

Aropax®
cloridrato de paroxetina

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações comercializadas.

Comprimidos revestidos, apresentados em embalagem com 10, 20 e 30 comprimidos de 20 mg.
Uso oral

Composição

Cada comprimido contém:

cloridrato de paroxetina (equivalente a 20mg de paroxetina).....22,8 mg
excipientes.....q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: fosfato de cálcio, hidroxipropilmetilcelulose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, polietilenoglicol e polisorbato 80.

Uso adulto

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. Como este medicamento funciona?

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

Aropax® pertence a uma classe de medicamentos chamada ISRS (inibidores seletivos da recaptação da serotonina).

Assim como outras drogas desta classe, **Aropax®** não deverá eliminar seus sintomas imediatamente. Os pacientes geralmente se sentem melhor algumas semanas após o início do tratamento. Ocasionalmente, os sintomas de depressão e outros transtornos psiquiátricos podem incluir pensamento/comportamento suicida. É possível que estes sintomas continuem ou aumentem até que se alcance a ação completa do antidepressivo. Informe seu médico imediatamente ou dirija-se ao hospital mais próximo caso ocorra algum pensamento ou comportamento estressante durante o início do tratamento ou em qualquer outra fase enquanto estiver utilizando **Aropax®**. Também avise seu médico se você apresentar qualquer piora da depressão ou desenvolver novos sintomas durante o tratamento.

2. Por que este medicamento foi indicado?

Aropax® deve ser usado por ADULTOS que apresentem algumas das situações abaixo:

- depressão (mesmo que, anteriormente, outros antidepressivos não tenham sido eficazes);
- comportamento obsessivo ou compulsivo (incontrolado);
- ataques de pânico, incluindo os causados por fobia de lugares abertos (agorafobia);
- sensação de muita ansiedade ou nervosismo, inclusive em situações que exijam contato social;

Modelo de texto de bula

Aropax[®]

- ansiedade seguida de evento traumático (Transtorno de Estresse Pós-Traumático), por exemplo: acidente com carro, assalto, desastre natural como enchente ou terremoto.

Aropax[®] não é indicado para o tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos (Veja *Uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos*).

3. Riscos do medicamento

Contra-indicações

Aropax[®] é contra-indicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente do produto.

Aropax[®] não deve ser usado concomitantemente com inibidores da MAO ou até duas semanas após o uso deste tipo de medicamento. Da mesma forma, inibidores da MAO não devem ser iniciados até duas semanas após o término da terapia com **Aropax**[®].

Aropax[®] não deve ser usado concomitantemente com tioridazina ou com pimozida (ver *Interações Medicamentosas*).

Se você não tem certeza se está fazendo uso de inibidores da MAO ou de medicamentos à base de tioridazina ou pimozida, consulte seu médico antes de iniciar o tratamento com **Aropax**[®].

Aropax[®] não é indicado para o tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos (Veja *Uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos*).

Advertências e precauções

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

- Está fazendo ou fez uso nas últimas 2 semanas de outras drogas antidepressivas chamadas inibidores da monoaminoxidase (IMAO)?
- Está fazendo uso da medicação tioridazina?
- Está fazendo uso da medicação pimozida?
- Apresenta histórico de episódios de mania (hiperatividade ou excitação incontrolável)?
- Tem problemas no fígado, no coração ou nos rins?
- Apresenta epilepsia ou já teve um ataque epiléptico (crise convulsiva)?
- Está grávida, com suspeita de gravidez ou amamentando?
- Apresenta sintomas como agitação ou mania durante o tratamento?
- Tem glaucoma (pressão alta nos olhos)?
- Está em tratamento com medicamentos que aumentam o risco de sangramento?
- Apresenta esquizofrenia ou utiliza medicamentos para tratar esta condição?
- Está utilizando alguma outra forma de tratamento antidepressivo?
- Está em tratamento com eletroconvulsoterapia (ECT) ?

Pacientes com história de pensamento/ comportamento suicida devem ser cuidadosamente monitorados. Durante o tratamento com terapias antidepressivas o risco de suicídio aumenta no estágio inicial da recuperação. Adultos jovens, especialmente aqueles com transtorno depressivo maior, podem ter um aumento no risco do comportamento suicida durante o tratamento com **Aropax**[®]. Em caso de dúvida, pergunte a seu médico.

Modelo de texto de bula **Aropax®**

Se você tem mais de 65 anos, **Aropax®** pode provocar redução da concentração de sódio sanguíneo, causando sonolência e fraqueza. Se você já apresentou algum destes sintomas, consulte seu médico.

Antes de dirigir ou operar máquinas, observe se **Aropax®** fará você se sentir cansado ou com sono. Caso isto ocorra, tais atividades devem ser evitadas.

Gravidez

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando, sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Interações medicamentosas

Informe seu médico se você está fazendo uso ou se utilizou recentemente outros medicamentos. Assim como **Aropax®** pode modificar a ação de outros medicamentos, estes podem afetar a ação de **Aropax®**. Os seguintes medicamentos podem interagir com **Aropax®**:

- outros antidepressivos;
- outras drogas que afetam a serotonina como, lítio, linezolida, tramadol, triptofano, erva de São João, certas drogas para enxaqueca;
- certos medicamentos usados para o tratamento de batimentos cardíacos irregulares (arritmias);
- alguns medicamentos utilizados para tratar esquizofrenia;
- prociclidina, que é usada para o tratamento da doença de Parkinson ou de outros transtornos do movimento;
- pimizida;
- fosamprenavir/ritonavir;
- anticonvulsivantes como carbamazepina, fenitoína e valproato de sódio;
- risperidona;
- inibidores das enzimas metabolizadoras, tais como fenobarbital e rifampicina;
- atomoxetina, que é utilizada para o tratamento de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH);
- metoprolol, que é usado para o tratamento de pressão alta, batimentos cardíacos irregulares (arritmias) e angina;
- certos medicamentos que podem afetar a coagulação sanguínea e aumentar o sangramento, como anticoagulantes orais (ex. varfarina), AAS (ácido acetil salicílico) ou outros antiinflamatórios não esteroidais (ex. ibuprofeno);
- alguns medicamentos utilizados para tratar a epilepsia.

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

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando, sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento é contra-indicado para crianças e adolescentes menores de 18 anos.

**Informe seu médico do aparecimento de reações indesejáveis.
Informe seu médico se você está fazendo uso de outro medicamento.**

Modelo de texto de bula Aropax®

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico, pode ser perigoso para sua saúde.

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

4. Como devo usar este medicamento?

Aspecto Físico / Características Organolépticas

Os comprimidos de **Aropax®** de 20 mg são oblongos, revestidos e brancos.

Modo de uso

Siga as instruções de seu médico em relação ao modo de usar e quando tomar seus comprimidos. Seu médico deverá orientá-lo em relação à quantidade de comprimidos que deve ser utilizada por dia.

Recomenda-se que **Aropax®** seja administrado em dose única diária, pela manhã, juntamente com a alimentação. Os comprimidos devem ser engolidos de preferência com auxílio de um copo d'água.

Se você esquecer de tomar uma dose, aguarde e tome **Aropax®** no horário normal, na manhã seguinte. Não administre duas doses ao mesmo tempo.

Posologia

As doses variam de acordo com a indicação.

A maior parte dos adultos deve utilizar entre 20 mg e 40 mg de **Aropax®** por dia. Se você tem acima de 65 anos, a dose máxima recomendada é 40 mg por dia.

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

Para o tratamento de obsessões e compulsões, seu médico pode sugerir doses de **Aropax®** acima de 60 mg por dia.

Assim como outros medicamentos psicoativos, a descontinuação abrupta deve ser evitada.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não deve ser mastigado.

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

Se você apresenta algum dos sintomas mencionados abaixo, avise imediatamente seu médico ou procure o hospital mais próximo:

- inchaço das pálpebras, face, lábios, boca ou língua;
- erupções cutâneas ou urticária em qualquer lugar do corpo;
- coceira;
- dificuldade para engolir ou respirar;

Os efeitos indesejáveis mais comuns são:

- sensação de enjôo (utilizar o medicamento pela manhã junto com a alimentação pode ser útil);

Modelo de texto de bula **Aropax®**

- alterações na função sexual normal, como impotência e ejaculação precoce;
- diminuição do apetite;
- aumento dos níveis de colesterol;
- sonolência;
- insônia;
- vertigem;
- agitação;
- tremores;
- visão turva;
- bocejo;
- prisão de ventre;
- diarreia;
- boca seca;
- sudorese;
- fraqueza;
- ganho de peso corporal.

Efeitos indesejáveis menos comuns são:

- aparecimento de manchas roxas (equimoses) ou sangramento não usual, especialmente na pele ou membranas mucosas;
- confusão;
- alucinações;
- movimentos incontrolados no corpo, incluindo a face;
- batimentos cardíacos acelerados;
- dilatação das pupilas (midríase);
- queda na pressão sanguínea ao se levantar ou após permanecer parado em uma posição estática (hipotensão postural);
- manchas avermelhadas na pele (*rash* cutâneo);
- retenção urinária (dificuldade para urinar), incontinência urinária.

Efeitos indesejáveis raros:

- convulsões;
- sensação de cansaço associada com incapacidade de permanecer sentado ou em pé (acatisia);
- excitação incontrolável, hiperatividade (episódios de mania);
- baixos níveis sanguíneos de sódio, especialmente em pacientes idosos;
- pressão alta no interior dos olhos (glaucoma agudo);
- alteração nos resultados dos testes de enzimas hepáticas ou os seguintes sinais ou sintomas de alteração hepática: náusea, vômito, perda de apetite, sensação de mal-estar, febre, coceira, pele e olhos amarelados e urina escurecida;
- produção de leite mesmo quando não estiver amamentando;
- inchaço nos braços e pernas;
- sangramento no estômago;
- sensibilidade da pele aos raios solares;

Modelo de texto de bula

Aropax[®]

- síndrome serotoninérgica (um grupo de sintomas que pode incluir cansaço, confusão, sudorese, alucinações, aumento dos reflexos, espasmo muscular, tremor, aumento dos batimentos cardíacos);
- aumento dos níveis do hormônio (ADH) que causa retenção de líquidos/ água;
- reações alérgicas, incluindo urticária e angioedema;
- diminuição na quantidade de plaquetas.

Efeitos indesejáveis que podem ocorrer com a suspensão do tratamento:

- vertigem;
- distúrbios sensoriais como sensação de alfinetadas, sensação de queimação e sensações que se assemelham a choques elétricos;
- distúrbios do sono, incluindo sonhos intensos;
- agitação ou ansiedade;
- sensação de mal-estar, enjôo;
- sudorese;
- tremores;
- confusão;
- inchaço;
- dor de cabeça;
- diarreia.

Estes sintomas normalmente ocorrem nos primeiros dias do tratamento ou muito raramente se você esquecer de tomar uma dose. Entretanto, são mais comumente observados quando o tratamento é interrompido abruptamente. Seu médico deve ser sempre consultado antes de você interromper o tratamento. Para a maioria dos pacientes, os sintomas são autolimitantes e desaparecem dentro de alguns dias. Entretanto, se você sentir que os sintomas indesejáveis são muito severos, consulte seu médico para orientações sobre a interrupção do tratamento.

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

Uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Aropax[®] não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Ocorre um aumento do risco de ocorrer pensamento/comportamento suicida em pacientes nesta faixa de idade, que são tratados com antidepressivos.

Quando **Aropax**[®] foi testado em crianças e com menos de 18 anos com transtorno depressivo maior, transtorno obsessivo compulsivo ou ansiedade social, efeitos indesejáveis adicionais aos observados em adultos foram observados.

Os eventos indesejáveis mais comumente observados em pacientes nesta faixa de idade, quando tratados com **Aropax**[®] foram:

- alterações emocionais, incluindo auto flagelação, pensamento/comportamento suicida, choro e alterações de humor;
- hostilidade e comportamento irritável;
- diminuição do apetite;
- tremor (incontrolável);
- inchaço;
- hiperatividade;
- agitação.

Modelo de texto de bula **Aropax®**

Estes efeitos indesejáveis também foram observados em crianças e adolescentes que suspenderam o tratamento. Além dos efeitos descritos acima, ocorreram sensação de choro, dor abdominal e nervosismo.

6. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma vez só?

As experiências de superdosagem com **Aropax®** demonstraram os seguintes sintomas: vômito, febre, alterações na pressão arterial, contrações musculares involuntárias, ansiedade e aumento no ritmo dos batimentos cardíacos.

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

7. Onde e como devo guardar este medicamento?

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30° C). Proteger da umidade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. Características farmacológicas

Farmacodinâmica

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

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

Os principais metabólitos da paroxetina são polares e conjugados por produtos de oxidação e metilação, sendo rapidamente metabolizados. Considerando-se a relativa falta de atividade farmacológica, é muito pouco provável que eles contribuam para os efeitos terapêuticos de **Aropax®**.

Tratamentos por um longo período com **Aropax®** têm evidenciado que sua ação antidepressiva se mantém por, no mínimo, 1 ano.

Em estudos clínicos placebo-controlados, a eficácia de **Aropax®** no tratamento do transtorno do pânico tem sido mantida por, no mínimo, 1 ano.

Propriedades farmacocinéticas

A paroxetina é bem absorvida após administração oral e apresenta metabolismo de primeira passagem. A meia-vida de eliminação é variável, mas geralmente é de cerca de 1 dia. O estado de equilíbrio dos níveis sistêmicos é atingido em 7-14 dias após o início do tratamento e a farmacocinética parece não se alterar durante o tratamento prolongado.

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 2 anos de acompanhamento (Reynolds CF, 2006).

Em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (GAD), a paroxetina é eficaz, mesmo em longo prazo, com resolução dos sintomas, redução da ansiedade, melhora funcional significativa (redução média de

Modelo de texto de bula **Aropax**[®]

57% na escala HAM-A), e perfil de tolerabilidade superior aos benzodiazepínicos. Os índices de remissão são significativos e proporcionais à duração do tratamento – especialmente após 3 meses (Van Ameringen M, 2005; Ball, SG, 2005; Ballenger JC, 2004).

3. Indicações

Adultos

Depressão

Tratamento dos sintomas do transtorno depressivo de todos os tipos, incluindo depressão reativa e severa e depressão acompanhada de ansiedade. Após uma resposta satisfatória inicial, a continuação da terapia com **Aropax**[®] é eficaz na prevenção de recidiva da depressão.

Transtornos de ansiedade

Tratamento dos sintomas e prevenção de recidiva do transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

Tratamento dos sintomas e prevenção da recidiva do transtorno do pânico com ou sem agorafobia.

Tratamento da fobia social/ transtorno da ansiedade social.

Tratamento dos sintomas e prevenção de recidiva do transtorno de ansiedade generalizada.

Tratamento do transtorno de estresse pós-traumático.

Crianças e adolescentes (com menos que 18 anos)

Todas as indicações

Aropax[®] não é indicado para o uso em crianças ou adolescentes com menos que 18 anos (Veja *Advertências*).

Estudos clínicos controlados em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior não evidenciaram eficácia, e não embasam o uso de **Aropax**[®] no tratamento de depressão nesta população (Veja *Advertências*).

A eficácia e segurança de **Aropax**[®] em crianças com idade inferior a 7 anos não foram estudadas.

4. Contra indicações

Aropax[®] é contra-indicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente do produto.

Aropax[®] não deve ser usado concomitantemente com inibidores da monoaminoxidase -MAO- (incluindo linezolida – um antibiótico que é um inibidor não-seletivo reversível da MAO), ou no intervalo de até duas semanas após o término do tratamento com inibidores da MAO. Da mesma forma, inibidores da MAO não devem ser iniciados no intervalo de até duas semanas após o término da terapia com **Aropax**[®] (ver *Interações Medicamentosas e outras interações*).

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

Aropax[®] não deve ser usado concomitantemente com pimozida (ver *Interações Medicamentosas*).

Modelo de texto de bula **Aropax®**

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Recomenda-se que **Aropax®** seja administrado em dose única diária, pela manhã, junto com a alimentação.

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30° C). Proteger da umidade.

6. Posologia

Adultos

Conforme recomendado para todas as drogas antidepressivas, a posologia deve ser avaliada e ajustada, se necessário, dentro de 2 a 3 semanas do início do tratamento e, a partir de então, conforme considerado clinicamente apropriado.

Os pacientes devem ser tratados por um período suficiente para garantir que estejam livres dos sintomas. Este período pode ser de vários meses para depressão, podendo ser mais longo para o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) ou transtorno do pânico.

Da mesma forma que com muitos fármacos psicoativos, a descontinuação abrupta deve ser evitada (Veja *Reações Adversas*).

Depressão

A dose recomendada é de 20 mg ao dia. Em alguns pacientes, pode ser necessário aumentar a dose. Isto deve ser feito gradativamente em aumentos de 10 mg até a dose máxima de 50 mg, de acordo com a resposta do paciente.

Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)

A dose recomendada é de 40 mg ao dia. O tratamento deve ser iniciado com 20 mg ao dia e a dose pode ser aumentada semanalmente em aumentos de 10 mg. Alguns pacientes se beneficiam com o aumento da dosagem até o máximo de 60 mg/dia.

Transtorno do Pânico

A dose recomendada é de 40 mg ao dia. O tratamento deve ser iniciado com 10 mg ao dia e a dose deve ser aumentada semanalmente, em aumentos de 10 mg, de acordo com a resposta do paciente. Alguns pacientes podem se beneficiar com o aumento da dosagem até a dose máxima de 50 mg/dia.

Uma dose inicial baixa é recomendada para minimizar a piora potencial da sintomatologia do pânico que, como já é reconhecido,, geralmente ocorre no início do tratamento do transtorno do pânico.

Fobia Social/Transtorno de Ansiedade Social

A dose recomendada é de 20 mg ao dia. Os pacientes que não responderem à dose de 20 mg, podem se beneficiar com a titulação da dose em aumentos de 10 mg, conforme necessário, até o máximo de 50 mg/dia. As alterações de dosagem devem ocorrer em intervalos de pelo menos 1 semana.

Transtorno de Ansiedade Generalizada

Modelo de texto de bula **Aropax**[®]

A dose recomendada é de 20 mg ao dia. Alguns pacientes não respondem à dose de 20 mg e podem se beneficiar com aumentos de 10 mg, conforme necessário, até a dose máxima de 50 mg/dia, de acordo com a resposta do paciente.

Transtorno de Estresse Pós-Traumático

A dose recomendada é de 20 mg ao dia. Alguns pacientes não respondem à dose de 20 mg e podem se beneficiar com aumentos de 10 mg, conforme necessário, até o máximo de 50 mg/dia, de acordo com a resposta do paciente.

*Descontinuação de **Aropax**[®]*

Assim como outros medicamentos psicoativos, a descontinuação abrupta deve ser evitada (ver *Reações Adversas e Advertências*). O regime de redução de dose, usado em estudos clínicos recentes, envolve uma redução na dose diária de 10 mg, em intervalos semanais.

Ao atingir uma dose diária de 20 mg/dia, os pacientes mantiveram esta dose por uma semana, antes da descontinuação do tratamento. Caso sintomas intoleráveis ocorram após a redução da dose ou na descontinuação do tratamento, deve-se considerar o uso da dose previamente prescrita. Subseqüentemente, o médico deve continuar reduzindo a dose, de modo mais gradual.

7. Advertências

Crianças e adolescentes (com menos que 18 anos)

O tratamento com antidepressivos é associado ao aumento do risco de pensamento/comportamento suicida em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos. Em estudos clínicos com crianças e adolescentes usando **Aropax**[®], eventos adversos relacionados à possibilidade de suicídio (pensamento suicida ou tentativas de suicídio) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento opositor ou raiva) foram mais freqüentemente observados em pacientes tratados com **Aropax**[®] que naqueles tratados com placebo (ver *Reações Adversas*). Existem poucos dados de segurança de longo prazo em crianças e adolescentes relacionados ao crescimento, maturidade e desenvolvimento comportamental e cognitivo.

Piora do quadro clínico e risco de suicídio em adultos

Adultos jovens, especialmente aqueles com transtorno depressivo maior, podem ter um aumento no risco do comportamento suicida durante o tratamento com **Aropax**[®]. Uma análise de um estudo controlado com adultos com transtornos psiquiátricos evidenciou maior freqüência de comportamento suicida em adultos jovens (prospectivamente definidos como entre 18-24 anos) tratados com paroxetina comparados com placebo (17/776[2,19%] *versus* 5/542 [0,92%]); entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa. Em outro grupo, com idade superior (de 25 a 64 anos e > 65 anos), tal aumento não foi observado. Em adultos com transtorno depressivo maior (todas idades), houve um aumento significativo na freqüência do comportamento suicida em pacientes tratados com paroxetina comparados com placebo (11/3455[0,32%] *versus* 1/1978 [0,05%]; todos estes eventos foram tentativas de suicídio). Entretanto, a maior parte destas tentativas de suicídio com paroxetina (8 em 11) ocorreu em adultos jovens entre 18 - 30 anos. Estes dados em transtorno depressivo maior sugerem que a maior freqüência observada na população adulta jovem com transtornos psiquiátricos pode ser estendida para além dos 24 anos de idade.

Pacientes com depressão podem apresentar piora dos sintomas depressivos ou o surgimento de pensamento/comportamento suicida, tomando ou não medicação antidepressiva. O risco persiste

Modelo de texto de bula **Aropax**[®]

até que uma remissão significativa ocorra. A experiência clínica com terapias antidepressivas indica, de modo geral, que o risco de suicídio aumenta no estágio inicial de recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais **Aropax**[®] é indicado podem estar associados ao aumento do risco de comportamento suicida e essas condições também são co-morbidades associadas ao transtorno depressivo maior.

Ademais, pacientes com história de pensamento/comportamento suicida, adultos jovens e pacientes que exibem um grau significativo de potencial suicida antes do início do tratamento, possuem um alto risco de cometer suicídio. Todos os pacientes devem ser monitorados quanto a piora do quadro (incluindo o desenvolvimento de novos sintomas) e ao risco de suicídio durante o tratamento, especialmente no início do tratamento ou a qualquer momento em que haja alteração na dose, seja aumento ou redução.

Pacientes (e cuidadores) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora do quadro geral (incluindo o desenvolvimento de novos sintomas) ou o aparecimento de comportamento ou idéia suicida e procurar cuidado médico imediatamente caso isso aconteça. É importante reconhecer que o surgimento de sintomas como agitação, acatisia ou mania podem estar relacionados com a doença subjacente ou com o próprio medicamento (Veja *Acatisia*, *Mania*, *Transtorno Bipolar* abaixo; *Reações Adversas*).

Devem ser consideradas alterações no regime terapêutico, incluindo possibilidade de descontinuação da medicação, em pacientes com histórico de piora clínica (incluindo o desenvolvimento de novos sintomas) ou surgimento de idéia/comportamento suicida, especialmente se estes sintomas forem graves, de início abrupto ou se não faziam parte dos sintomas do paciente.

Acatisia

Raramente o uso de **Aropax**[®] ou outro ISRS tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, que é caracterizada pela sensação de inquietude, agitação psicomotora, incapacidade de permanecer sentado ou levantado, geralmente associada a um desconforto subjetivo. É mais provável que isto ocorra nas primeiras semanas de tratamento.

Síndrome serotoninérgica / Síndrome neuroléptica maligna

Em raros casos, o desenvolvimento de eventos relacionados a síndrome serotoninérgica ou síndrome neuroléptica maligna pode ocorrer em associação ao tratamento com **Aropax**[®], particularmente quando administrado com outra droga serotoninérgica ou neuroléptica. Como essa síndrome pode resultar numa potencial condição de risco de morte, o tratamento com **Aropax**[®] deve ser descontinuado se tais eventos ocorrerem (caracterizados por sintomas como hipertermia, rigidez, mioclonias, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, mudanças no estado mental, incluindo confusão, irritabilidade, agitação extrema progredindo ao delírio e coma) e o tratamento sintomático de suporte deve ser iniciado. **Aropax**[®] não deve ser usado em associação a precursores de serotonina (tais como L-triptofano, oxitriptano) devido ao risco de síndrome serotoninérgica (ver *Contra-indicações e Advertências*).

Mania e Transtorno bipolar

Um episódio depressivo grave pode ser a manifestação inicial do transtorno bipolar. Geralmente acredita-se (hipótese não confirmada em ensaios clínicos) que tratar tal episódio apenas com antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio de mania/misto em paciente sob risco de apresentar transtorno bipolar. Antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os pacientes devem ser adequadamente avaliados para determinar o risco de transtorno bipolar. Esta avaliação deve incluir história psiquiátrica detalhada, incluindo história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. Deve-se notar que **Aropax**[®] não é aprovado

Modelo de texto de bula **Aropax**[®]

para uso no tratamento de transtorno bipolar. Como todo antidepressivo, a paroxetina deve ser usada com cautela em pacientes com história de mania.

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

O tratamento com **Aropax**[®] deve ser iniciado cautelosamente, no mínimo duas semanas após o término do tratamento com inibidores da MAO e a dosagem de **Aropax**[®] deve ser aumentada gradativamente até que se alcance uma resposta adequada (ver *Contra-indicações e Interações medicamentosas*).

Insuficiência renal/hepática

Deve-se ter cautela ao administrar o medicamento a pacientes com insuficiência renal ou com insuficiência hepática (Veja *Posologia*).

Epilepsia

Da mesma forma que ocorre com outros antidepressivos, **Aropax**[®] deve ser usado com cuidado em pacientes com epilepsia.

Convulsões

Em geral, a incidência de convulsões é < 0,1 % em pacientes tratados com **Aropax**[®]. **Aropax**[®] deve ser descontinuado em qualquer paciente que apresente convulsão.

Glaucoma

Assim como ocorre com outros ISRSs, **Aropax**[®] pode causar midríase e deve ser usado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo agudo.

Eletroconvulsoterapia (ECT)

Há pouca experiência clínica com a administração concomitante de **Aropax**[®] em pacientes sob ECT. Entretanto, existem raros relatos de prolongamento de convulsões induzidas por ECT e/ou convulsões secundárias em pacientes com ISRSs.

Hiponatremia

Foi raramente relatada, predominantemente em idosos. A hiponatremia geralmente é revertida com a descontinuação da paroxetina.

Hemorragia

Sangramento na pele e membranas mucosas (incluindo sangramento gastrointestinal) tem sido relatado após tratamento com **Aropax**[®]. Portanto, **Aropax**[®] deve ser usado com cautela em pacientes predispostos a condições hemorrágicas ou sob tratamento concomitante com drogas que aumentem o risco de sangramento.

Problemas cardíacos

As precauções usuais devem ser observadas em pacientes com doença cardíacas.

Sintomas observados com a descontinuação de **Aropax[®] em adultos**

Em estudos clínicos conduzidos em adultos, eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento foram observados em 30% dos pacientes tratados com **Aropax**[®], comparado a 20% dos pacientes tratados com placebo. A ocorrência dos sintomas decorrentes da descontinuação é diferente daquela resultante da dependência produzida pelo abuso da substância.

Vertigens, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia, sensação de choque elétrico e zumbido), distúrbios do sono (incluindo sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão,

Modelo de texto de bula **Aropax**[®]

sudorese, cefaléia e diarreia tem sido relatados. Geralmente esses sintomas são leves a moderados; entretanto, em alguns pacientes, podem ser graves. Eles ocorrem, geralmente, nos primeiros dias após a descontinuação do tratamento, mas existem raros relatos em que tais sintomas ocorreram após o esquecimento de uma dose. Geralmente esses sintomas são autolimitados e desaparecem dentro de 2 semanas, embora em alguns indivíduos esse tempo seja mais prolongado (2-3 meses ou mais). Desta forma, recomenda-se que **Aropax**[®] seja retirado gradualmente, até a descontinuação do tratamento, por um período de várias semanas ou meses, de acordo com as necessidades dos pacientes. (ver *Descontinuação do Aropax*[®] e *Posologia*).

Sintomas observados com a descontinuação de Aropax[®] em crianças e adolescentes

Em estudos clínicos conduzidos em crianças e adolescentes, eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento foram observados em 32% dos pacientes tratados com **Aropax**[®], comparado a 24% dos pacientes tratados com placebo. Os eventos relatados com a descontinuação de **Aropax**[®] em pelo menos 2% dos pacientes e que ocorreram pelo menos duas vezes mais que com o placebo foram: labilidade emocional (incluindo ideação suicida, tentativa de suicídio, alterações no humor e vontade de chorar), nervosismo, vertigem, náusea e dor abdominal (ver *Reações adversas*).

Capacidade de dirigir/operar máquinas

Experiências clínicas têm demonstrado que a terapia com **Aropax**[®] não está associada à deterioração das funções cognitiva e psicomotora. Contudo, como com todas as drogas psicoativas, os pacientes devem ser advertidos quanto à sua capacidade de dirigir veículos motorizados ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Estudos em animais não demonstraram quaisquer efeitos teratogênicos ou embriotóxicos seletivo. Recentes estudos epidemiológicos em grávidas após exposição materna a antidepressivos durante o primeiro trimestre de gravidez mostraram um aumento no risco de malformações congênitas, particularmente cardiovasculares (como defeitos do septo atrial e ventricular), associadas ao uso de paroxetina. Os dados sugerem que o risco do feto ter um defeito cardiovascular após a exposição materna a paroxetina é de aproximadamente 1/50, comparado com a taxa esperada para estes efeitos na população em geral, que é de aproximadamente 1/100.

O médico precisa avaliar opções de tratamentos alternativos em mulheres grávidas ou que estão planejando engravidar e deve prescrever **Aropax**[®] somente quando os benefícios potenciais justificarem os riscos. Se o médico optar pela descontinuação do tratamento, deve ser observados os itens “*Posologia – Descontinuação*” de **Aropax**[®] e “*Advertências - Sintomas observados com a descontinuação de Aropax*[®] em adultos”.

Houve relatos de nascimento prematuro em mulheres grávidas expostas a 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 **Aropax**[®] nos estágios finais da gravidez, uma vez que houve relatos de complicações em neonatos expostos ao **Aropax**[®] ou outros ISRSs após o terceiro trimestre da gravidez. Entretanto, uma relação causal com a terapia ainda não pode ser estabelecida. Os achados clínicos relatados incluem: desconforto respiratório, cianose, apnéia, convulsões, instabilidade térmica, dificuldade em amamentar, vômito, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, nervosismo, irritabilidade, letargia, choro constante e sonolência. Em alguns casos, os sintomas relatados foram descritos como síndrome de abstinência neonatal. Na maioria dos casos, as complicações ocorreram imediatamente ou logo após o nascimento (menos de 24 horas).

Em um estudo epidemiológico, o uso de ISRSs (incluindo paroxetina) após as primeiras 20 semanas de gravidez, foi associado ao aumento do risco de hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos. O risco absoluto entre aqueles que usaram ISRSs nos estágios mais avançados

Modelo de texto de bula **Aropax®**

da gravidez foi descrito como 0,6 a 1,2% em mulheres, comparado a 0,1-0,2% em mulheres, na população geral.

Uma pequena quantidade de paroxetina é excretada pelo leite materno. Em estudos publicados, as concentrações séricas em crianças amamentadas foram indetectáveis (< 2 ng/ml) ou muito baixas (< 4 ng/ml). Não foram observados sinais de efeito da droga nessas crianças. Contudo, **Aropax®** não deve ser usado durante a amamentação, a não ser que os benefícios esperados para a mãe justifiquem os potenciais riscos à criança.

Categoria B de risco na gravidez:

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos

Ocorre aumento das concentrações plasmáticas da paroxetina em pacientes idosos.

A posologia deve ser iniciada com a dose de adultos e pode ser aumentada semanalmente em aumentos de 10 mg/dia até o máximo 40 mg/dia de acordo com a resposta do paciente.

Crianças e adolescentes (com menos que 18 anos)

Não é indicado o uso de **Aropax®** em crianças e adolescentes com menos que 18 anos. (veja *Indicações e Advertências*)

Insuficiência renal/ hepática

O aumento das concentrações plasmáticas de paroxetina ocorre em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min) ou insuficiência hepática. A dose recomendada é de 20 mg/dia. Aumentos na dose devem ser restritos à menor dose eficaz.

9. Interações medicamentosas

Drogas serotoninérgicas: assim como ocorre com outros ISRSs, a co-administração com drogas serotoninérgicas podem levar a um aumento dos efeitos associados ao 5-HT (síndrome serotoninérgica: ver *Advertências*). Deve se ter cuidado e um monitoramento clínico minucioso deve ser feito quando drogas serotoninérgicas (incluindo IMAOs, L-triptofano, triptano, tramadol, linezolida, ISRSs, lítio ou preparações a partir de erva de São João – *Hypericum perforatum*) são combinadas com **Aropax®**. O uso concomitante de **Aropax®** e inibidores da MAO (incluindo linezolida – um antibiótico que é inibidor reversível não-seletivo da MAO) é contra-indicado (ver *Contra-indicações*).

Pimozida: em um estudo de baixa dose única de pimozida (2 mg) foi demonstrado aumento nos níveis de pimozida quando co-administrada com paroxetina. Isto é explicado pelas conhecidas propriedades da paroxetina em inibir o CYP2D6. Devido a janela terapêutica estreita da pimozida e sua conhecida habilidade de prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de pimozida e **Aropax®** é contra-indicado (ver *Contra-indicações*).

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

Quando **Aropax®** é co-administrado com um inibidor conhecido da enzima metabolizadora, deve-se considerar o uso das doses mais baixas da faixa terapêutica. Nenhum ajuste da dose inicial deve ser considerado necessário quando a droga co-administrada for um indutor conhecido (ex.

Modelo de texto de bula

Aropax®

carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Qualquer ajuste de dose subsequente deve ser conduzido pelos efeitos clínicos (tolerabilidade e eficácia).

Fosamprenavir/ritonavir: a co-administração de fosamprenavir/ritonavir com a paroxetina reduz significativamente os níveis plasmáticos de paroxetina. Qualquer ajuste na dose deve considerar o efeito clínico (tolerabilidade e eficácia).

Proclidina: a administração diária de paroxetina aumenta significativamente os níveis plasmáticos de proclidina. Se forem observados efeitos anti-colinérgicos, a dose de proclidina deve ser reduzida.

Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio. A administração concomitante não parece interferir no perfil farmacocinético/ farmacodinâmico em pacientes epiléticos.

Potencial inibitório da CYP2D6 da paroxetina: assim como outros antidepressivos, incluindo outros ISRSs, a paroxetina inibe a enzima hepática citocromo P450 CYP2D6. A inibição da CYP2D6 pode conduzir a concentração plasmática aumentada de drogas co-administradas metabolizadas por essa enzima. Isso inclui certos antidepressivos tricíclicos (ex. amitriptilina, nortriptilina, imipramina e desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (ex. perfenazina e tioridazina, veja *Contra indicações*), risperidona, atomoxetina, certos antiarrítmicos tipo 1c (ex. propafenona e flecainida) e metoprolol.

O tamoxifeno é uma pró-droga que exige ativação metabólica pelo CYP2D6. A inibição do CYP2D6 pela paroxetina pode levar a uma concentração plasmática reduzida de um metabólito ativo e, portanto, a uma redução na eficácia do tamoxifeno.

CYP3A4: Um estudo de interação *in vivo* envolvendo a co-administração 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* revelou que a paroxetina não afetou a farmacocinética do alprazolam e vice-versa. Não há evidências para se contra-indicar a administração concomitante de paroxetina com terfenadina, alprazolam ou outras drogas que sejam substrato do CYP3A4.

Estudos clínicos demonstraram que a absorção e a farmacocinética da paroxetina não são afetadas ou são marginalmente afetadas (por ex. em níveis que não exigem ajustes de dose) por:

- alimentos;
- antiácidos;
- digoxina;
- propranolol;
- 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.

10. Reações adversas a medicamentos

Algumas das reações adversas listadas abaixo podem diminuir em intensidade e frequência com a continuação do tratamento e geralmente não levam à suspensão da terapia. As reações adversas estão listadas abaixo, classificadas por sistemas e frequência. As frequências foram definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), muito rara ($< 1/10.000$), incluindo casos isolados. As frequências das reações adversas comuns e incomuns foram geralmente determinadas a partir de dados de segurança agrupados, obtidos de estudos clínicos com população superior a 8000 pacientes tratados com paroxetina e avaliados como sendo de incidência maior do que no grupo placebo. Eventos raros e muito raros foram geralmente determinados a partir de informações pós-comercialização e se referem mais à taxa de relato do que à frequência real.

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo

Incomum: sangramento anormal, predominantemente da pele e membranas mucosas (predominantemente equimose).

Modelo de texto de bula **Aropax®**

Muito raro: trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imune.

Muito raro: reações alérgicas (incluindo urticária e angioedema).

Distúrbios endócrinos

Muito raro: síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ADH).

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Comum: aumento dos níveis de colesterol, diminuição do apetite.

Raro: hiponatremia.

A hiponatremia foi relatada predominantemente em pacientes idosos e, algumas vezes, devido à síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético. (ADH).

Transtornos psiquiátricos

Comum: sonolência, insônia, agitação.

Incomum: confusão, alucinações.

Raro: reações maníacas.

Estes sintomas também podem ser devidos à doença subjacente.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: vertigem, tremor e dor de cabeça.

Incomum: distúrbios extrapiramidais.

Raros: convulsões, acatisia.

Muito raros: síndrome serotoninérgica (os sintomas podem incluir agitação, confusão, diaforese, alucinações, hiperreflexia, mioclonia, taquicardia e tremores).

Relatos de distúrbios extrapiramidais, incluindo distonia orofacial foram recebidos de pacientes algumas vezes com transtornos de movimentos subjacentes ou que estavam fazendo uso de medicação neuroléptica.

Distúrbios oculares

Comum: visão turva.

Incomum: midríase (ver *Advertências*)

Muito raro: glaucoma agudo.

Distúrbios cardíacos

Incomum: taquicardia sinusial.

Distúrbios vasculares

Incomum: hipotensão postural.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos

Comum: bocejo.

Distúrbios gastrintestinais

Muito comum: náusea.

Comum: constipação, diarreia, boca seca.

Muito raros: sangramento gastrintestinal.

Modelo de texto de bula **Aropax®**

Distúrbios hepato- biliares

Raro: elevação das enzimas hepáticas.

Muito raro: eventos hepáticos (como hepatite, às vezes associada à icterícia ou insuficiência hepática).

Foi relatada elevação das enzimas hepáticas. Muito raramente também foram relatados eventos hepáticos pós-comercialização (como hepatite, às vezes associada à icterícia, *ou* deficiência hepática). A descontinuação do uso da paroxetina deve ser considerada se houver elevação dos resultados dos testes de função hepática.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comum: sudorese.

Incomum: rash cutâneo (exantema).

Muito raro: reações de fotossensibilidade.

Distúrbio renal e urinário

Incomum: retenção urinária, incontinência urinária.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamários

Muito comum: disfunção sexual.

Raro: hiperprolactinemia / galactorréia.

Distúrbios gerais

Comum: astenia, ganho de peso corporal.

Muito raro: edema periférico.

Sintomas observados na descontinuação do tratamento com paroxetina

Comum: vertigem, distúrbios sensoriais, distúrbios do sono, ansiedade.

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

Assim como com muitos medicamentos psicoativos, a descontinuação de **Aropax®** (particularmente de forma abrupta) pode causar sintomas como vertigem, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia, sensação de choque elétrico e zumbido), distúrbios do sono (incluindo sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náusea, dor de cabeça, tremor, confusão, diarreia e sudorese. Na maioria dos pacientes, esses eventos são leves a moderados e auto-limitados. Nenhum grupo particular de pacientes exibiu um risco aumentado para esses sintomas; entretanto recomenda-se que quando o tratamento com **Aropax®** não for mais necessário, a descontinuação seja gradual através da redução da dose (ver *Posologia e Advertências*).

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 com incidência pelo menos duas vezes maior do que aquela observada com placebo: labilidade emocional (incluindo auto-destruição, pensamento/comportamento suicida, choro e flutuação do humor), hostilidade, diminuição do apetite, tremor, sudorese, hipercinesia e agitação. Pensamento/comportamento suicida 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 com menos que 12 anos de idade.

Em estudos que utilizaram um esquema de titulação de dose (redução da dose diária em 10 mg/dia em intervalos semanais até a dose de 10 mg/dia por uma semana), os sintomas reportados durante a fase de redução ou com a descontinuação de **Aropax®**, em no mínimo 2% dos

Modelo de texto de bula **Aropax®**

pacientes e que ocorreram pelo menos duas vezes mais que com placebo, foram: labilidade emocional, nervosismo, vertigem, náuseas e dores abdominais (ver *Advertências*).

11. Superdosagem

Uma ampla margem de segurança é evidente a partir dos dados disponíveis. Casos de superdosagem foram relatados em pacientes que administraram até 2000 mg de paroxetina isoladamente ou em combinação com outras drogas, incluindo álcool. As experiências de superdosagem com **Aropax®** demonstraram, além dos sintomas observados em reações adversas, os seguintes sintomas: vômito, febre, alterações na pressão arterial, contrações musculares involuntárias, ansiedade e taquicardia.

Coma ou alterações no ECG foram ocasionalmente relatados e muito raramente com evolução fatal, particularmente quando **Aropax®** foi administrado em associação com outras drogas psicotrópicas, com ou sem álcool.

Não se conhece um antídoto específico.

O tratamento deve consistir de medidas gerais empregadas nos casos de superdosagem com qualquer antidepressivo. A rápida administração de carvão ativado pode retardar a absorção de paroxetina.

12. Armazenagem

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30° C). Proteger da umidade.

IV) DIZERES LEGAIS

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

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

MS: 1.0107.0073

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ Nº 5522

**Serviço de Atendimento
ao Consumidor
0800 701 22 33
Discagem Direta Gratuita**

BL_Aropax_GDS33_IPI19_V3.doc