADULTO (ACIMA DE 18 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

paroxetina 12,5 mg

(equivalentes a 14,25 mg de cloridrato de paroxetina)

excipientes q.s.p 1 comprimido

Excipientes: hipromelose, lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, beenato de glicerila, óxido férrico amarelo, dispersão do copolímero de ácido metacrílico*, talco*, citrato de trietila*, Opadry amarelo**.

paroxetina 25 mg

(equivalentes a 28,51 mg de cloridrato de paroxetina)

excipientes q.s.p 1 comprimido

Excipientes: hipromelose, lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, beenato de glicerila, óxido férrico vermelho, dispersão do copolímero de ácido metacrílico*, talco*, citrato de trietila*, Opadry rosa**.

* Componentes do revestimento entérico.

** Componentes do revestimento aquoso.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos

Transtorno depressivo maior:

Paxil® CR é indicado para o tratamento dos sintomas do transtorno depressivo maior.

Transtorno do pânico:

Paxil® CR mostrou-se eficaz no tratamento do transtorno do pânico com e sem agorafobia.

Transtorno disfórico pré-menstrual:

Paxil® CR é indicado para o tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual (PMDD).

Transtorno de ansiedade social (fobia social)

Paxil® CR demonstrou ser eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade social, ou fobia social.

A eficácia dos comprimidos de Paxil® CR no tratamento de longa duração do transtorno de ansiedade social (fobia social) não foi avaliada. Portanto, se Paxil® CR tiver de ser administrado por períodos prolongados para tratamento desse transtorno, o médico deve reavaliar periodicamente a utilidade a longo prazo deste medicamento para cada paciente.

Crianças e adolescentes (menores de 18 anos)

Não é recomendado o uso de Paxil® CR, em qualquer de suas indicações, em crianças e adolescentes menores de 18 anos (ver Advertências e Precauções). A eficácia dos comprimidos de Paxil® CR não foi estudada em indivíduos dessa faixa etária. Estudos clínicos controlados do uso de paroxetina em comprimidos de liberação imediata em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior não demonstraram eficácia e não apoiam o uso de paroxetina no tratamento de crianças com depressão (ver Advertências e Precauções).

A segurança e a eficácia da paroxetina em crianças com menos que 7 anos de idade não foram avaliadas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O risco relativo de recorrência de depressão maior em idosos tratados com psicoterapia mais placebo foi 140% mais elevado que entre pacientes que receberam paroxetina, após um período de dois anos de acompanhamento [1].

Em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (GAD), a paroxetina é eficaz, mesmo a longo prazo, propiciando resolução dos sintomas, redução da ansiedade, melhora funcional significativa (redução média de 57% na escala HAM-A) e perfil de tolerabilidade superior ao dos benzodiazepínicos. Os índices de remissão são significativos e proporcionais à duração do tratamento, especialmente após três meses [2], [3], [4].

No transtorno disfórico pré-menstrual (PMDD), a paroxetina de liberação controlada – administrada de forma intermitente em doses de 12,5 ou 25 mg/dia durante a segunda metade do ciclo menstrual – melhorou significativamente o humor durante a fase lútea, bem como a gravidade dos sintomas e o comprometimento funcional[5]. A paroxetina de liberação controlada também foi eficaz em tratamento contínuo, com doses de 12,5 a 25 mg/dia, com apenas cerca de 10% de descontinuação [6]

Paxil CR®

- No transtorno do pânico, o uso de paroxetina de liberação controlada resultou em 73% dos pacientes livres de sintomas após dois meses de tratamento. O perfil de tolerabilidade mostrou-se bastante próximo do de placebo: descontinuação em 11% dos pacientes e eventos adversos graves na mesma proporção observada com placebo, de 2%.
- Em pacientes ambulatoriais com transtorno depressivo maior (MDD) grave, a paroxetina de liberação controlada é eficaz e bem tolerada, com resposta até 140% superior à obtida com placebo e índices de descontinuação por eventos adversos inferiores a 10%. [7] Em casos moderados, a dose de 25 mg/dia reduziu significativamente as manifestações depressivas e ansiosas, com chances de remissão 96% superiores às observadas com placebo. Adicionalmente, a paroxetina de liberação controlada apresentou boa tolerabilidade em doses de até 50 mg/dia [8]

[1] REYNOLDS, CF. et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*, 354(11):1130-8, 2006.

[2] VAN AMERINGEN, M. et al. An evaluation of paroxetine in generalised social anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 6(5):819-30, 2005.

[3] BALL, SG. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. *J Clin Psychiatry*, 66(1):94-99, 2005.

[4] BALLENGER, JC. et al. Remission rates in patients with anxiety disorders treated with paroxetine. *J Clin Psychiatry*, 65(12):1696-707, 2004.

[5] STEINER, M. et al. Luteal phase dosing with paroxetine controlled release (CR) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 193(2):352-60, 2005.

[6] COHEN, LS. et al. Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*, 66(5): 707-13, 2004.

[7] DUNNER, DL. et al. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of severe depression: post hoc analysis of pooled data from a subset of subjects in four double-blind clinical trials. *Clin Ther*, 27(12):1901-11, 2005.

[8] TRIVEDI, MH. et al. Effectiveness of low doses of paroxetine controlled release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 65(10):1356-64, 2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A paroxetina é um potente e seletivo inibidor de recaptação de serotonina (5-hidroxitriptamina, ou 5-HT). Acredita-se que sua ação antidepressiva e sua eficácia no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno do pânico estejam relacionadas à sua inibição específica da recaptação de 5-HT pelos neurônios cerebrais.

A paroxetina não está quimicamente relacionada aos antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos e a outros antidepressivos disponíveis.

A paroxetina possui baixa afinidade pelos os receptores colinérgicos muscarínicos, e estudos em animais demonstraram fraca atividade anticolinérgica.

De acordo com sua ação seletiva, estudos *in vitro* indicaram que, em contraste com os antidepressivos tricíclicos, a paroxetina tem pouca afinidade pelos receptores adrenérgicos α_1 , α_2 e β , dopaminérgicos (D_2), 5-HT₁, 5-HT₂ e histamínicos. Essa pouca interação com receptores pós-sinápticos *in vitro* está substanciada por estudos *in vivo*, que demonstram ausência de propriedade depressora do SNC e de propriedade hipotensiva.

Efeitos Farmacodinâmicos

A paroxetina não prejudica a função psicomotora e não potencializa o efeito depressor do etanol.

Assim como outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina (5-HT), a paroxetina provoca sintomas de estimulação excessiva dos receptores 5-HT quando administrada a animais previamente tratados com inibidores da MAO ou triptofano.

Estudos comportamentais e de EEG indicaram que a paroxetina é fracamente ativada em doses geralmente abaixo daquelas requeridas para inibir a recaptação da 5-HT. As propriedades de ativação não são de natureza anfetamínica.

Estudos em animais indicaram que a paroxetina é bem tolerada pelo sistema cardiovascular.

Não produz alterações clinicamente significativas na pressão arterial, na frequência cardíaca e no ECG após ser administrada a indivíduos saudáveis.

Estudos indicaram que, em contraste com antidepressivos que inibem a recaptação da noradrenalina, a paroxetina possui propensão muito reduzida a inibir o efeito anti-hipertensivo da guanetidina.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A paroxetina é bem absorvida após administração oral e apresenta metabolismo de primeira passagem. Os comprimidos de Paxil® CR controlam a taxa de dissolução da paroxetina por um período de quatro a cinco horas. Além de controlar a taxa de liberação da droga *in vivo*, o revestimento entérico retarda o início da liberação da droga até que os comprimidos de Paxil® CR tenham deixado o estômago. Em comparação à formulação de liberação imediata, os comprimidos de liberação controlada possuem uma taxa de absorção reduzida.

Devido ao metabolismo de primeira passagem, a quantidade de paroxetina disponível na circulação sistêmica é menor do que a absorvida pelo trato gastrointestinal.

O estado de equilíbrio dos níveis sistêmicos é atingido em 7 a 14 dias após o início do tratamento, e a farmacocinética parece não se alterar durante o uso prolongado.

Distribuição

A paroxetina é extensamente distribuída nos tecidos; cálculos farmacocinéticos indicam que apenas 1% da paroxetina corporal reside no plasma.

Em concentrações terapêuticas, aproximadamente 95% da paroxetina presente no plasma está ligada a proteínas.

Não foi encontrada correlação entre concentrações plasmáticas de paroxetina e efeitos clínicos.

Metabolismo

Os principais metabólitos da paroxetina são polares e conjugados por oxidação e metilação, sendo rapidamente metabolizados. Considerando a relativa falta de atividade farmacológica, é muito pouco provável que eles contribuam com os efeitos terapêuticos de Paxil® CR.

O metabolismo não compromete a ação seletiva da paroxetina na recaptação de 5-HT neuronal.

Excreção

A excreção urinária de paroxetina inalterada é geralmente menor que 2% da dose, enquanto que a excreção de metabólitos é de cerca de 64% da dose. Aproximadamente 36% da dose são excretados nas fezes, provavelmente via bile, e a paroxetina inalterada representa menos de 1% do excretado. Dessa forma, a paroxetina é eliminada quase que inteiramente por metabolismo.

A excreção de metabólitos é bifásica, sendo inicialmente resultado do efeito do metabolismo de primeira passagem e subsequentemente controlada pela eliminação sistêmica da paroxetina.

A meia-vida de eliminação é variável, mas geralmente de cerca de um dia.

População Especial**Idosos e Insuficiência hepática/renal**

Pacientes idosos, com insuficiência renal grave e aqueles com insuficiência hepática apresentaram concentrações plasmáticas discretamente aumentadas de paroxetina, mas a faixa de concentrações plasmáticas nesses pacientes se sobrepõe à de adultos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Paxil® CR é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente do produto.

Paxil® CR não deve ser usado concomitantemente com inibidores da monoaminoxidase (MAO), incluindo a linezolida – antibiótico inibidor não seletivo e reversível da MAO e cloreto de metiltionina (azul de metileno), - nem no intervalo de até duas semanas após o término do tratamento com esses inibidores. Da mesma forma, os inibidores da MAO não devem ser iniciados no intervalo de até duas semanas após o término do tratamento com **Paxil® CR** (ver Interações Medicamentosas).

Paxil® CR não deve ser usado concomitantemente com tioridazina, uma vez que, como outras drogas que inibem a enzima hepática CYP450 2D6, a paroxetina pode elevar os níveis plasmáticos da tioridazina (ver Interações Medicamentosas). A administração de tioridazina isoladamente pode levar a prolongamento do intervalo QTc, com arritmia ventricular grave associada, como *torsades de pointes*, e a morte súbita.

Paxil® CR não deve ser usado concomitantemente com pimozida (ver Interações Medicamentosas).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Crianças e Adolescentes (com menos de 18 anos)**

O tratamento com antidepressivos é associado a aumento do risco de pensamento e comportamento suicidas em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior e outros distúrbios psiquiátricos. Em estudos clínicos que utilizaram paroxetina em crianças e adolescentes, eventos adversos relacionados à possibilidade de suicídio (pensamento ou comportamento suicidas) e à hostilidade (predominantemente agressão, comportamento oposto ou raiva) foram mais frequentemente observados em pacientes tratados com paroxetina do que nos que receberam placebo (ver Reações Adversas). Existem poucos dados da segurança de longo prazo em crianças e adolescentes relacionados a crescimento, maturidade e desenvolvimento comportamental.

Piora do quadro clínico e risco de suicídio em adultos

Adultos jovens, especialmente aqueles com transtorno depressivo maior, podem apresentar aumento do risco de comportamento suicida durante o tratamento com paroxetina. Uma análise de estudos placebo-controlados em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou maior frequência de comportamento suicida em adultos jovens (prospectivamente definidos como entre 18 e 24 anos) tratados com paroxetina, em comparação com placebo (17/776 [2,19%] versus 5/542 [0,92%]). Essa diferença, entretanto, não foi estatisticamente significativa.

Em outro grupo, com maior idade (acima de 25 anos), tal aumento não foi observado. Em adultos com transtorno depressivo maior, de todas as idades, houve aumento significativo da frequência do comportamento suicida em pacientes tratados com paroxetina em comparação com placebo (11/3.455 [0,32%] versus 1/1.978 [0,05%]); todos esses eventos foram tentativas de suicídio. Entretanto, a maior parte dessas tentativas de suicídio observadas com paroxetina (ou seja, 8 em 11) ocorreu em adultos jovens entre 18 e 30 anos. Esses dados relativos a transtorno depressivo maior sugerem que a frequência mais alta observada na população adulta jovem com distúrbios psiquiátricos pode ser estendida para além dos 24 anos de idade.

Pacientes com depressão podem apresentar piora dos sintomas depressivos e/ou pensamento e comportamento suicidas, independentemente de tomarem medicação antidepressiva. O risco persiste até que uma regressão significativa ocorra. A experiência clínica com antidepressivos indica, em geral, que o risco de suicídio aumenta no estágio inicial de recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais a paroxetina é indicada podem estar associados a aumento do risco de comportamento suicida, e essas condições também podem ser comorbidades associadas ao transtorno depressivo maior.

Ademais, pacientes com história de comportamento ou pensamento suicidas, adultos jovens e aqueles pacientes que exibem um grau significativo de potencial suicida antes do início do tratamento possuem alto risco de cometer suicídio.

O médico deve monitorar os seus pacientes quanto à piora do quadro (o que inclui o desenvolvimento de novos sintomas) e a suicídios durante o tratamento, especialmente no início dele, assim como em qualquer momento em que haja alteração de dosagem, seja aumento, seja redução.

Também é necessário alertar os pacientes e as pessoas que cuidam deles sobre a necessidade de estar atentos a qualquer piora do quadro geral (o que inclui o desenvolvimento de novos sintomas), bem como ao aparecimento de comportamento/pensamento suicidas ou pensamentos de ferir a si mesmo, e de procurar cuidados médicos imediatamente caso esses sintomas apareçam. A piora pode ser reconhecida com o aparecimento de alguns sintomas, como agitação, acatisia e mania, que podem estar relacionados com a situação da doença subjacente ou com o uso do medicamento (ver Acatisia, Mania, Transtorno Bipolar, em Reações Adversas).

Ademais, o médico deve considerar alterações do regime terapêutico, e até a possibilidade de descontinuação da medicação, nos pacientes com experiência de piora clínica (que inclui o desenvolvimento de novos sintomas), bem como nos pacientes em que observar o surgimento de pensamento ou comportamento suicidas. Isso é ainda mais importante se tais sintomas forem graves, iniciarem-se abruptamente ou se não faziam parte dos sintomas do paciente.

Paxil CR®

Acatisia

Raramente o uso de paroxetina ou outros ISRSs tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia – caracterizada pela sensação de inquietude e agitação psicomotora, representada pela incapacidade de permanecer sentado ou levantado e geralmente associada a desconforto subjetivo. É mais provável que isso ocorra nas primeiras semanas de tratamento.

Síndrome serotoninérgica/síndrome neuroléptica maligna

Em raros casos, o desenvolvimento de eventos relacionados à síndrome serotoninérgica ou à síndrome neuroléptica maligna pode ocorrer durante o tratamento com paroxetina, particularmente quando administrada em associação com outra medicação serotoninérgica ou neuroléptica. Esses eventos são caracterizados pelo seguinte grupo de sintomas: hipertermia, rigidez, mioclonus, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e mudanças de estado mental (que incluem confusão, irritabilidade, agitação extrema e progridem para delírio e coma). Como essa síndrome pode resultar numa potencial condição de risco de vida, se tais sintomas ocorrerem o médico deve descontinuar o tratamento com paroxetina e iniciar o tratamento sintomático de suporte. Ainda devido ao risco de síndrome serotoninérgica, a paroxetina não deve ser usada em associação com precursores de serotonina, como L-triptofano e oxitriptano (ver Contraindicações e Advertências e Precauções).

Mania e transtorno bipolar

Um episódio depressivo grave pode ser a manifestação inicial do transtorno bipolar. Geralmente se acredita (embora essa hipótese não tenha sido confirmada em ensaios clínicos) que o tratamento desse episódio com um único antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio de mania ou misto em paciente sob risco de apresentar transtorno bipolar. Antes de usar um antidepressivo, os pacientes devem ser adequadamente avaliados para determinar o risco de transtorno bipolar. O médico deve incluir nessa avaliação a história psiquiátrica detalhada, que abrange história familiar de suicídios, transtorno bipolar e depressão. Note-se que a paroxetina não é aprovada para tratamento de transtorno bipolar e que, como todo antidepressivo, deve ser usada com cautela em pacientes com história de mania.

Tamoxifeno

Alguns estudos têm demonstrado que a eficácia do tamoxifeno, medida pelo risco de recaída do câncer de mama / mortalidade, pode ser reduzida quando prescrito em associação com Paxil® CR como um resultado da inibição irreversível da paroxetina ao CYP2D6 (ver Interações Medicamentosas). Este risco pode aumentar com a longa duração da coadministração. Quando o tamoxifeno é usado para o tratamento ou prevenção de câncer de mama, os médicos devem considerar o uso de um antidepressivo alternativo com pouca ou nenhuma inibição de CYP2D6.

Fratura óssea

Os estudos epidemiológicos sobre risco de fratura após a exposição a alguns antidepressivos, entre eles os ISRSs, têm relatado uma associação entre tratamento e fraturas. O risco ocorre durante o uso do medicamento e é maior nas fases iniciais. O médico deve considerar este risco no tratamento de seus pacientes com Paxil® CR.

Inibidores da monoaminoxidase (MAO)

O tratamento com Paxil® CR deve ser evitado por pelo menos duas semanas após o término do tratamento com inibidores da MAO, e a dosagem de Paxil® CR deve ser aumentada gradativamente, até que uma resposta ótima seja alcançada (ver Contraindicações e Interações Medicamentosas).

Insuficiência renal/hepática

Em pacientes com insuficiência renal grave ou hepática, este medicamento deve ser administrado com cautela (ver Posologia e Modo de usar).

Epilepsia

Da mesma forma que outros antidepressivos, Paxil® CR deve ser usado com cuidado em pacientes com epilepsia.

Convulsões

Em geral, a incidência de convulsões é <0,1% em pacientes tratados com Paxil® CR. A droga deve ser descontinuada em qualquer paciente que apresente convulsão.

Eletroconvulsoterapia (ECT)

Há pouca experiência clínica com a administração concomitante de Paxil® CR em pacientes sob ECT.

Glaucoma

Da mesma forma que outros ISRSs, a paroxetina pode causar midríase e deve ser usada com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo agudo.

Hiponatremia

Há raros relatos de hiponatremia, a maioria em idosos. A hiponatremia geralmente se reverte com a descontinuação da paroxetina.

Hemorragia

Relatou-se sangramento na pele e nas membranas mucosas (inclusive sangramento gastrointestinal e ginecológico) após tratamento com Paxil® CR. Portanto, este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes sob tratamento concomitante com drogas que aumentam o risco de sangramento e naqueles que têm predisposição ou tendência conhecida a sangramento (ver Reações Adversas).

Problemas cardíacos

Da mesma forma que ocorre com todas as drogas psicoativas, Paxil® CR deve ser utilizado com cautela em pacientes com problemas cardíacos.

Sintomas observados com a descontinuação de Paxil® CR em adultos

Em estudos clínicos conduzidos com adultos, observaram-se eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento em 30% dos pacientes que receberam Paxil® CR em comparação a 20% dos tratados com placebo. Os sintomas decorrentes da descontinuação são diferentes dos resultantes da dependência produzida pelo abuso de substâncias lícitas ou ilícitas.

Paxil® CR

Há relatos de vertigens, distúrbios sensoriais (inclusive parestesia, sensação de choque elétrico e zumbido), distúrbios do sono (inclusive sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão, sudorese, cefaleia e diarreia. Geralmente esses sintomas variam de leves a moderados; entretanto, em alguns casos, podem ser graves. Eles ocorrem, normalmente, nos dias seguintes à descontinuação do tratamento, mas existem raros relatos de ocorrências após o esquecimento de uma dose. Esses sintomas são, de modo geral, autolimitados e desaparecem em duas semanas, embora, em alguns indivíduos, esse tempo se prolongue (de dois a três meses ou mais). Dessa forma, recomenda-se retirar Paxil® CR gradualmente, por várias semanas ou meses, até a descontinuação total do tratamento, de acordo com as necessidades do paciente (ver Descontinuação de Paxil® CR, em Posologia e Modo de Usar).

Sintomas observados com a descontinuação de Paxil® CR em crianças e adolescentes

Em estudos clínicos conduzidos com crianças e adolescentes, observaram-se eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento em 32% dos pacientes que receberam Paxil® CR em comparação a 24% dos tratados com placebo. Houve relatos de eventos causados pela descontinuação de Paxil® CR em pelo menos 2% dos pacientes e cuja ocorrência foi no mínimo duas vezes maior do que entre os pacientes tratados com placebo. Esses eventos foram labilidade emocional (inclusive ideação suicida, tentativa de suicídio, alterações de humor e vontade de chorar), nervosismo, vertigem, náusea e dor abdominal (ver Reações Adversas).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Experiências clínicas têm demonstrado que o tratamento com Paxil® CR não está associado à deterioração das funções cognitiva e psicomotora. Contudo, como com todas as drogas psicoativas, os pacientes devem ser advertidos quanto a prováveis limitações em sua capacidade de dirigir veículos motorizados ou operar máquinas.

Embora a paroxetina não potencialize a redução da capacidade motora e mental causada pelo álcool, o uso concomitante de paroxetina e álcool não é recomendado.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Fertilidade

Alguns estudos clínicos têm demonstrado que os ISRS (incluindo Paxil® CR), podem afetar a qualidade do esperma. Este efeito parece ser reversível após a descontinuação do tratamento. Alterações na qualidade do esperma pode afetar a fertilidade em alguns homens.

Gravidez e lactação

Estudos em animais não demonstraram nenhum efeito teratogênico ou embriotóxico seletivo.

Estudos epidemiológicos em grávidas, especialmente na gravidez avançada, após exposição materna a antidepressivos durante o primeiro trimestre de gravidez, mostraram aumento do risco de malformações congênitas, particularmente cardiovasculares (como defeitos do septo atrial e ventricular), associado ao uso de paroxetina. Os dados sugerem que o risco de o feto ter um defeito cardiovascular após a exposição materna a paroxetina é de aproximadamente 1/50, enquanto a taxa esperada desses efeitos na população em geral é de aproximadamente 1/100.

O médico deve avaliar a possibilidade de tratamentos alternativos em mulheres grávidas ou que planejam engravidar; a prescrição de Paxil® CR somente deve ser feita quando os benefícios potenciais justificarem os riscos. Se optar pela descontinuação do tratamento, deve observar as recomendações da seção Descontinuação de Paxil® CR, em Posologia e Modo de Usar, e da seção Sintomas observados com a descontinuação de Paxil® CR em adultos, em Advertências e Precauções.

Houve relatos de nascimento prematuro em mulheres grávidas expostas à paroxetina ou outros ISRSs, entretanto não foi estabelecida uma relação causal.

Deve-se monitorar o recém-nascido caso a mãe tenha dado continuidade ao tratamento com paroxetina nos estágios finais da gravidez. Houve relatos de complicações em neonatos expostos a paroxetina ou outros ISRSs após o terceiro trimestre da gravidez, embora a relação causal com o tratamento ainda não tenha sido estabelecida. Os achados clínicos relatados são: desconforto respiratório, cianose, apneia, convulsões, instabilidade térmica, dificuldade de amamentar, vômito, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, nervosismo, irritabilidade, letargia, choro constante e sonolência. Em alguns casos, os sintomas foram descritos como síndrome de abstinência neonatal. A maioria das complicações ocorreu imediatamente ou logo em seguida ao nascimento (em menos de 24 horas).

Estudos epidemiológicos mostraram que o uso de ISRSs, entre eles paroxetina, na gravidez, particularmente na gravidez avançada, foi associado a aumento do risco de hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos (PPHN). O risco aumentado entre crianças nascidas de mulheres que usaram ISRSs nos estágios mais avançados da gravidez foi descrito como quatro a cinco vezes maior que o observado na população geral (taxa de 1 a 2 para cada 1.000 grávidas).

Uma pequena quantidade de paroxetina é excretada no leite materno. Em estudos publicados, as concentrações séricas em crianças amamentadas foram indetectáveis (<2 ng/mL) ou muito baixas (<4 ng/mL). Não se observaram sinais de efeito da droga nessas crianças. Contudo, a paroxetina não deve ser usada durante a amamentação, a não ser que os benefícios esperados para a mãe justifiquem os potenciais riscos para a criança.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas serotoninérgicas: Assim como ocorre com outros ISRSs, a coadministração de Paxil® CR com drogas serotoninérgicas pode levar a aumento dos efeitos associados ao 5-HT (ver Síndrome serotoninérgica/síndrome neuroléptica maligna, em Advertências e Precauções).

O médico deve ser cauteloso ao associar drogas serotoninérgicas com Paxil® CR (L-triptofano, triptano, tramadol, ISRSs, lítio, fentanila ou preparações que utilizam Erva de São João [*Hypericum perforatum*]). Nesse caso é necessário realizar um monitoramento cuidadoso do tratamento.

É contraindicado o uso concomitante de Paxil® CR com inibidores da MAO, entre eles linezolida, um antibiótico que é inibidor não seletivo reversível da MAO, e cloreto de metiltionina (azul de metileno) (ver Contraindicações).

Pimozida: em um estudo de baixa dose única de pimozida (2 mg) foi demonstrado aumento dos níveis desse medicamento na coadministração com paroxetina. Isso se explica pelas conhecidas propriedades da paroxetina de inibição do CYP2D6. Devido à janela terapêutica estreita da pimozida e sua conhecida habilidade de prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de pimozida com Paxil® CR é contraindicado (ver Contraindicações).



Paxil CR®

Enzimas metabolizadoras de drogas: o metabolismo e a farmacocinética da paroxetina podem ser afetados pela indução ou inibição de enzimas metabolizadoras de drogas.

Quando a paroxetina é coadministrada com um inibidor conhecido, o médico deve considerar o uso de doses que estejam entre as mais baixas da faixa de doses.

Nenhum ajuste da dosagem inicial é necessário quando a droga coadministrada é um indutor conhecido (p. ex. carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). O médico deve conduzir todo ajuste de dose subsequente de acordo com os efeitos clínicos (tolerabilidade e eficácia).

Fosamprenavir/ritonavir: a coadministração de fosamprenavir/ritonavir com a paroxetina reduz significativamente os níveis plasmáticos da paroxetina. Qualquer ajuste de dose deve levar em conta o efeito clínico (tolerabilidade e eficácia).

Prociclidina: a administração diária de paroxetina aumenta significativamente os níveis plasmáticos de prociclidina. Diante de efeitos anticolinérgicos, a dose de prociclidina deve ser reduzida.

Anticonvulsivantes: aparentemente, a administração concomitante de carbamazepina, fenitoína ou valproato de sódio com paroxetina não apresenta efeito no perfil farmacocinético/farmacodinâmico em pacientes epiléticos.

Bloqueadores neuromusculares: Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) reduzem a atividade da colinesterase plasmática resultando em um prolongamento da ação do bloqueio muscular de mivacúrio e suxametonio.

Potencial inibitório da CYP2D6 da paroxetina: assim como outros antidepressivos, inclusive ISRSs, a paroxetina inibe a enzima hepática do citocromo P450 (CYP) 2D6. A inibição do CYP2D6 pode conduzir a aumento da concentração plasmática de drogas coadministradas metabolizadas por essa enzima. Entre essas drogas incluem-se certos antidepressivos tricíclicos (p. ex. amitriptilina, nortriptilina, imipramina e desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (p. ex. perfenazina e tioridazina; ver Contraindicações), além de risperidona, atomoxetina, certos antiarrítmicos tipo 1c (p. ex. propafenona e flecainida) e metoprolol.

Tamoxifeno tem um metabólito ativo importante, endoxifeno, que é produzido pela CYP2D6 e que contribui significativamente para a eficácia do tamoxifeno. A inibição irreversível da CYP2D6 pela paroxetina leva a concentrações plasmáticas reduzidas de endoxifeno (ver Advertências e Precauções).

CYP3A4: um estudo de interação *in vivo* envolvendo a coadministração no estado de equilíbrio de paroxetina e terfenadina, um substrato do citocromo CYP3A4, revelou que a paroxetina não afetou a farmacocinética da terfenadina. Um estudo similar de interação *in vivo* mostrou que a paroxetina não interferiu na farmacocinética do alprazolam e vice-versa. Não se espera que a administração concomitante de paroxetina com terfenadina, alprazolam e outras drogas que sejam substrato do CYP3A4 apresente risco.

Estudos clínicos demonstraram que a absorção e a farmacocinética da paroxetina não são afetadas ou são marginalmente afetadas (p. ex. em uma dosagem que não exija nenhuma alteração) por: alimentos, antiácidos, digoxina, propranolol e álcool (a paroxetina não potencializa a redução da habilidade motora e mental causada pelo álcool, entretanto o uso concomitante de paroxetina e álcool não é recomendado).

Assim como com outras drogas, não é aconselhável ingerir bebidas alcoólicas juntamente com Paxil® CR.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/Características organolépticas

Os comprimidos de Paxil® CR de 12,5 mg são amarelos e os de 25 mg são rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se que Paxil® CR seja administrado em dose única diária, pela manhã, com ou sem alimentos. Os comprimidos não devem ser mastigados nem triturados e devem ser deglutidos inteiros.

Adultos

Transtorno depressivo maior

A dose inicial recomendada é de 25 mg/dia. Alguns pacientes podem não responder à dose de 25 mg e beneficiar-se de aumentos de dose de 12,5 mg/semana, até um máximo de 62,5 mg/dia, de acordo com a resposta do paciente. As alterações de dose devem ocorrer em intervalos de pelo menos uma semana.

Conforme recomendado no uso de qualquer das drogas antidepressivas, a posologia deve ser avaliada e ajustada, se necessário, dentro de duas a três semanas do início do tratamento, e a partir daí, da forma considerada clinicamente apropriada.

Pacientes com depressão devem ser tratados pelo período necessário para assegurar a ausência de sintomas. Esse período pode ser de alguns meses.

Transtorno do pânico

Os pacientes devem iniciar o tratamento com 12,5 mg/dia e a dose deve ser aumentada semanalmente, na razão de 12,5 mg/dia, de acordo com a resposta do paciente. Alguns pacientes podem se beneficiar com o aumento da dose até o máximo de 75 mg/dia.

Paxil CR®

Recomenda-se uma dose inicial baixa a fim de minimizar o potencial agravamento da sintomatologia do pânico, que geralmente ocorre no início do tratamento dessa doença. Pacientes com transtorno do pânico devem ser tratados por um período de tempo suficiente para assegurar a ausência de sintomas. Esse período pode se estender por vários meses.

Transtorno disfórico pré-menstrual

A dose inicial recomendada é de 12,5 mg/dia. Pacientes que não respondem a essa dose podem se beneficiar com um aumento, até o máximo de 25 mg/dia. As alterações de dose devem ocorrer em intervalos de pelo menos uma semana.

Pacientes com transtorno disfórico pré-menstrual devem ser avaliados periodicamente para que se verifique a necessidade de tratamento contínuo.

Transtorno de ansiedade social (fobia social)

A dose inicial recomendada é de 12,5 mg/dia. Alguns pacientes que não respondem à dose de 12,5 mg podem se beneficiar com aumentos de 12,5 mg/dia, conforme necessário, até o máximo de 37,5 mg/dia, de acordo com a resposta. As alterações de dose devem ocorrer em intervalos de pelo menos uma semana.

Pacientes idosos

Em pacientes idosos ocorre aumento das concentrações plasmáticas de paroxetina, mas a faixa se sobrepõe àquelas observadas em indivíduos mais jovens.

A posologia inicial é de 12,5 mg/dia, dose que pode ser aumentada para até 50 mg/dia.

Insuficiência renal/hepática

Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min) ou insuficiência hepática grave ocorre aumento das concentrações plasmáticas de paroxetina. A dosagem deve ser restrita ao valor mais baixo da faixa de doses.

Crianças e adolescentes (com menos de 18 anos)

Paxil® CR não é indicado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos (ver Advertências e Precauções).

Descontinuação de Paxil® CR

Como com outros medicamentos psicoativos, deve-se evitar a descontinuação abrupta (ver Reações Adversas e Advertências e Precauções). O regime de redução de dose, usado em estudos clínicos recentes, envolve a diminuição de 10 mg na dose diária (equivalente a 12,5 mg de **Paxil® CR**), em intervalos semanais.

Atingida a dose de 20 mg/dia (equivalente a 25 mg/dia de **Paxil® CR**), esta foi mantida por uma semana, para então ser descontinuado o tratamento. Caso ocorram sintomas intoleráveis após a redução da dose ou da descontinuação do tratamento, o médico deve reconsiderar o uso da dose previamente prescrita. Subsequentemente, deve continuar reduzindo a dose, mas de forma mais gradativa.

Pacientes idosos

Em idosos ocorre aumento das concentrações plasmáticas de paroxetina, mas em faixa que se sobrepõe às observadas em indivíduos mais jovens.

Sintomas observados com a descontinuação de Paxil® CR em adultos

Em estudos clínicos conduzidos em adultos, observaram-se eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento em 30% dos pacientes que usaram paroxetina, em comparação a 20% dos que receberam placebo. A ocorrência dos sintomas relacionados à descontinuação é diferente da que resulta da dependência produzida pelo abuso da substância.

Os relatos são de vertigens, distúrbios sensoriais (inclusive parestesia, sensação de choque elétrico e zumbido), transtornos do sono (inclusive sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão, sudorese, cefaleia, e diarreia. Geralmente esses sintomas são de leves a moderados, embora em alguns pacientes podem ser graves. Ocorrem, geralmente, dentro dos primeiros dias após a descontinuação do tratamento, mas existem relatos, que são raros, do aparecimento desses sintomas em pacientes que inadvertidamente esqueceram de tomar uma dose. Geralmente, os sintomas são autolimitados e findam dentro de duas semanas, embora em alguns indivíduos esse tempo seja mais prolongado (de 2 a 3 ou mais meses). Dessa forma, recomenda-se ao médico que a paroxetina seja retirada gradualmente até a descontinuação do tratamento, por um período de várias semanas a meses, de acordo com as necessidades individuais dos pacientes (ver Descontinuação de **Paxil® CR**, em Posologia e Modo de Usar).

Sintomas observados com a descontinuação de paroxetina em crianças e adolescentes

Em estudos clínicos conduzidos com crianças e adolescentes, eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento foram observados em 32% dos pacientes tratados com paroxetina, em comparação a 24% dos que receberam placebo. Os eventos relatados cuja frequência foi igual ou superior a 2% dos pacientes e que ocorreram pelo menos duas vezes mais que com placebo foram: labilidade emocional (que inclui pensamento ou comportamento suicidas, alterações de humor e vontade de chorar), nervosismo, vertigem, náusea e dor abdominal (ver Reações Adversas).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas associadas ao uso de **Paxil® CR** são listadas abaixo. Algumas delas podem diminuir em intensidade e frequência com a continuidade do tratamento e geralmente não levam à sua suspensão. As reações são classificadas, de acordo com sua frequência, como muito comuns (>1/10), comuns (>1/100,<1/10), incomuns (>1/1.000,<1/100), raras (>1/10.000,<1/1.000) ou muito raras (<1/10.000), incluindo casos isolados.

Reações adversas comuns e incomuns foram geralmente determinadas com base em dados de segurança agrupados, obtidos de estudos clínicos com população >8.000 pacientes tratados com paroxetina e avaliados como de incidência excessiva em comparação com placebo. Os eventos raros e muito raros foram determinados, de modo geral, com base em informações obtidas no período de pós-comercialização e se referem mais à taxa de relatos do que à frequência real.

Reações muito comuns (>1/10):

Paxil CR®

- náusea;
- disfunção sexual.

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

- aumento dos níveis de colesterol, diminuição do apetite;
- sonolência, insônia, agitação, sonhos anormais (inclusive pesadelos);
- vertigem, tremor, cefaleia;
- visão turva;
- bocejo;
- prisão de ventre, diarreia, vômitos, boca seca;
- sudorese;
- astenia, ganho de peso corporal.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- sangramento anormal, predominantemente da pele e das membranas mucosas;
- confusão, alucinação;
- distúrbios extrapiramidais;
- midríase;
- taquicardia sinusal;
- hipotensão postural;
- rash cutâneo (exantema);
- retenção urinária, incontinência urinária.

Reações raras (>1/10.000 e <1.000):

- hiponatremia (relatada predominantemente em pacientes idosos e, algumas vezes devido à síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético - SIADH);
- reações maníacas;
- convulsões, acatisia, síndrome das pernas inquietas (SPI);
- elevação das enzimas hepáticas;
- hiperprolactinemia/galactorreia, distúrbios menstruais (incluindo menorragia, metrorragia e amenorreia).

Reações muito raras (<1/10.000):

- trombocitopenia;
- reação alérgica grave (inclusive reações anafiláticas e angioedema);
- síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH);
- síndrome serotoninérgica (cujos sintomas podem ser agitação, confusão, sudorese, alucinações, hiperreflexia, mioclonia, taquicardia e tremores);
- glaucoma agudo;
- sangramento gastrointestinal;
- eventos hepáticos (como hepatite, às vezes associada a icterícia e/ou falha hepática);
- reações cutâneas graves (incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), urticária, reações de fotossensibilidade;
- edema periférico.

Há um aumento do risco de ocorrência de fratura óssea em pessoas que tomam Paxil® CR. Esse risco é maior durante as primeiras fases do tratamento.

Sintomas observados na descontinuação do tratamento com paroxetina

Comuns: vertigem, distúrbios sensoriais, distúrbios do sono, ansiedade, cefaleia.

Incomuns: agitação, náusea, tremor, confusão, sudorese, diarreia.

Como ocorre com muitos medicamentos psicoativos, a descontinuação da paroxetina (particularmente de forma abrupta) pode provocar sintomas como vertigem, distúrbios sensoriais (inclusive parestesia, sensação de choque elétrico e zumbido), transtornos do sono (inclusive sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náusea, cefaleia, tremor, confusão, diarreia e sudorese. Na maioria dos pacientes, esses eventos são de leves a moderados e autolimitados. Nenhum grupo particular de indivíduos apresentou aumento de risco desses sintomas; entretanto recomenda-se que, quando o tratamento com a paroxetina não for mais necessário, a descontinuação seja gradual e através da redução da dosagem (ver Posologia e Modo de Usar e Advertências e Precauções).

Reações adversas observadas em estudos clínicos pediátricos

Em estudos clínicos pediátricos, os seguintes eventos adversos foram relatados em, no mínimo, 2% dos pacientes e ocorreram pelo menos duas vezes mais do que com placebo: labilidade emocional (que inclui automutilação, pensamento ou comportamento suicidas, choro e flutuação do humor), hostilidade, diminuição do apetite, tremor, sudorese, hipercinesia e agitação. Pensamento e/ou comportamento suicidas foram observados principalmente em estudos clínicos conduzidos com adolescentes com transtorno depressivo maior. Hostilidade foi observada particularmente em crianças com transtorno obsessivo-compulsivo e, especialmente, em crianças menores de 12 anos de idade.

Em estudos que utilizaram um regime de redução (ou seja, diminuição de 10 mg na dose diária, em intervalos semanais, até atingir 10 mg/dia, mantidos por uma semana), os sintomas observados durante a fase de redução ou com a descontinuação de paroxetina e que ocorrem em no mínimo 2% dos pacientes e pelo menos duas vezes mais que com placebo foram: labilidade emocional, nervosismo, vertigem, náuseas e dores abdominais (ver Advertências e Precauções).



Paxil CR®

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas e Sinais

Os dados disponíveis sobre Paxil® CR evidenciam a ampla margem de segurança desse medicamento. As experiências de superdosagem com paroxetina demonstraram os seguintes sintomas: febre, alterações da pressão arterial, contrações musculares involuntárias, ansiedade e taquicardia.

Casos de superdosagem em que pacientes administraram até 2.000 mg de paroxetina isoladamente evoluíram sem sequelas graves. Há relatos de coma ou alterações de ECG, ambos ocasionais, e muito raramente ocorreu um resultado fatal, relacionado à administração de paroxetina em associação com outras drogas psicotrópicas, com ou sem álcool.

Tratamento

Não se conhece um antídoto específico.

O tratamento deve consistir de medidas gerais empregadas nos casos de superdosagem de qualquer antidepressivo. São indicadas medidas de suporte geral, com monitoramento frequente dos sinais vitais, além de cuidadosa observação. Os cuidados com o paciente devem estar de acordo com a indicação clínica ou com as recomendações dos centros nacionais de intoxicações, quando disponíveis.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0224

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road - North – Mississauga
Ontário - Canadá L5N 6L4.

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Paxil CR_com_lib_cont_GDS40_IPI20_L0794



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/07/2016.



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Paxil® CR

cloridrato de paroxetina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de liberação controlada.

Apresentado em embalagem com 10 ou 30 comprimidos de 25 mg ou 12,5 mg.

USO ORAL

USO ADULTO (ACIMA DE 18 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

paroxetina 12,5 mg

(equivalentes a 14,25 mg de cloridrato de paroxetina)

excipientes q.s.p 1 comprimido

Excipientes: hipromelose, lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, beenato de glicerila, óxido férrico amarelo, dispersão do copolímero de ácido metacrílico*, talco*, citrato de trietila*, Opadry amarelo**.

paroxetina 25 mg

(equivalentes a 28,51 mg de cloridrato de paroxetina)

excipientes q.s.p 1 comprimido

Excipientes: hipromelose, lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, beenato de glicerila, óxido férrico vermelho, dispersão do copolímero de ácido metacrílico*, talco*, citrato de trietila*, Opadry rosa**.

* Componentes do revestimento entérico.

** Componentes do revestimento aquoso.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Paxil® CR deve ser usado por ADULTOS que apresentam algumas das situações abaixo:

- depressão (mesmo que anteriormente outros antidepressivos não tenham sido eficazes);
- ataques de pânico, incluindo os causados por fobia de lugares abertos (agorafobia);
- sensação de muita ansiedade ou nervosismo em situações em que é preciso socializar-se;
- transtorno disfórico pré-menstrual – quando, em algumas semanas antes do período menstrual, ocorrem episódios de depressão grave, mudanças graves de humor ou ansiedade, irritabilidade, dor, dificuldade para realizar tarefas do dia a dia.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Paxil® CR eleva os níveis de uma substância produzida pelo cérebro, a serotonina (5-hidroxitriptamina, ou 5-HT).

Paxil® CR pertence a uma classe de medicamentos chamada ISRSs (inibidores seletivos da recaptação de serotonina).

Assim como outras substâncias dessa classe, **Paxil® CR** não elimina os sintomas imediatamente. Em geral, quem o utiliza sente-se melhor algumas semanas após o início do tratamento. Às vezes, entre os sintomas de depressão e de outros distúrbios psiquiátricos estão o pensamento ou comportamento suicidas. Nesses casos, é possível que tais sintomas continuem ou aumentem até que a ação do antidepressivo se complete. Se você apresentar algum pensamento ou comportamento estressante no início ou em qualquer fase do tratamento com **Paxil® CR**, informe seu médico imediatamente ou dirija-se ao hospital mais próximo. Também avise seu médico se durante o tratamento você apresentar qualquer piora da depressão ou desenvolver novos sintomas.



3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de ocorrência de alguma situação abaixo, não tome **Paxil® CR** antes de consultar seu médico:

- Se for alérgico a paroxetina ou a qualquer componente de sua fórmula;
- Se estiver utilizando ou se recentemente utilizou (nas últimas duas semanas) os seguintes medicamentos: inibidores da monoaminoxidase (MAO medicamento para depressão), linezolida (antibiótico), cloreto de metiltionina (azul de metileno), tioridazina ou pimozida (medicamentos usados para tratamento de esquizofrenia).

Leia atentamente o item Interações Medicamentosas, em O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?. Antes de usar outros medicamentos, informe seu médico caso você esteja utilizando, ou recentemente utilizou, outros medicamentos.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções

Se você responder sim a qualquer uma das perguntas abaixo, consulte seu médico, pois deverá usar com cautela **Paxil® CR**.

- Você é alérgico (hipersensível) ou apresentou alguma reação indesejável a algum dos componentes presentes em **Paxil® CR**?
- Você faz ou fez uso de um antibiótico chamado linezolida? Informe também a data em que parou o tratamento com este medicamento.
- Você faz ou fez uso (nas últimas duas semanas) de outros medicamentos antidepressivos inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)?
- Você está usando tioridazina ou pimozida?
- Você apresenta histórico de episódios de mania (hiperatividade, excitação e irritabilidade)?
- Você apresenta alterações no fígado, coração ou nos rins?
- Você apresenta alguma doença cardíaca?
- Você já apresentou episódios de alteração no humor alterando com períodos de depressão (transtorno bipolar de humor)?
- Você tem epilepsia ou já teve uma crise convulsiva?
- Você está grávida, com suspeita de gravidez ou amamentando?
- Você tem glaucoma (pressão alta nos olhos)?
- Você tem histórico de problemas de coagulação ou está em tratamento com medicamentos que aumentam o risco de sangramento?
- Você tem esquizofrenia ou utiliza medicamentos para tratar esta condição?
- Você está utilizando algum outro tratamento antidepressivo?
- Você está utilizando tamoxifeno (usado para tratamento ou prevenção do câncer de mama)?

Piora do quadro clínico e risco de suicídio entre adultos

Os adultos jovens, especialmente os que têm transtorno depressivo maior, podem ter um aumento no risco do comportamento suicida durante o tratamento com **Paxil® CR**. Pacientes com histórico de pensamento ou comportamento suicidas devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento com antidepressivos, pois o risco de suicídio aumenta no estágio inicial da recuperação. Os pacientes e/ou seus cuidadores devem procurar auxílio médico imediatamente caso observarem qualquer piora do quadro geral (inclusive desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de comportamentos ou ideação suicidas, ou pensamentos de ferir a si mesmos. Em caso de dúvida, consulte seu médico.

Hiponatremia (alteração nos níveis de sódio no sangue)

Se você tem mais de 65 anos, **Paxil® CR** pode reduzir a concentração de sódio do seu sangue, o que pode causar sonolência e fraqueza. Se você já apresentou algum desses sintomas, favor consultar seu médico.

Acatisia

Medicamentos usados para tratamento de doenças mentais podem causar sensação de inquietude e agitação, representada pela incapacidade de permanecer sentado ou levantado e necessidade de movimento (acatisia). É mais provável que isso ocorra nas primeiras semanas de tratamento. Informe o seu médico assim que possível se apresentar algum desses sintomas.

Síndrome serotoninérgica/síndrome neuroléptica maligna

Medicamentos que podem aumentar a atividade de serotonina no cérebro podem causar uma condição chamada síndrome serotoninérgica ou neuroléptica maligna. Em raros casos, o desenvolvimento de eventos relacionados a essas síndromes podem ocorrer durante o tratamento com paroxetina, particularmente quando administrada em associação com outra medicação serotoninérgica ou neuroléptica. Os sintomas incluem: tremores, movimentos incontroláveis bruscos, rigidez muscular, dificuldade de permanecer sentado, agitação ou irritação, sensação de calor ou sudorese e elevação dos batimentos cardíacos.

A gravidade pode aumentar, levando a perda de consciência. Procure seu médico imediatamente, caso tenha algum desses sintomas. Ele pode recomendar a interrupção do tratamento.

Fratura óssea

Há um aumento no risco de fratura óssea em pacientes fazendo uso de **Paxil® CR**. O risco ocorre durante o tratamento e é maior nas fases iniciais.

Bebidas alcoólicas e Paxil® CR

Embora a paroxetina não potencialize a redução da capacidade motora e mental causada pelo álcool, o uso concomitante de paroxetina e álcool não é indicado.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Experiências clínicas têm demonstrado que o tratamento com **Paxil® CR** não está associado à deterioração das funções cognitiva e psicomotora. Contudo, você deve estar advertido sobre sua capacidade de dirigir veículos motorizados ou operar máquinas durante o tratamento com este medicamento, assim como com todas as drogas psicoativas.

Durante o tratamento, você não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez e amamentação

Paxil® CR não é normalmente recomendado para uso durante a gravidez. Se você estiver grávida ou sob suspeita, converse com seu médico imediatamente. Ele irá avaliar os benefícios para você e os riscos para o bebê do uso de **Paxil® CR** durante a gravidez.

Alguns estudos têm relatado um aumento no risco de deficiências congênitas, particularmente deficiências cardíacas, em bebês cujas mães faziam uso de **Paxil® CR** nos primeiros meses de gravidez. Estes estudos descobriram que cerca de 1 em 50 bebês (2%) cujas mães receberam **Paxil® CR** no início da gravidez teve uma deficiência cardíaca, em comparação com a taxa normal de 1 em cada 100 bebês (1%) observada na população em geral;

Uma complicação no nascimento chamada de hipertensão pulmonar persistente neonatal (PPHN) tem sido observada em bebês cujas mães faziam uso de antidepressivos, incluindo **Paxil® CR** durante a gravidez. Na PPHN, a pressão sanguínea nos vasos sanguíneos entre o coração do bebê e os pulmões é muito alta. O risco de PPHN que ocorre em bebês cujas mães usaram antidepressivos como **Paxil® CR** no final da gravidez foi relatado como sendo 4 a 5 vezes maior do que o risco de PPHN observado na população em geral, que é de cerca de 1 a 2 casos por 1.000 gestações; Há relatos de nascimentos prematuros para as mães usando **Paxil® CR** durante a gravidez. Não se sabe se estes são devido ao uso de **Paxil® CR**;

Se **Paxil® CR** for usado até o parto, os seguintes sintomas foram relatados em bebês imediatamente após o nascimento ou dentro das primeiras 24 horas de vida. Mais uma vez, não se sabe se estes sintomas são devido ao uso de **Paxil® CR**. Os sintomas são problemas com a respiração, pele azulada ou muito quente ou fria, vômitos ou



alteração na alimentação, sensação de muito cansaço, dificuldade para dormir ou choro constante, músculos rígidos ou moles, tremores, nervosismo ou convulsões.

Caso seu bebê apresente algum desses sintomas no nascimento ou você esteja preocupada com a saúde dele, procure o seu médico.

Os componentes de **Paxil® CR** podem passar pelo leite materno. Caso esteja amamentando, converse com seu médico antes de tomar **Paxil® CR**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Fertilidade

Medicamentos como o **Paxil® CR** podem afetar o seu esperma. A fertilidade em alguns homens pode ser reduzida durante a utilização de **Paxil® CR**.

Uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos

Paxil® CR não é recomendado para crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade. A eficácia de **Paxil® CR** não foi demonstrada nesse grupo.

Os pacientes dessa faixa etária tratados com antidepressivos apresentam um aumento do risco de ocorrência de pensamento e/ou comportamento suicida. Existem poucos dados sobre segurança de longo prazo do uso do medicamento em crianças e adolescentes relacionados a crescimento, maturidade e desenvolvimento comportamental e cognitivo.

Interações Medicamentosas

Se você deseja utilizar, já utiliza ou utilizou recentemente outros medicamentos, não deixe de informar seu médico. **Paxil® CR** pode interferir na ação de alguns medicamentos ou ter sua ação afetada por eles. É o que chamamos de interação medicamentosa. Os medicamentos incluem os e sem prescrição médica. Os medicamentos que podem interagir com **Paxil® CR** são:

- outros antidepressivos, como amitriptilina, nortriptilina, imipramina e desipramina;
- outras drogas que afetam a serotonina, como triptanos (usados para o tratamento da enxaqueca), lítio (usado no tratamento de algumas desordens mentais), tramadol (usado para o tratamento da dor), linezolida, triptofano e Erva de São João (usados para o tratamento da depressão) e fentanila (utilizada em anestesia ou para tratar dor crônica);
- carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, normalmente usadas para o tratamento de convulsões ou epilepsia;
- alguns medicamentos usados para tratar indivíduos com batimentos cardíacos irregulares (arritmias), como propafenona e flecainida;
- perfenazina e risperidona, utilizadas para o tratamento de alguns problemas da saúde mental;
- prociclidina, usada na doença de Parkinson e em outros transtornos do movimento;
- fosamprenavir ou ritonavir, usados no tratamento do HIV;
- rifampicina, usada no tratamento da tuberculose;
- metoprolol, usado para o tratamento de pressão alta, batimentos cardíacos irregulares (arritmias) e angina;
- mivacúrio e suxametônio (utilizados em anestesia);
- atomoxetina, para transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (ADHD);
- medicamentos que podem afetar a coagulação sanguínea e aumentar o sangramento, como anticoagulantes orais (p. ex. varfarina), AAS e outros anti-inflamatórios não esteroidais (p. ex. ibuprofeno);
- pimozida ou tioridazina;
- tamoxifeno (utilizado no tratamento ou prevenção do câncer de mama);
- medicamentos inibidores da enzima monoaminoxidase (MAO): **Paxil® CR** não deve ser usado simultaneamente com medicamentos inibidores MAO, nem no intervalo de até duas semanas após o término do tratamento com esses inibidores. Da mesma forma, os inibidores da MAO não devem ser iniciados no intervalo de até duas semanas após o término do uso de **Paxil® CR**.



Se você não tem certeza de estar utilizando inibidores da MAO ou medicamentos à base de tioridazina ou pimozida, consulte seu médico antes de iniciar o tratamento com **Paxil® CR**.

Assim como com outras drogas, não é aconselhável ingerir bebidas alcoólicas juntamente com **Paxil® CR**.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/Características organolépticas

Os comprimidos de **Paxil® CR** de 12,5 mg são amarelos e os de 25 mg são rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de Uso

Siga as instruções de seu médico sobre o modo e o horário de tomar seus comprimidos. Ele irá orientar você a respeito da quantidade de comprimidos a utilizar por dia.

Paxil® CR é um comprimido revestido, para uso oral, e deve ser ingerido em dose única pela manhã com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, de preferência com água.

Posologia

A maior parte dos adultos utiliza de 12,5 (1 comprimido de 12,5 mg) a 62,5 mg (5 comprimidos de 12,5 mg) de **Paxil® CR** por dia. Para quem tem acima de 70 anos, a dose máxima recomendada é de 50 mg/dia (2 comprimidos de 25 mg).

Para o tratamento de ansiedade grave em situações sociais, o médico pode sugerir a dose diária de 37,5 mg (3 comprimidos de 12,5 mg) de **Paxil® CR**.

Para o tratamento de ataques de pânico, seu médico pode recomendar a dose de até 75 mg/dia (3 comprimidos de 25 mg).

Para o tratamento de transtorno disfórico pré-menstrual, o médico pode recomendar a dose inicial de 12,5 mg/dia (1 comprimido de 12,5 mg) e aumentá-la para 25 mg/dia (1 comprimido de 25 mg) durante o ciclo menstrual de quatro semanas, ou limitar o uso de **Paxil® CR** por um período definido todo mês.

Seu médico pode iniciar o tratamento com doses menores e aumentá-las com o passar do tempo.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de tomar uma dose: aguarde e tome **Paxil® CR** no horário normal na manhã seguinte; não administre duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Como todo medicamento, **Paxil® CR** pode provocar efeitos indesejáveis.

Os seguintes efeitos colaterais têm sido associados ao uso de **Paxil® CR**:

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- .. sensação de náusea (utilizar seu medicamento de manhã durante a alimentação pode reduzir a chance de isso acontecer)
- .. alterações da função sexual normal (p. ex. impotência e ejaculação precoce).

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- diminuição do apetite;
- aumento dos níveis de colesterol
- sonolência,
- insônia
- vertigem, agitação, tremor
- dor de cabeça, visão turva
- bocejo
- prisão de ventre, diarreia, vômitos, boca seca
- sudorese;
- sonhos anormais (incluindo pesadelos);
- ganho de peso corporal;
- fraqueza.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- sangramento anormal, especialmente na pele ou nas membranas mucosas;
- confusão, alucinações;
- movimentos incontrolados do corpo (incluindo a face);
- batimento cardíaco acelerado;
- dilatação das pupilas (midríase);
- queda da pressão sanguínea ao levantar ou após permanecer parado em uma posição estática (hipotensão postural);
- *rash* cutâneo (erupções na pele);
- retenção urinária (dificuldade de urinar) ou incontinência urinária.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- hiponatremia (diminuição dos níveis de sódio no sangue, principalmente em idosos);
- hiperatividade, agitação e irritabilidade (episódios de mania);
- convulsões;
- sensação de cansaço combinada com dificuldade de permanecer sentado ou em pé (condição conhecida como acatisia);
- irresistível vontade de mover as pernas (síndrome das pernas inquietas);
- alteração nos resultados dos testes de enzimas hepáticas ou sintomas de distúrbio hepático (como enjojo, perda de apetite, sensação de mal-estar, febre, coceira, pele e olhos amarelados, urina escurecida);
- produção de leite em mulher que não está amamentando ;
- aumento de produção do hormônio prolactina;
- distúrbios menstruais (incluindo menstruação prolongada, perda sanguínea fora do período menstrual ou ausência de menstruação).

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue);
- reações alérgicas graves (incluindo erupções cutâneas e coceiras (urticária), inchaços, algumas vezes da face e dos lábios, chamados de angioedemas, causando dificuldade de respiração; e colapso ou perda da consciência)
- aumento dos níveis do hormônio antidiurético (ADH), o que causa retenção de líquidos/água;
- síndrome serotoninérgica (um grupo de sintomas que podem incluir agitação, confusão, sudorese, alucinações, aumento dos reflexos, espasmo muscular, tremor);



- pressão alta no interior dos olhos (glaucoma agudo);
- sangramento no estômago;
- eventos hepáticos tais como hepatite e algumas vezes podendo causar amarelamento da pele e do branco dos olhos (icterícia);
- reações cutâneas graves (incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica);
- urticária;
- sensibilidade da pele aos raios solares;
- inchaço nos braços e pernas.

Há um aumento do risco de ocorrência de fratura óssea em pessoas que tomam **Paxil® CR**. Esse risco é maior durante as primeiras fases do tratamento.

Efeitos indesejáveis que podem ocorrer com a suspensão do tratamento

Os sintomas podem ser: dor de cabeça, tonteira, distúrbios sensoriais (como sensação de alfinetadas, sensações que se assemelham a choques elétricos e zumbido), transtornos do sono (incluindo sonhos intensos), agitação ou ansiedade, sensação de mal-estar, enjoo, sudorese, tremores, confusão, inchaço, diarreia.

Estes sintomas normalmente ocorrem nos primeiros dias de tratamento ou muito raramente se você esquecer de tomar uma dose. São mais comumente observados quando o uso do medicamento é interrompido abruptamente. Portanto, não deixe de consultar seu médico antes de parar de tomar **Paxil® CR**. Para a maioria dos pacientes, os sintomas do tratamento são autolimitados e desaparecem dentro de alguns dias. Entretanto, se você sentir que os sintomas indesejáveis são muito graves, consulte seu médico para que ele o oriente sobre como suspender o tratamento mais vagarosamente.

Se você sentir algum outro efeito indesejável não mencionado aqui, avise seu médico.

Uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos

Paxil® CR não é indicado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Em indivíduos dessa faixa etária tratados com antidepressivos é maior o risco de ocorrer pensamento ou comportamento suicidas.

Quando a paroxetina foi testada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos portadores de transtorno depressivo maior, transtorno obsessivo-compulsivo ou ansiedade social, esses pacientes apresentaram efeitos indesejáveis adicionais aos observados em adultos, como pensamento ou comportamento suicidas, hostilidade, comportamento irritável e alterações de humor.

Os eventos indesejáveis mais comumente observados nessa faixa etária após tratamento com paroxetina são: alterações emocionais, incluindo autodestruição (ato de causar dor a si mesmo, de se castigar fisicamente), pensamento ou comportamento suicidas, choro e alterações de humor, hostilidade e comportamento irritável, diminuição do apetite, tremor (incontrolável), sudorese, inchaço, hiperatividade e agitação.

Em crianças e adolescentes que suspenderam o tratamento também foram observados efeitos indesejáveis, que foram muito similares aos observados em adultos. Em adição a esses efeitos, também ocorreram em crianças alterações emocionais, pensamento ou comportamento suicidas, alterações de humor, sensação de choro iminente, náuseas, dores abdominais, vertigem e nervosismo.

Se você apresentar qualquer um desses sintomas, avise seu médico imediatamente. Eles podem persistir depois que você interromper o uso de **Paxil® CR**.

Se qualquer um dos sintomas listados nesta bula se agravar, ou se você observar algum sintoma que não tenha sido relacionado aqui, informe seu médico.

Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 701 22 33.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA VEZ SÓ?

Sintomas e Sinais

As experiências com superdosagem de **Paxil® CR** demonstraram os seguintes sintomas: febre, alterações da pressão sanguíneas, contrações involuntárias nos músculos, ansiedade e aumento dos batimentos do coração. Geralmente a recuperação ocorre sem sequelas graves, mesmo quando as doses de até 2000 mg são tomadas isoladamente. Eventos como coma ou alterações no ECG foram ocasionalmente notificados e, muito raramente ocorreu um resultado fatal, relacionado ao uso de **Paxil® CR** em conjunto com outros medicamentos psicotrópicos (que atuam no sistema nervoso), com ou sem álcool.

Tratamento

Não se conhece um antídoto específico.

O tratamento deve consistir de medidas gerais empregadas nos casos de superdosagem de qualquer antidepressivo. São indicadas medidas de suporte geral, com monitoramento frequente dos sinais vitais, além de cuidadosa observação. Os cuidados com o paciente devem estar de acordo com a indicação clínica ou com as recomendações dos centros nacionais de intoxicações, quando disponíveis.

Se você suspeita de superdosagem, entre imediatamente em contato com o médico ou com o hospital mais próximo.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 60 01 se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0224

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Inc.

7333 Mississauga Road - North - Mississauga

Ontário - Canadá L5N 6L4.

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Paxil CR_com_lib_cont_GDS40_IPI20_L0794

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/07/2016.

