

SERTERO®
(cloridrato de paroxetina)

Actavis Farmacêutica Ltda.
Comprimidos revestidos
20 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SERTERO®

cloridrato de paroxetina



APRESENTAÇÕES

Embalagens com 20 ou 30 comprimidos revestidos de 20 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de paroxetina.....	22,22mg
(equivalente a 20 mg de paroxetina)	

Excipientes: estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, manitol, celulose microcristalina, eudragit E 100, opadry pink.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos

Depressão

Tratamento dos sintomas do transtorno depressivo de todos os tipos, inclusive depressão reativa e grave, e depressão acompanhada de ansiedade. Após uma resposta satisfatória inicial, a continuação da terapia com **SERTERO®** 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 de recidiva do transtorno de pânico com ou sem agorafobia.
- Tratamento de fobia social/transtorno de ansiedade social.
- Tratamento dos sintomas e prevenção de recidiva do transtorno de ansiedade generalizada.
- Tratamento do transtorno de estresse pós-traumático.

Crianças e adolescentes menores de 18 anos

Todas as indicações

SERTERO® não é indicado para crianças nem adolescentes menores de 18 anos (ver a seção 5. "Advertências e Precauções").

Estudos clínicos controlados feitos com crianças e adolescentes que apresentavam transtorno depressivo maior não evidenciaram eficácia e não embasam o uso de cloridrato de paroxetina no tratamento de depressão nessa população (ver a seção 5. "Advertências e Precauções").

A eficácia e a segurança do uso de cloridrato de paroxetina em crianças menores de 7 anos não foram estudadas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O risco relativo de recorrência de depressão maior em idosos tratados com psicoterapia mais placebo foi 140% mais elevado do que o risco existente entre os pacientes que receberam paroxetina após um período de dois anos de acompanhamento (Reynolds CF, 2006).

Nos pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (GAD), a paroxetina é eficaz mesmo no longo prazo, com 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 (Van Ameringen M, 2005; Ball SG, 2005; Ballenger JC, 2004).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A paroxetina é um potente ISRS, isto é, inibidor seletivo da 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 de pânico estejam relacionadas à inibição específica da recaptação de serotonina pelos neurônios cerebrais.

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

Os tratamentos prolongados com cloridrato de paroxetina evidenciam que sua ação antidepressiva se mantém por no mínimo um ano.

Em estudos clínicos controlados por placebo, a eficácia de cloridrato de paroxetina no tratamento do transtorno de pânico também se manteve por pelo menos um ano.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O estado de equilíbrio dos níveis sistêmicos é atingido no período de 7 a 14 dias após o início do tratamento e a farmacocinética parece não se alterar durante as terapias prolongadas.

A paroxetina é bem absorvida após administração oral e apresenta metabolismo de primeira passagem.

Metabolismo

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

Eliminação

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

SERTERO® é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente da fórmula.

SERTERO® não deve ser usado concomitantemente com Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO), inclusive a linezolid (antibiótico inibidor não seletivo reversível da MAO) e cloridrato de metiltionina (azul de metileno), nem no período de duas semanas após o término do tratamento com esses inibidores. Da mesma forma, não se recomenda iniciar terapia com os IMAO antes de duas semanas após o término do tratamento com **SERTERO®** (ver a seção 6. "Interações Medicamentosas").

SERTERO® não deve ser usado concomitantemente com a tioridazina, uma vez que, assim como outras drogas que inibem a enzima hepática 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6), a paroxetina pode elevar os níveis plasmáticos da tioridazina (ver a seção 6. "Interações Medicamentosas"). A administração isolada desse fármaco pode levar ao prolongamento do intervalo QTc, com associação de arritmia ventricular grave, como *torsades de pointes*, e morte súbita.

SERTERO® não deve ser usado concomitantemente com pimozida (ver a seção 6. "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 usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Crianças e adolescentes menores de 18 anos

O tratamento com antidepressivos associa-se ao aumento do risco de pensamento e/ou comportamento suicida em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos. Em estudos clínicos realizados com crianças e adolescentes que usavam cloridrato de paroxetina, observaram-se com mais frequência eventos adversos relacionados à possibilidade de suicídio (pensamentos ou tentativas suicidas) e à hostilidade (predominantemente agressão, comportamento opositor ou raiva) nos pacientes tratados com cloridrato de paroxetina do que naqueles que receberam placebo (ver a seção 9. "Reações Adversas"). 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.

Piora do quadro clínico e risco de suicídio entre adultos

Os adultos jovens, especialmente os que apresentam transtorno depressivo maior, podem correr mais risco de manifestar comportamento suicida durante o tratamento com **SERTERO®**. A análise de estudos clínicos controlados por placebo em pacientes adultos com transtornos psiquiátricos evidenciou maior frequência de comportamento suicida nos adultos jovens (prospectivamente definidos como de 18 a 24 anos de idade) tratados com paroxetina em comparação com placebo (17/776 [2,19%] versus 5/542 [0,92%]); entretanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa. No grupo de participantes mais velhos (de 25 a 64 anos e maiores de 65 anos), não se observou esse aumento. Entre os adultos com transtorno depressivo maior (de todas as idades), houve aumento significativo da frequência de comportamento suicida nos pacientes tratados com paroxetina em comparação com placebo (11/3.455 [0,32%] versus 1/1.978 [0,05%]; todos esses eventos se configuraram como tentativas de suicídio). Entretanto, a maior parte das tentativas (8 em 11) ocorreu entre adultos jovens de 18 a 30 anos que usavam paroxetina. Esses dados sobre transtorno depressivo maior sugerem que a frequência mais alta observada na população adulta jovem com transtornos psiquiátricos pode ser estendida além dos 24 anos de idade.

Os pacientes com depressão podem apresentar piora dos sintomas depressivos ou o surgimento de pensamento e/ou comportamento suicida tomando ou não medicação antidepressiva. O risco persiste até a ocorrência de remissão significativa. 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 **SERTERO®** é indicado podem estar associados ao aumento do risco de comportamento suicida, e essas condições também são comorbidades associadas ao transtorno depressivo maior. Ademais, pacientes com história de pensamento e/ou comportamento suicida, adultos jovens e que exibem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento possuem um risco mais elevado para pensamentos e tentativas de suicídio. Todos os pacientes devem ser monitorados quanto à piora do quadro clínico (inclusive desenvolvimento de novos sintomas) e risco de suicídio durante o tratamento, especialmente no início ou em qualquer momento em que haja alteração de dose (aumento ou redução).

Os pacientes (e os cuidadores) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora do quadro geral (inclusive desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de comportamentos ou ideação suicida, ou pensamentos de ferir a si mesmos e de procurar auxílio médico imediatamente caso isso aconteça. É importante reconhecer que o surgimento de sintomas como agitação, acatásia ou mania pode estar relacionado com a doença subjacente ou com o próprio medicamento (ver, nesta seção, os itens "Acatásia" e "Mania e Transtorno Bipolar" e a seção 9. "Reações Adversas").

Deve-se considerar a possibilidade de alterar o regime terapêutico, inclusive de descontinuar a medicação, no caso dos pacientes com histórico de piora clínica (inclusive desenvolvimento de novos sintomas) e/ou de surgimento de ideias ou comportamentos suicidas, especialmente se esses sintomas forem graves, de início abrupto ou se não faziam parte do quadro inicial.

Acatásia

Raramente o uso de **SERTERO®** ou de outro ISRS relaciona-se ao desenvolvimento de acatásia, caracterizada por sensação de inquietude, agitação psicomotora e incapacidade do paciente de permanecer na mesma posição e geralmente associada a uma sensação de 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 em associação ao tratamento com **SERTERO®**, particularmente quando administrado com outra droga serotoninérgica ou neuroléptica. Como essas síndromes podem resultar em risco potencial de morte, deve-se descontinuar o tratamento com **SERTERO®** se tais eventos ocorrerem (caracterizados por sintomas como hipertermia, rigidez, mioclônias, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, mudanças de estado mental, incluindo confusão, irritabilidade e agitação extrema progredindo para delírio e coma) e iniciar terapia sintomática de suporte. **SERTERO®** não deve ser usado em associação com precursores de serotonina (tais como L-triptofano e oxitriptano) devido ao risco de síndrome serotoninérgica (ver as seções 4. "Contraindicações" e 5. "Advertências e Precauções").

Mania e transtorno bipolar

Um episódio depressivo grave pode ser a manifestação inicial do transtorno bipolar. Acredita-se, de modo geral (hipótese não confirmada por ensaios clínicos), que tratar tal episódio apenas com antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio de mania misto nos pacientes sob risco de transtorno bipolar. Antes de iniciar o tratamento com antidepressivo, os pacientes devem ser adequadamente avaliados para que se determine o risco de transtorno bipolar. Essa avaliação deve abranger história psiquiátrica detalhada, inclusive história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. Deve-se notar que **SERTERO®** não foi aprovado para uso no tratamento de depressão no transtorno bipolar. Como todo antidepressivo, a paroxetina 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 cloridrato de paroxetina como um resultado da inibição irreversível da paroxetina ao CYP2D6 (ver seção 6. "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

Estudos epidemiológicos sobre risco de fratura após exposição a alguns antidepressivos, inclusive os ISRS, relatam associação com fraturas. O risco ocorre durante o tratamento e é maior nas fases iniciais. A possibilidade de fratura deve ser considerada no tratamento de doentes com **SERTERO®**.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

O tratamento com **SERTERO®** deve ser iniciado cautelosamente no mínimo duas semanas após o término do tratamento com inibidores da MAO, aumentando-se gradativamente a dosagem de **SERTERO®** até alcançar resposta adequada (ver as seções 4. Contraindicações e 6. Interações Medicamentosas).

Insuficiência renal/hepática

Deve-se ter cautela ao administrar este medicamento a pacientes com insuficiência renal grave ou insuficiência hepática (ver a seção 8. "Posologia e Modo de Usar").

Epilepsia

Da mesma forma que outros antidepressivos, **SERTERO®** deve ser usado com cuidado nos pacientes com epilepsia.

Convulsões

Em geral, a incidência de convulsões é menor que 0,1% entre os pacientes tratados com cloridrato de paroxetina. Deve-se descontinuar o medicamento quando o paciente apresentar convulsão.

Glaucoma

Assim como ocorre com outros ISRS, **SERTERO®** pode causar midriase e deve ser usado com cautela nos pacientes com glaucoma de ângulo agudo.

Eletroconvulsoterapia (ECT)

Há pouca experiência clínica com a administração concomitante de cloridrato de paroxetina em pacientes sob ECT. Entretanto, existem raros relatos de prolongamento de convulsões induzidas pelo ECT e/ou convulsões secundárias em pacientes tratados com ISRS.

Hiponatremia

Houve relatos raros, predominantemente em idosos. A hiponatremia geralmente se reverte com a descontinuação da paroxetina.

Hemorragia

Há relatos de sangramento na pele e nas membranas mucosas (inclusive sangramento gastrintestinal e ginecológico) após tratamento com cloridrato de paroxetina. Deve-se, portanto, usar o medicamento com cautela em pacientes predispostos a condições hemorrágicas ou sob tratamento concomitante com drogas que aumentam o risco de sangramento (ver a seção 9. "Reações Adversas").

Problemas cardíacos

Devem-se manter as precauções usuais no tratamento de pacientes com doenças cardíacas.

Sintomas observados com a descontinuação de cloridrato de paroxetina em adultos

Em estudos clínicos conduzidos com adultos, observaram-se eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento em 30% dos pacientes que receberam cloridrato de paroxetina 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.

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 **SERTERO®** gradualmente, por várias semanas ou meses, até a descontinuação total do tratamento, de acordo com as necessidades do paciente (ver, na seção 8. "Posologia e Modo de Usar", o item "Descontinuação de **SERTERO®**").

Sintomas observados com a descontinuação de cloridrato de paroxetina 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 cloridrato de paroxetina em comparação a 24% dos tratados com placebo. Houve relatos de eventos causados pela descontinuação de cloridrato de paroxetina 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 a seção 9. "Reações Adversas").

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

A experiência clínica demonstra que a terapia com cloridrato de paroxetina não está associada à deterioração da função cognitiva nem da função psicomotora. Contudo, como é o caso de todas as drogas psicoativas, os pacientes devem ser advertidos sobre a capacidade de dirigir veículos motorizados ou de operar máquinas.

Apesar de **SERTERO®** não aumentar as deficiências mentais e habilidades motoras causadas por álcool, o uso concomitante de **SERTERO®** com 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 cloridrato de paroxetina) podem afetar a qualidade do esperma. Este efeito parece ser reversível após a descontinuação do tratamento. Alterações na qualidade do esperma podem afetar a fertilidade em alguns homens.

Gravidez e Lactação

Estudos com animais não demonstraram efeitos teratogênicos nem embriotóxicos seletivos.

Estudos epidemiológicos recentes conduzidos entre mulheres grávidas expostas a antidepressivos durante o primeiro trimestre de gestação mostraram aumento do risco de malformações congênitas, particularmente cardiovasculares (como defeitos do septo atrial e ventricular), associadas ao uso da paroxetina. Os dados sugerem que o risco do feto apresentar defeito cardiovascular após exposição materna à paroxetina é de aproximadamente 1/50 em comparação com a taxa esperada de incidência desses efeitos na população geral, que é de aproximadamente 1/100. O médico precisa avaliar alternativas possíveis de tratamento para mulheres grávidas ou que planejam engravidar e somente prescrever SERTERO® quando os benefícios potenciais justificarem os riscos (no caso da opção pela descontinuação do tratamento, o médico deve observar a seção 8. "Posologia e Modo de Usar" – item "Descontinuação de SERTERO®"; e a seção 5. "Advertências e Precauções" – item "Sintomas Observados com a Descontinuação de cloridrato de paroxetina em Adultos").

Houve relatos de nascimento prematuro em casos de mulheres grávidas expostas à paroxetina ou a outros ISRS, entretanto não se estabeleceu nenhuma relação causal.

Deve-se monitorar o recém-nascido caso a mãe tenha dado continuidade ao tratamento com SERTERO® nos estágios finais da gravidez, uma vez que houve relatos de complicações em neonatos expostos à paroxetina ou a outros ISRS após o terceiro trimestre de gravidez. Entretanto, não foi possível estabelecer uma relação causal com a terapia. Os achados clínicos relatados incluem: desconforto respiratório, cianose, apneia, convulsões, instabilidade térmica, dificuldade de amamentar, vômito, hipoglicemia, hipertonia, hipotonía, hiper-reflexia, tremor, nervosismo, irritabilidade, letargia, choro constante e sonolência. Em alguns casos, os sintomas foram descritos como síndrome de abstinência neonatal. A maior parte das complicações ocorreu imediatamente ou pouco após o nascimento (menos de 24 horas).

Estudos epidemiológicos mostraram que o uso de ISRS (inclusive da paroxetina) na gravidez, particularmente na gravidez avançada, associou-se ao aumento do risco de hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos. O aumento de risco entre crianças nascidas de mulheres que usaram ISRS nos estágios mais avançados de gestação revelou-se de quatro a cinco vezes maior que o observado na população geral (taxa de 1 a 2 em cada grupo de 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 efeitos da droga nessas crianças. Contudo, SERTERO® não deve ser usado durante a amamentação, a menos que os benefícios esperados para a mãe justifiquem os riscos potenciais para a criança.

Toxicidade, carcinogenicidade e genotoxicidade

Estudos toxicológicos foram conduzidos em macacos rhesus e ratos albinos; em ambos, a via metabólica é semelhante à que foi descrita em humanos. Como esperado, com as aminas lipofílicas, incluindo antidepressivos tricíclicos, foi detectado fosfolipidose em ratos. A fosfolipidose não foi observada em estudos de duração de até um ano em primatas, com doses que foram seis vezes maiores do que o intervalo de doses clínicas aconselhável.

Em estudos de dois anos conduzidos em camundongos e ratos, a paroxetina não apresentou efeito carcinogênico.

Não foi observada genotoxicidade em uma série de ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas serotoninérgicas: assim como ocorre com outros ISRS, a coadministração de drogas serotoninérgicas pode levar ao aumento dos efeitos associados à 5-HT, ou síndrome serotoninérgica (ver a seção 5. "Advertências e Precauções"). Deve-se ter cuidado e efetuar monitoramento clínico minucioso ao combinar SERTERO® com drogas serotoninérgicas (inclusive L-triptofano, triptano, tramadol, ISRS, lítio, fentanil e preparações à base de erva-de-são-jôão, ou *Hypericum perforatum*).

O uso concomitante de SERTERO® e inibidores da MAO (incluindo linezolid, um antibiótico que é um inibidor reversível não seletivo da MAO) e cloreto de metiltionina (azul de metileno) é contraindicado (ver seção 4. "Contraindicações").

Pimozida: em estudo de dose única e baixa da pimozida (2 mg), em coadministração com a paroxetina, foi demonstrado aumento nos níveis de pimozida. Isso se explica pelas conhecidas propriedades da paroxetina de inibir a CYP2D6. Devido à estreita janela terapêutica da pimozida e à sua conhecida capacidade de prolongar o intervalo QT, seu uso concomitante com SERTERO® é contraindicado (ver a seção 4. "Contraindicações").

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

Quando o SERTERO® é coadministrado com um inibidor conhecido da enzima metabolizadora, deve-se cogitar o uso das doses mais baixas da faixa terapêutica. Não se deve considerar necessário nenhum ajuste da dose inicial quando a droga coadministrada for um indutor conhecido (como carbamazepina, rifampicina, fenobarbital e fenitoína). Qualquer ajuste de dose subsequente deve ser determinado pelos efeitos clínicos (tolerabilidade e eficácia).

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

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

Anticonvulsivantes: a administração concomitante de drogas como carbamazepina, fenitoína e valproato de sódio não parece interferir 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 suxametônio.

Potencial inibitório da paroxetina sobre a CYP2D6: assim como os demais antidepressivos, inclusive outros ISRS, a paroxetina inibe a CYP2D6, enzima hepática do citocromo P450. Essa inibição pode conduzir ao aumento da concentração plasmática de drogas coadministradas metabolizadas pela CYP2D6. Isso abrange certos antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina, nortriptilina, imipramina e desipramina), neurolepticos fenotiazínicos (como perfenazina e tioridazina [ver a seção 4. "Contraindicações"]), risperidona, atomoxetina, certos antiarritmicos do tipo 1c (como 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* sobre coadministração, no estado de equilíbrio, de paroxetina e terfenadina, um substrato da enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4), revelou que a paroxetina não afetou a farmacocinética da terfenadina. Um estudo similar sobre interação *in vivo* revelou que a paroxetina não afetou a farmacocinética do alprazolam e vice-versa. A administração concomitante de paroxetina com terfenadina, alprazolam ou outras drogas que sejam substratos da CYP3A4 não devem ser consideradas perigosas.

Estudos clínicos demonstraram que a absorção e a farmacocinética da paroxetina não são afetadas ou são marginalmente afetadas (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 recomendável).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade. O produto tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

Aspecto físico/características organolépticas

Comprimido rosa, revestido, oval, biconvexo, com a inscrição "PX/20" em uma das faces e a logomarca da empresa na face oposta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Recomenda-se que **SERTERO®** seja administrado em dose única diária, pela manhã, com a alimentação. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e, de preferência, com um copo de água.

Posologia

Adultos

Segundo se recomenda no caso de todas as drogas antidepressivas, a posologia deve ser avaliada e ajustada, se necessário, duas ou três semanas após o início do tratamento, reajustando-se, a partir de então, conforme for clinicamente apropriado.

Os pacientes devem ser tratados por período suficiente para garantir a resolução dos sintomas. Esse período pode ser de vários meses para o tratamento da depressão ou mais longo para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo ou do transtorno de pânico.

Assim como ocorre com muitos fármacos psicoativos, deve-se evitar a descontinuação abrupta de **SERTERO®** (ver a seção 9. "Reações Adversas").

Depressão

A dose recomendada é de 20 mg ao dia. Para alguns pacientes, pode ser necessário aumentar a dosagem. Isso deve ser feito gradativamente, com acréscimos de 10 mg até atingir 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, aumentando-se semanalmente a dose com acréscimos de 10 mg. Alguns pacientes se beneficiam do aumento da dosagem até o máximo de 60 mg/dia.

Transtorno de pânico

A dose recomendada é de 40 mg ao dia. O tratamento deve ser iniciado com 10 mg ao dia, aumentando-se semanalmente a dose, com acréscimos de 10 mg, de acordo com a resposta dos pacientes. Alguns se beneficiam do aumento da dosagem até o máximo de 50 mg/dia.

Recomenda-se uma dose inicial baixa pois, conforme é geralmente reconhecido, existe um potencial de piora da sintomatologia do pânico no início do tratamento.

Fobia social/transtorno de ansiedade social

A dose recomendada é de 20 mg ao dia. Os pacientes que não responderem a essa posologia podem beneficiar-se de aumentos de 10 mg, conforme necessário, até o máximo de 50 mg/dia. As alterações de dosagem devem ocorrer em intervalos de pelo menos uma semana, de acordo com sua resposta.

Transtorno de ansiedade generalizada

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

Transtorno de estresse pós-traumático

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

Descontinuação de SERTERO®

Assim como ocorre com outros medicamentos psicoativos, deve-se evitar a descontinuação abrupta de cloridrato de paroxetina (ver as seções 9. Reações Adversas e 5. Advertências e Precauções). O regime de diminuição de dose, usado em estudos clínicos recentes, envolve redução na dose diária de 10 mg em intervalos semanais.

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

Populações especiais

Pacientes idosos

Entre os pacientes idosos, ocorre aumento das concentrações plasmáticas da paroxetina, mas a faixa de concentrações se sobrepõe àquela observada em indivíduos mais jovens.

Deve-se iniciar com a posologia recomendada para início do tratamento em adultos, que pode ser aumentada semanalmente com acréscimos de 10 mg/dia, até o máximo de 40 mg/dia, de acordo com a resposta do paciente.

Crianças e adolescentes menores de 18 anos

O uso de SERTERO® não é indicado para crianças e adolescentes menores de 18 anos (ver as seções 1. "Indicações" e 5. "Advertências e Precauções").

Insuficiência renal/hepática

Ocorre aumento das concentrações plasmáticas da paroxetina entre os pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min) ou insuficiência hepática. A dose recomendada é de 20 mg/dia. Os aumentos de posologia devem restringir-se à menor dose eficaz.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Algumas das reações adversas listadas abaixo podem diminuir de intensidade e frequência com a continuação do tratamento e geralmente não levam à sua suspensão. As reações adversas estão listadas abaixo e classificadas por frequência, definidas como muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$), incluindo-se os casos isolados. As frequências das reações adversas comuns e incomuns foram geralmente determinadas com base em dados de segurança agrupados, obtidos de estudos clínicos com população superior a 8.000 pacientes tratados com paroxetina e avaliados como de incidência maior que no grupo 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)

- náusea;
- disfunção sexual.

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- astenia, ganho de peso corporal;
- sudorese;
- constipação, diarreia, vômitos, boca seca;
- bocejos;
- visão turva;
- vertigem, tremor e dor de cabeça;
- sonolência, insônia, agitação, sonhos anormais (inclusive pesadelos);
- aumento dos níveis de colesterol, diminuição do apetite.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- retenção urinária, incontinência urinária;
- *rash* cutâneo (exantema);
- midriase (ver a seção 5. "Advertências e Precauções");
- hipotensão postural;
- taquicardia sinusal;
- distúrbios extrapiramidais (houve relatos de distúrbios extrapiramidais, inclusive de distonia orofacial, ocorridos em pacientes com transtornos de movimento subjacentes ou que faziam uso de medicação neuroléptica);
- confusão, alucinações;
- sangramento anormal, predominantemente da pele e das membranas mucosas (sobretudo equimose).

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)

- hiperprolactinemia/galactorreia, distúrbios menstruais (incluindo menorrhagia, metrorragia e amenorreia);
- elevação das enzimas hepáticas (houve relatos de aumento das enzimas hepáticas e, muito raramente, também de eventos hepáticos pós-commercialização, 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);
- convulsões, acatisia, Síndrome das Pernas Inquietas (SPI);
- hiponatremia (houve relatos de hiponatremia predominantemente em pacientes idosos e, algumas vezes, devido à síndrome de secreção inapropriada do Hormônio Antidiurético, ou ADH);
- manifestações maníacas (tais sintomas também podem ser decorrentes de doença subjacente).

Reações muito raras (<1/10.000)

- trombocitopenia;
- manifestações alérgicas graves (inclusive reações anafiláticas e angioedema);
- síndrome de secreção inapropriada do Hormônio Antidiurético (ADH);
- síndrome serotonérígica (os sintomas incluem agitação, confusão, diaforese, alucinações, hiper-reflexia, mioclonia, taquicardia e tremores);
- glaucoma agudo;
- sangramento gastrintestinal;
- eventos hepáticos (como hepatite, às vezes associada à icterícia, ou insuficiência hepática; houve relatos de elevação das enzimas hepáticas e também, muito raramente, de eventos hepáticos pós-commercialização, 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);
- edema periférico;
- reações cutâneas graves (incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), urticária e reações de fotossensibilidade.

Sintomas observados na descontinuação do tratamento com paroxetina

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- vertigem;
- distúrbios sensoriais;

- distúrbios do sono;
- ansiedade;
- dor de cabeça.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- agitação;
- náusea;
- tremor;
- confusão;
- sudorese;
- diarreia.

Assim como ocorre com muitos medicamentos psicoativos, a descontinuação de **SERTERO®** (particularmente de forma abrupta) pode causar sintomas como vertigem, distúrbios sensoriais (inclusive parestesia, sensação de choque elétrico e zumbido), distúrbios do sono (inclusive sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náusea, dor de cabeça, tremor, confusão, diarreia e sudorese. Na maioria dos pacientes, esses eventos variam de leves a moderados e são autolimitados. Nenhum grupo particular de pacientes apresentou um risco aumentado para esses sintomas; entretanto, recomenda-se que, quando o tratamento com **SERTERO®** não for mais necessário, a descontinuação seja gradual, com redução da dose (ver as seções 8. Posologia e Modo de Usar e 5. Advertências e Precauções).

Reações adversas observadas em estudos clínicos pediátricos

Nesses estudos, houve relatos dos seguintes eventos adversos ocorridos entre pelo menos 2% dos pacientes, com incidência no mínimo duas vezes maior do que a observada no grupo de placebo: labilidade emocional (inclusive autoagressão, pensamento e/ou comportamento suicida, choro e flutuações de humor), hostilidade, diminuição do apetite, tremor, sudorese, hipercinesia e agitação. Sintomas como pensamento e/ou comportamento suicida foram observados principalmente em estudos clínicos que envolveram adolescentes com transtorno depressivo maior. Observou-se hostilidade particularmente em crianças com transtorno obsessivo-compulsivo e, em especial, em crianças menores de 12 anos de idade.

Em estudos que utilizaram esquema de titulação de dose (redução da posologia de 10 mg/dia em intervalos semanais até a dose de 10 mg/dia por uma semana), os sintomas reportados durante a fase de titulação ou com a descontinuação de cloridrato de paroxetina entre pelo menos 2% dos pacientes ocorridos no mínimo duas vezes mais que no grupo de placebo foram: labilidade emocional, nervosismo, vertigem, náuseas e dores abdominais (ver a seção 5. “Advertências e Precauções”).

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

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais

Uma ampla margem de segurança fica evidente tomando-se como base os dados disponíveis. Houve relatos de casos de superdosagem em pacientes que tomaram até 2.000 mg de paroxetina isoladamente ou em combinação com outras drogas, inclusive álcool. As experiências de superdosagem de cloridrato de paroxetina demonstraram, além dos eventos observados na seção 9. “Reações Adversas”, os seguintes sintomas: febre, alterações da pressão arterial, contrações musculares involuntárias, ansiedade e taquicardia.

Houve relatos ocasionais de coma ou alterações do ECG, muito raramente com evolução fatal, em especial quando cloridrato de paroxetina foi administrado em associação com outras drogas psicotrópicas, com ou sem álcool.

Tratamento

Não se conhece nenhum 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. O cuidado com o paciente deve estar de acordo com a indicação clínica ou conforme recomendações dos centros nacionais de intoxicação (se disponíveis).

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

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS. nº 1.0492.0182

Farm. Resp.: Luis Carlos de Oliveira - CRF-RJ nº 7796

Actavis Farmacêutica Ltda.

Rua Barão de Petrópolis, 311 - Rio de Janeiro - RJ
CEP 20.251-061 - CNPJ 33.150.764/0001-12

Ou

Fabricado por:

Cobalt Pharmaceuticals Inc.

6500 Kitimat Road, Mississauga, ON L5N 2B8
Canadá.

Ou

Fabricado por:

Patheon Pharmaceuticals Inc.

2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237-1625
Estados Unidos da América.

Importado e embalado por:

Actavis Farmacêutica Ltda.

Rua Barão de Petrópolis, 311 - Rio de Janeiro - RJ
CEP 20.251-061 - CNPJ 33.150.764/0001-12

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



RECICLÁVEL

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 23/06/2014.

BRASIL – CI: 03.10xxx
PATHEON – CI: 03.10xxx

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/11/2014	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2013	30/10/2013	0917888/13-1	Inclusão de local de fabricação do medicamento com prazo de análise	03/02/2014	<u>Versão Paciente e Profissional</u> <u>Site aprovado Actavis Farmacêutica Ltda.:</u> Correção dos dizeres Legais para o site fabricante Actavis Farmacêutica Ltda.	VP e VPS	Embalagens com 20 ou 30 comprimidos revestidos de 20 mg
12/09/2014	0758965/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2013	N/A	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2013	N/A	Adequação a bula do medicamento referência nacional Aropax: <u>Versão Paciente:</u> 8. Quais os males que este medicamento pode este me causar? <u>Versão Profissional de Saúde:</u> 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP e VPS	Embalagens com 20 ou 30 comprimidos revestidos de 20 mg
22/04/2014	0300800/14-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2013	22/04/2014	0300800/14-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2013	22/04/2014	Adequação a bula do medicamento referência nacional Aropax: <u>Versão Paciente</u> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? E 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? <u>Versão Profissional</u> 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 8.	VP e VPS	Embalagens com 20 ou 30 comprimidos revestidos de 20 mg

							POSOLOGIA E MODO DE USAR, e 10. SUPERDOSE.		
23/12/2013	1075753/13-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2013	21/05/2013	0401720/13-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de Industria do produto - Razão social	09/09/2013	Dizeres legais – Alteração da logo e da razão social de “Arrow Farmacêutica Ltda” para “Actavis Farmacêutica Ltda”. Adequação a bula do medicamento referência nacional Aropax: <u>Versão Paciente</u> ITEM 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <u>Versão Profissional</u> ITENS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES E 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	Embalagens com 20 ou 30 comprimidos revestidos de 20 mg
			24/05/2013	0414454/13-6	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AE) de Ind do produto sujeito controle especial- Razão social	16/09/2013			
10/07/2013	0557452/13-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2013	NA	NA	NA	NA	Adequação a bula do medicamento referência nacional Aropax Versão Inicial	VP e VPS	Embalagens com 20 ou 30 comprimidos revestidos de 20 mg