



**PONDERA
(CLORIDRATO DE PAROXETINA)**

Eurofarma Laboratórios S.A.

10 MG E 30 MG

COMPRIMIDO REVESTIDO

Pondera®
(cloridrato de paroxetina)

Comprimido Revestido

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Embalagens com 10, 20 ou 30 comprimidos contendo 10 mg ou 30 mg de cloridrato de paroxetina.

USO ADULTO

Uso oral

Composição:

Cada comprimido de Pondera® 10 mg contém:

paroxetina (sob a forma de cloridrato).....10 mg*

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de Pondera® 30 mg contém:

paroxetina (sob a forma de cloridrato) 30 mg*

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, corante laca azul brilhante.

* Cada 1,11 mg de cloridrato de paroxetina equivalem a 1 mg de paroxetina base.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento da depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, fobia social/transtorno de ansiedade social, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de estresse pós-traumático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Depressão maior: a eficácia da paroxetina no tratamento do transtorno depressivo foi estabelecida em seis estudos placebo-controlados em pacientes com quadro de depressão maior (18 a 73 anos). Nesses estudos, a paroxetina mostrou ser significativamente mais eficaz do que o placebo no tratamento da depressão em pelo menos duas das seguintes medidas utilizadas: *Escala de Depressão de Hamilton* (HAM); *Escala de Depressão de Hamilton – subitem depressão* (HAM – D) e *Escala de Impressão Clínica Global* (CGI). Em outro estudo com pacientes depressivos que melhoraram após o uso de paroxetina durante oito semanas em fase aberta, foi realizada randomização para continuação do uso da paroxetina por mais um ano. O grupo paroxetina apresentou taxa significativamente menor de recaídas (15%) em relação ao grupo placebo (39%).

Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC): a eficácia da paroxetina no tratamento do TOC foi demonstrada em dois estudos multicêntricos placebo-controlados durante 12 semanas com pacientes adultos ambulatoriais. Os pacientes de ambos os estudos apresentavam TOC de intensidade moderada a grave, medidas dos escores da *Escala para Transtorno Obsessivo-Compulsivo de Yale Brown* (YBOCS) no início do estudo entre 23 e 26 pontos. No estudo 1, os pacientes receberam dosagens fixas de paroxetina de 20 mg/dia, 40 mg/dia ou 60 mg/dia. Os pacientes que receberam dosagens de 40 mg/dia ou 60 mg/dia apresentaram redução de seis a sete pontos nos escores da YBOCS após o tratamento; enquanto os pacientes que receberam 20 mg/dia apresentaram redução de quatro pontos; os que receberam placebo, redução de três pontos ou menos. O estudo 2 foi realizado com dosagens flexíveis de paroxetina (de 20 mg/dia a 60 mg/dia) comparada com a clomipramina (de 25 mg/dia a 250 mg/dia). Nesse estudo, os pacientes do grupo paroxetina apresentaram redução média de sete pontos nos escores totais da YBOCS, significativamente maior do que a média de redução de menos de quatro pontos do grupo placebo (estudo 1). Para o estudo 1, foi realizado um período de extensão duplo-cego de três meses e depois um período de extensão aberto, por mais seis meses. Os pacientes

Essa versão não altera nenhuma anterior

randomizados do grupo paroxetina tiveram significativamente menor taxa de recaída em relação ao grupo placebo.

Transtorno do pânico: a eficácia da paroxetina foi demonstrada em três estudos multicêntricos placebo-controlados de dez a 12 semanas com pacientes ambulatoriais adultos. Os pacientes, em todos os estudos, apresentavam transtorno do pânico, conforme critérios diagnósticos definidos do DSM – IIIR, com ou sem agorafobia. Nesses três estudos, a paroxetina mostrou ser efetiva em pelo menos duas ou três medidas de ataques de pânico e nas medidas da CGI. No estudo 1, os pacientes foram tratados com dosagens fixas de paroxetina de 10 mg/dia, 20 mg/dia ou 40 mg/dia ou placebo, por dez semanas. Os resultados significativamente diferentes foram observados somente no grupo que recebeu paroxetina 40 mg em relação ao grupo placebo (76% e 44%, respectivamente). Os estudos 2 e 3 foram realizados com dosagens flexíveis de paroxetina (de 10 mg/dia a 60 mg/dia) e placebo, durante 12 semanas. No final do estudo 2, 51% dos pacientes do grupo paroxetina ficaram livres dos ataques de pânico, comparados a 32% do grupo placebo.

No estudo 3, o grupo paroxetina apresentou 33% de redução de ataques de pânico de grau um ou zero até o final do tratamento, comparados a 14% do grupo placebo. No estudo 1, foi realizado um período de extensão de três meses para os pacientes que haviam respondido à paroxetina nas dez semanas iniciais de tratamento. Os pacientes foram novamente randomizados para receber paroxetina (dosagens fixas de 10 mg/dia, 20 mg/dia ou 40 mg/dia) ou placebo. Os pacientes que receberam paroxetina tiveram, significativamente, menores taxas de recaída do que o grupo placebo.

Fobia social/transtorno de ansiedade social: a eficácia da paroxetina foi demonstrada em dois estudos multicêntricos placebo-controlados durante 12 semanas, com pacientes ambulatoriais sob critérios diagnósticos (DSM – IIIR) para o transtorno de ansiedade social. A comparação realizada entre o grupo paroxetina e placebo baseou-se na proporção de pacientes que responderam ao tratamento mediante avaliação da *Escala de Impressão Clínica Global* (CGI) e mudanças dos escores da *Escala de Ansiedade Social de Liebowitz* (LSAS). Os estudos 1 e 2 utilizaram dosagens flexíveis de paroxetina (de 20 mg/dia a 50 mg/dia), ficando demonstrada estatisticamente sua superioridade em relação ao placebo, com melhora na escala CGI e nos escores, a partir da linha basal, na LSAS. No estudo 1, 69% dos pacientes do grupo paroxetina que completaram o estudo até a 12^a semana responderam ao tratamento, comparados a 29% do grupo placebo, medidos pela CGI. No estudo 2, os resultados obtidos foram de 77% e 42%, respectivamente, para paroxetina e placebo.

Transtorno de ansiedade generalizada: foi realizado estudo multicêntrico placebo-controlado, durante oito semanas, em pacientes ambulatoriais adultos com critérios para transtorno de ansiedade generalizada, de acordo com o DSM – IV. Foram utilizadas dosagens flexíveis de paroxetina (de 20 mg/dia a 50 mg/dia) nas quais foi demonstrada superioridade estatística em relação ao placebo, sob avaliação HAM – A, sendo essas dosagens efetivas e bem toleradas para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.

Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT): foi realizado estudo multicêntrico placebo-controlado de 12 semanas em pacientes ambulatoriais adultos, segundo critérios do DSM – IV. Os resultados foram medidos pela *Escala Clinician-Administered PTSD parte 2 CAPS-2* e pela CGI. A CAPS-2 é um instrumento de múltiplos itens que avalia três dimensões do TEPT com os seguintes grupos de sintomas: reexperiência, evitação e resposta exagerada ao estímulo. Foram utilizadas dosagens flexíveis de paroxetina (de 20 mg/dia a 50 mg/dia) que demonstraram sua superioridade estatística nas medidas da escala CAPS-2 e pela CGI em relação ao placebo, sendo considerado um tratamento eficaz para esse transtorno.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de paroxetina é um fármaco da classe dos psicotrópicos, cujo sal cloridratado do componente fenilpiperidina é quimicamente identificado como cloridrato de (-)-trans-4R-(4'-fluorofenil)-3sigma-[(3',4'-metilenodioxifenoxi)metil]piperidina, com fórmula empírica de C₁₉H₂₀FN₃.HCl e peso molecular de 374,8. O cloridrato de paroxetina é um pó inodoro quase branco, com ponto de fusão de 120°C a 138°C e uma solubilidade de 5,4 mg/mL em água.

Ele é um antidepressivo inibidor potente e seletivo da recaptação neuronal de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). Essa inibição resulta no acúmulo de serotonina na fenda sináptica, facilitando a transmissão serotoninérgica, responsável pela ação antidepressiva e pela eficácia no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo e no transtorno do pânico. A paroxetina não está quimicamente relacionada aos antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos e aos outros antidepressivos disponíveis. Possui baixa afinidade aos receptores colinérgicos muscarínicos e os estudos em animais demonstraram fraca atividade anticolinérgica. De acordo com sua ação seletiva, estudos *in vitro* indicaram que, ao contrário dos antidepressivos tricíclicos, a paroxetina tem pouca afinidade pelos receptores adrenérgicos alfa₁, alfa₂ e beta, dopamina (D₁ e D₂), tipo 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e histamínicos. Essa pouca interação com os receptores pós-sinápticos *in vitro* está substanciada por estudos *in vivo*, que demonstraram ausência das propriedades hipotensiva e depressora do sistema nervoso central (SNC). A paroxetina não afeta a função psicomotora e não potencializa o efeito

Essa versão não altera nenhuma anterior

depressor do etanol. Como outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina (5-HT), a paroxetina provoca sintomas de estimulação excessiva dos receptores 5-HT quando administrada em animais previamente tratados com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou triptofano. Estudos comportamentais e de eletroencefalograma (EEG) indicaram que a paroxetina é fracamente ativada em doses geralmente abaixas 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. A paroxetina não produz alterações clinicamente significativas na pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma (ECG) após administração em indivíduos saudáveis. Estudos indicaram que, em contraste com antidepressivos que inibem a recaptação da noradrenalina, a paroxetina possui reduzida propensão de inibir o efeito anti-hipertensivo da guanetidina.

A paroxetina é bem absorvida após a administração oral, atingindo pico de concentração sérica em cinco a oito horas, sendo extensivamente distribuída para a maioria dos tecidos e metabolizada a compostos inativos por conjugação, oxidação e metilação. Em concentrações terapêuticas, aproximadamente 95% da paroxetina está ligada às proteínas plasmáticas. Como sofre metabolismo de primeira passagem, a quantidade de paroxetina disponível na circulação sistêmica é menor do que a absorvida pelo trato gastrintestinal. Possui meia-vida plasmática longa (aproximadamente 20 horas), que permite sua administração em dose única diária. Seu estado de equilíbrio é atingido em cerca de dez dias (sete a 14 dias) após o início do tratamento, em face de saturação de uma das enzimas envolvidas no metabolismo. A paroxetina inibe a enzima hepática CYP450 2D6, responsável em parte pelo seu metabolismo. Sua excreção é bifásica, inicialmente resultante do efeito do metabolismo de primeira passagem e subsequentemente controlada pela eliminação sistêmica. A excreção urinária da paroxetina inalterada é, geralmente, menor do que 2%, enquanto a excreção de metabólitos é de 64%, sendo cerca de 36% excretada nas fezes. A paroxetina não possui afinidade para a recaptação de dopamina ou de outras aminas neurotransmissoras. Sua eficácia é mantida em tratamentos prolongados, no mínimo por um ano. Nas doses usuais, não ocorrem alterações da frequência e condução cardíaca e da pressão sanguínea.

Nos pacientes idosos e com insuficiência renal e hepática grave, as concentrações plasmáticas foram discretamente maiores, mas a faixa das concentrações plasmáticas se superpõe à de adultos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de paroxetina ou a qualquer componente de sua formulação. Não deve ser usado concomitantemente com IMAOs ou no intervalo de até duas semanas após o término do tratamento com IMAO. Da mesma forma, os IMAOs não devem ser iniciados no intervalo de até duas semanas após o término da terapia com Pondera®(cloridrato de paroxetina) (vide “Interações medicamentosas”). Não deve ser usado concomitantemente com tioridazina, uma vez que, assim como outros fármacos que inibem a enzima hepática CYP450 2D6, a paroxetina pode elevar os níveis plasmáticos da tioridazina (vide “Interações medicamentosas”). A administração de tioridazina isoladamente leva ao prolongamento do intervalo QTc, associado à ocorrência de arritmias ventriculares graves, como “Torsades de Pointes” e morte súbita. Esse efeito parece ser dose-dependente.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em menores de 18 anos: o tratamento com antidepressivos em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos está associado ao risco aumentado de pensamento/comportamento suicida. Nos estudos clínicos realizados com crianças e adolescentes, os eventos adversos relacionados à possibilidade de suicídio (pensamentos ou tentativas) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento opositor ou raiva) foram observados mais frequentemente no grupo tratado com paroxetina em relação ao grupo placebo. Os dados de segurança do uso em longo prazo relacionados ao crescimento, maturidade e desenvolvimento comportamental são insuficientes.

Piora clínica e risco de suicídio: adultos jovens, especialmente os com depressão maior, podem apresentar risco aumentado de comportamento suicida durante o tratamento com paroxetina. A análise de estudo controlado em adultos com transtornos psiquiátricos demonstrou maior frequência de comportamento suicida em adultos jovens (entre 18 e 24 anos) comparados ao grupo placebo, mas a diferença não foi estatisticamente significante. Em outro grupo com indivíduos com mais de 24 anos, o aumento não foi observado. Em adultos com transtorno depressivo maior de todas as idades, o aumento foi significativo na frequência do comportamento suicida no grupo que recebeu paroxetina, em que todos os eventos foram tentativas. A maior parte dessas tentativas de suicídio ocorreu em jovens adultos entre 18 e 30 anos, sugerindo que a maior frequência observada na população jovem adulta pode se estender além de 24 anos de idade. Os pacientes com depressão podem apresentar piora dos sintomas depressivos ou surgimento de pensamento/comportamento

Essa versão não altera nenhuma anterior

suicida se estiverem ou não tomando medicação antidepressiva. O risco permanece até uma significativa remissão dos sintomas (ou do quadro clínico). A experiência clínica com antidepressivos indica que o risco de suicídio, no geral, aumenta no estágio inicial de recuperação. Outros distúrbios psiquiátricos para os quais está indicado o uso da paroxetina podem estar associados ao risco aumentado de comportamento suicida, sendo essas condições também comorbidades do transtorno depressivo maior. Análise de estudos clínicos placebo-controlados de curta duração, com fármacos antidepressivos (inibidor seletivo de recaptação de serotonina – ISRS e outros) em crianças e adolescentes com depressão maior e transtorno obsessivo-compulsivo ou outros transtornos psiquiátricos (total de 24 estudos clínicos que envolveram mais de 44.000 pacientes), revelou risco aumentado de evento adverso representado por pensamento ou comportamento suicida durante os primeiros meses de tratamento, entre aqueles que receberam antidepressivos. O risco médio para aqueles que receberam medicamentos foi de 4% comparado com 2% do grupo placebo. Há considerável variação de risco entre os vários medicamentos, mas a tendência é o aumento do risco com todos os antidepressivos. O risco de suicídio foi mais consistente entre aquelas crianças e adolescentes que tinham depressão maior, mas também há sinais de que esse risco possa estar aumentado em pacientes com outros transtornos psiquiátricos (transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de ansiedade social). Os pacientes com história de pensamento/comportamento suicida e aqueles com grau potencial suicida, adultos jovens, antes do início do tratamento possuem maior risco de cometerem suicídio, devendo ser cuidadosamente monitorados, principalmente nos primeiros meses de tratamento, até que ocorra melhora do quadro clínico. A família dos pacientes pediátricos tratados com antidepressivos, independentemente do motivo da indicação (psiquiátrica ou não psiquiátrica), deve ser alertada da necessidade de monitoração do paciente quanto ao aparecimento de agitação, irritabilidade, mudanças no comportamento e outros sintomas, bem como o aparecimento de ideação suicida. Qualquer mudança no comportamento e/ou ideação suicida deve ser comunicada imediatamente ao médico pela família ou cuidador. Pacientes com piora clínica (ou aparecimento de novos sintomas) ou aparecimento de ideação/comportamento suicida (especialmente se forem severos, abruptos ou se não faziam parte dos sintomas do paciente) deverão ter seu regime terapêutico alterado ou o tratamento descontinuado.

Acatisia: a paroxetina, assim como outro ISRS, raramente foi associada ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por inquietude, agitação psicomotora, incapacidade de permanecer sentado ou levantado, desconforto subjetivo; quando ocorre, é mais provável durante as primeiras semanas de tratamento.

Síndrome serotoninérgica/síndrome neuroléptica maligna: a ocorrência de eventos relacionados à síndrome serotoninérgica ou síndrome neuroléptica maligna em associação ao tratamento com a paroxetina, particularmente quando concomitante a outro fármaco serotoninérgico ou neuroléptico, é rara. Como a síndrome pode resultar em potencial risco de morte, na ocorrência de aparecimento de sintomas como hipertermia, rigidez, mioclonias, instabilidade autonômica com flutuações rápidas dos sinais vitais, mudança no estado mental, confusão, irritabilidade, agitação extrema, delírio e coma, deve ser iniciado tratamento sintomático de suporte. A paroxetina não deve ser associada aos precursores de serotonina (como triptofano ou oxitriptano) por causa do risco de síndrome serotoninérgica.

Mania e transtorno bipolar: um episódio depressivo grave pode ser uma manifestação inicial de transtorno bipolar. Existe a hipótese de que o tratamento de tal episódio com um único antidepressivo poderá aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio de mania/misto nos pacientes sob risco de transtorno bipolar. Antes de iniciar o tratamento com qualquer antidepressivo, os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados quanto ao risco de transtorno bipolar, por meio de histórico psiquiátrico detalhado, histórico familiar de suicídios, transtorno bipolar e depressão. A paroxetina não está indicada para tratar o transtorno bipolar, devendo ser cuidadosamente utilizada em pacientes com história de mania.

Epilepsia: pacientes com epilepsia devem ser cuidadosamente acompanhados durante a terapia com antidepressivos.

Convulsões: em geral, a incidência de convulsões é menor do que 0,1% em pacientes tratados com paroxetina. O fármaco deve ser descontinuado em qualquer paciente que apresente convulsão.

Glaucoma: a paroxetina pode causar midriase, devendo ser utilizada com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo agudo.

Eletroconvulsoterapia (ECT): há pouca experiência clínica com a administração concomitante de paroxetina 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, podendo ocorrer predominantemente em idosos, e é geralmente revertida com a descontinuação da paroxetina.

Hemorragia: foi relatado sangramento na pele e membranas mucosas após tratamento com paroxetina, portanto, Pondera® (cloridrato de paroxetina) deve ser usado com cautela em pacientes sob tratamento concomitante com fármacos que aumentem o risco de sangramento e em pacientes com tendência ou predisposição a sangramento.

Essa versão não altera nenhuma anterior

Problemas cardíacos: da mesma forma que ocorre com todos os fármacos psicoativos, recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com problemas cardíacos.

Descontinuação do tratamento: em estudos clínicos realizados com adultos, foram observados eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento. A ocorrência dos sintomas de descontinuação é diferente da resultante da dependência pelo abuso da substância. Nos estudos clínicos conduzidos com adultos, 30% dos eventos adversos foram observados no grupo paroxetina comparados a 20% do grupo placebo. Os eventos observados foram vertigens, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia, sensação de choque elétrico e tinnitus – zumbido intenso nos ouvidos), distúrbios do sono (incluindo sonho intenso), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão, sudorese, cefaleia e diarreia. Os sintomas ocorrem, geralmente, dentro dos primeiros dias após a descontinuação do tratamento, mas existem raros relatos de ocorrência em pacientes que inadvertidamente se esqueceram de tomar uma dose. Geralmente, esses sintomas são autolimitados e findam dentro de duas semanas, embora, em alguns indivíduos, esse tempo seja mais prolongado (dois a três meses ou mais). É aconselhável que a dosagem seja reduzida gradualmente, até a descontinuação do tratamento (vide “Posologia e modo de usar”). Já em crianças e adolescentes, os eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento foram observados em 32% no grupo paroxetina comparados a 24% no grupo placebo. Os eventos relatados em pelo menos 2% dos pacientes, que ocorreram pelo menos duas vezes mais do que com o placebo foram: labilidade emocional (incluindo ideia suicida, tentativa de suicídio, alterações no humor e vontade de chorar), nervosismo, vertigem, náusea e dor abdominal (vide “Reações adversas”).

Álcool: 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.

Uso em idosos: recomenda-se que a dosagem diária inicial em pacientes idosos seja de 10 mg, e ajustes subsequentes devem ser feitos de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade do paciente. A dosagem máxima diária recomendada para os idosos é de 40 mg.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática: em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min) ou insuficiência hepática grave, ocorre aumento das concentrações plasmáticas da paroxetina. A dosagem diária recomendada é de 20 mg, e os aumentos devem se restringir ao valor mais baixo da faixa de dosagens.

Capacidade de dirigir/operar máquinas: experiências clínicas demonstraram que a terapia com paroxetina não está associada à deterioração das funções cognitiva e psicomotora. Contudo, como com todos os fármacos psicoativos, os pacientes devem ser advertidos quanto à sua capacidade de dirigir veículos motorizados ou operar máquinas.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas caso ele não esteja se sentindo alerta, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: **D**

Os estudos em animais não demonstraram qualquer efeito teratogênico ou embriotóxico seletivo. Estudos epidemiológicos recentes em grávidas após exposição materna a antidepressivos durante o primeiro trimestre de gravidez mostraram aumento do risco de malformações congênitas, particularmente cardiovasculares (defeitos no septo atrial e ventricular), associados ao uso de paroxetina. Os dados sugerem que o risco de o feto apresentar um defeito cardiovascular após exposição à paroxetina é de cerca de 1/50, comparado à taxa esperada para esses efeitos na população em geral de cerca de 1/100. O médico deverá avaliar a opção de tratamentos alternativos em mulheres grávidas ou que planejam engravidar e somente deve prescrever a paroxetina após avaliação criteriosa dos riscos e benefícios da terapia. Houve relatos de nascimentos prematuros em casos de mulheres grávidas que se expuseram à paroxetina ou outros ISRS, entretanto não foi estabelecida uma relação causal. O recém-nascido deve ser monitorado nos casos em que a mãe deu continuidade ao tratamento com a paroxetina. Efeitos não teratogênicos: neonatos expostos à paroxetina e outros ISRS ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina e norepinefrina (ISRSN) no terceiro trimestre da gestação (exposição tardia) desenvolveram complicações que necessitaram de prolongamento da hospitalização, suporte respiratório e nutrição parenteral. As complicações incluíram dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, instabilidade da temperatura, dificuldade na amamentação, vômitos, hipoglicemias, hipotonias, hipertonia, hiper-reflexia, tremores, nervosismo, irritabilidade e choro constante. Esses sintomas podem ser decorrentes tanto do efeito tóxico direto dos fármacos (ISRS ou ISRSN) quanto, possivelmente, da síndrome de descontinuação do medicamento.

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

Essa versão não altera nenhuma anterior

Lactação: uma pequena quantidade da paroxetina é excretada no leite materno. Conforme estudos publicados, as concentrações séricas nos lactentes foram indetectáveis (< 2 ng/mL) ou muito baixas (< 4 ng/mL), não sendo observados efeitos do fármaco nessas crianças. No entanto, os efeitos em longo prazo no desenvolvimento do sistema nervoso devido à exposição à paroxetina ainda não foram estudados, por isso não é recomendado seu uso durante a amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **fármacos serotoninérgicos (IMAOs, triptofano, triptano, tramadol, linezolida, ISRSs, lítio, erva-de-são-joão):** podem levar ao aumento dos efeitos relacionados à síndrome serotoninérgica, necessitando extremo cuidado e monitorização clínica.
 - **pimozida:** contraindicada essa coadministração devido ao aumento nos níveis da pimozida pela sua janela terapêutica estreita e conhecida habilidade no prolongamento do intervalo QT.
 - **enzimas metabolizadoras de fármacos:** a coadministração da paroxetina com um inibidor enzimático deve ser feita com a utilização de dosagens terapêuticas mais baixas da paroxetina. Nenhum ajuste da dosagem inicial é necessário, no entanto, quando da coadministração com um indutor conhecido (carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína), ajustes subsequentes devem ser conduzidos com base nos efeitos clínicos (tolerabilidade e eficácia).
 - **fosamprenavir/ritonavir:** requer ajuste na dosagem de acordo com o efeito clínico (tolerabilidade e eficácia) devido à redução dos níveis plasmáticos da paroxetina.
 - **prociclidina:** a administração diária da paroxetina aumenta significantemente os níveis plasmáticos da prociclidina, devendo sua dosagem ser reduzida na ocorrência de efeitos anticolinérgicos.
 - **anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio):** a administração concomitante não mostrou afetar o perfil farmacodinâmico/farmacocinético em pacientes epiléticos. Porém, a fenitoína e o fenobarbital diminuem a biodisponibilidade da paroxetina.
 - **potencial inibitório da CYP2D6 da paroxetina:** os fármacos metabolizados pela enzima 2D6 do citocromo P450, como antidepressivos tricíclicos (imipramina, desipramina, nortriptilina amitriptilina), neurolepticos fenotiazínicos (perfenazina, tioridazina, fenotiazina), risperidona, antiarrítmicos tipo Ic (propafenona e flecainida), metoprolol e quinidina, devem ser coadministrados com cautela com a paroxetina, que é substrato e inibidora dessa enzima.
 - **enzima CYP3A4:** não foi observada interação da paroxetina no metabolismo de fármacos que são substratos desta enzima.
 - **triptofano:** não é recomendada essa coadministração pelas possíveis reações adversas resultantes, como dor de cabeça, náusea e tontura, que também ocorrem com outros inibidores da recaptação de serotonina.
 - **varfarina:** pode resultar em alterações farmacocinéticas do anticoagulante.
 - **triptanos:** existem raros relatos de síndrome serotoninérgica quando do uso concomitante de um ISRS e um triptano. Se for clinicamente indicado o uso da paroxetina com um triptano, deve ser realizada observação cuidadosa do paciente, principalmente no início e durante o aumento das dosagens.
 - **cimetidina:** foi observado aumento da biodisponibilidade sistêmica da paroxetina em cerca de 50% quando dessa coadministração, por causa da inibição de muitas enzimas do sistema citocromo P450 (oxidativo) pela cimetidina. Dessa maneira, quando da coadministração desses fármacos, a dosagem da paroxetina deve ser ajustada após a dosagem inicial de 20 mg, de acordo com a resposta clínica. O efeito da paroxetina sobre a farmacocinética da cimetidina não foi avaliado.
 - **antidepressivos tricíclicos (ADTs):** esta coadministração deve ser feita com cautela, pois a paroxetina pode inibir o metabolismo dos ADTs, levando a um aumento plasmático.
 - **fármacos que interferem na hemostasia [anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS), varfarina]:** alguns estudos demonstraram associação entre uso de fármacos psicotrópicos e aumento do risco de ocorrência de sangramento gastrintestinal concomitante ao uso de AINE ou AAS.
 - **digoxina:** a farmacocinética do estado de equilíbrio da paroxetina não foi alterada quando da administração com digoxina. A ASC média da digoxina no estado de equilíbrio diminuiu 15% na presença da paroxetina. Como a experiência clínica é limitada, a administração concomitante de paroxetina e digoxina deve ser realizada com cautela.
 - **teofilina:** não foi relatado aumento da concentração de teofilina em pacientes em uso concomitante com paroxetina.
- Como essa associação não foi bem estudada, recomenda-se cautela na administração e monitoramento sérico dos níveis de teofilina.
- **álcool:** embora não tenha sido demonstrado que a paroxetina potencializa os efeitos do álcool sobre as habilidades motora e mental, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a ingestão de álcool durante a terapia com a paroxetina.

Essa versão não altera nenhuma anterior

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger umidade. Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Os comprimidos de Pondera® (cloridrato de paroxetina) 10 mg são revestidos oblongo amarelo ocre, com vinco em um dos lados e liso do outro, e os de Pondera® (cloridrato de paroxetina) 30 mg são revestidos oblongo azul claro, com vinco em um dos lados e liso do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado em dose única diária, pela manhã, com ou sem alimento. Deve ser deglutiido inteiro e sem mastigar.

A posologia deve ser avaliada e ajustada, se necessário, dentro de duas a três semanas do início do tratamento e, depois, conforme consideração clínica apropriada. Os pacientes devem ser tratados por um período suficiente que garanta a eliminação dos sintomas. Esse período é variável conforme o sintoma: para depressão, pode ser de vários meses, podendo ser mais longo para transtorno do pânico ou transtorno obsessivo-compulsivo. Como para qualquer outro medicamento psicoativo, a descontinuação não deve ser abrupta.

Depressão: a dosagem recomendada para adultos é de 20 mg/dia, podendo ser ajustada para 20-50 mg/dia de forma gradativa, com incrementos de 10 mg/dia até 50 mg/dia, conforme resposta e tolerância do paciente. Nos pacientes com insuficiência renal ou hepática, o tratamento deve ser iniciado com 10 mg e as dosagens restritas às concentrações mais baixas da faixa terapêutica.

Transtorno do pânico: a dosagem inicial recomendada é de 10 mg/dia, podendo ser aumentada, se necessário, com incrementos de 10 mg/dia em intervalos de uma semana até a dosagem máxima de 50 mg/dia. A dosagem usual média é de 40 mg/dia. É recomendada dosagem inicial baixa para minimizar a piora potencial da sintomatologia do pânico, que geralmente ocorre no início do tratamento.

Transtorno obsessivo-compulsivo: a dosagem inicial recomendada é de 20 mg/dia, podendo ser aumentada semanalmente, com incrementos de 10 mg/dia até 60 mg/dia. A dosagem usual é de 40 mg/dia.

Fobia social: a dosagem inicial recomendada é de 20 mg/dia, podendo ser aumentada até 50 mg/dia, com incrementos de 10 mg/dia em intervalos de pelo menos uma semana, conforme necessidade do paciente.

Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT): a dosagem inicial recomendada é de 20 mg/dia. Os pacientes que não responderem à dosagem de 20 mg poderão ser beneficiados pelo aumento de até o máximo de 50 mg/dia, por meio de incrementos de 10 mg/dia, conforme o necessário.

Interrupção: a interrupção abrupta do tratamento pode causar sintomas como pesadelos, tremor, insônia, desconforto gastrintestinal, vertigem, parestesia, ansiedade, agitação, náusea, sudorese e confusão. Recomenda-se redução gradual no término do tratamento.

Uso em idosos e insuficiência renal e hepática: o tratamento deve ser iniciado com dosagens diárias de 10 mg, preferivelmente pela manhã. Se necessário, a dosagem pode ser aumentada gradualmente até o máximo de 40 mg/dia.

Descontinuação do tratamento: para descontinuação do tratamento, deve ser feita a redução gradual da dose. Em estudos clínicos realizados, a dosagem da paroxetina foi reduzida em intervalos semanais de 10 mg/dia. Quando foi atingida a dosagem diária de 20 mg, os pacientes continuaram a receber essa dosagem por mais uma semana antes da interrupção. Na ocorrência de sintomas de intolerância durante a redução da dose ou após a interrupção do tratamento, a dosagem prescrita anteriormente deve ser retomada, e a redução da dosagem deve ser mais gradual.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 10\%$): disfunção sexual; edema periférico.

Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): diminuição do apetite; sonolência, insônia; vertigem; tremor; visão turva; bocejo; náuseas; constipação; diarreia; boca seca; sudorese; astenia.

Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): sangramento anormal (predominante pele e mucosas, equimose); confusão; distúrbios extrapiramidais (acatisias); taquicardia sinusal, aumento ou diminuição da pressão arterial

Essa versão não altera nenhuma anterior

(foi relatado geralmente em pacientes com hipertensão ou ansiedade preexistentes); “rash” cutâneo (exantema); retenção urinária. **Reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$):** hiponatremia (foi relatada predominantemente em idosos e, algumas vezes devido à SIADH); reações maníacas; convulsões; elevação das enzimas hepáticas; hiperprolactinemia, galactorreia.

Reação muito rara ($< 0,01\%$): trombocitopenia; reações alérgicas (urticária e angioedema); síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH); síndrome serotoninérgica (agitação, confusão, diaforese, alucinações, hiper-reflexia, mioclonia, taquicardia e tremores); glaucoma agudo; eventos hepáticos (hepatite, às vezes associada à icterícia e/ou falha hepática); reações de hipersensibilidade.

Assim como com muitos medicamentos psicoativos, a descontinuação da paroxetina (particularmente de forma abrupta) pode provocar sintomas como sonolência, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e sensação de choque elétrico), distúrbios do sono, agitação ou ansiedade, náusea e sudorese. Na maioria dos pacientes, esses eventos são de suaves a moderados e autolimitados. Nenhum grupo particular de pacientes demonstrou possuir um risco aumentado para esses sintomas; entretanto recomenda-se que, quando o tratamento com a paroxetina não for mais necessário, a descontinuação seja gradual por meio da redução da dosagem (**vide “Posologia e modo de usar”**).

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas típicos de superdosagem foram relacionados ao sistema gastrintestinal e sistema nervoso central: sonolência, náusea, tremor, vômito, midríase, febre, cefaleia, contrações musculares involuntárias, agitação, ansiedade e taquicardia, convulsões (incluindo epilepsia), disritmias ventriculares (incluindo “Torsades de Pointes”), hipertensão, reações agressivas, sincope, hipotensão, estupor, bradicardia, distonia, rabdomiólise, sintomas de disfunção hepática (incluindo insuficiência hepática, necrose hepática, icterícia, hepatite e esteatose hepática), síndrome serotoninérgica, reações maníacas, mioclonia, insuficiência renal aguda e retenção urinária. Casos de superdosagem nos quais os pacientes utilizaram até 2.000 mg de paroxetina isoladamente evoluíram sem sequelas sérias.

Ocasionalmente, foram relatados coma ou alterações no eletrocardiograma (ECG) e muito raramente um resultado fatal, geralmente quando a paroxetina foi administrada em associação com outros fármacos psicotrópicos, com ou sem álcool.

Tratamento: o tratamento deve consistir de medidas habituais de suporte. Devem ser empregadas medidas gerais de oxigenação e ventilação, monitoração dos sinais vitais e ritmo cardíaco. Não é recomendada a indução de emese. Pode ser empregada lavagem gástrica com sonda orogástrica de largo calibre com proteção apropriada das vias aéreas, se necessário, logo após a ingestão, ou em pacientes sintomáticos. Deve ser administrado carvão ativado para reduzir a absorção da paroxetina. Após o esvaziamento, administrar 20-30 g de carvão ativado a cada quatro a seis horas nas primeiras 24 horas após a ingestão. Devido ao largo volume de distribuição desse fármaco, a diurese forçada, diálise, hemoperfusão ou autotransfusão são pouco prováveis de serem benéficas.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Nº de lote e datas de fabricação e validade: vide cartucho.

M.S.: 1.0043.0637

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO EUROFARMA COM TEL 0800 704 3876.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 16/04/2013.

Essa versão não altera nenhuma anterior



Essa versão não altera nenhuma anterior