

Libbs

Cebrilin®

Libbs Farmacêutica Ltda.
Comprimidos revestidos
20 mg

CEBRILIN®
cloridrato de paroxetina**APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido contendo 20 mg de cloridrato de paroxetina. Embalagens com 10 ou 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 22,76 mg de cloridrato de paroxetina (equivalente a 20 mg de paroxetina base):

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Depressão - Adultos**

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 Cebrilin® é eficaz na prevenção de recidiva da depressão.

Transtornos de ansiedade - Adultos

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

Todas as indicações - Crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade: a paroxetina não é indicada para crianças nem adolescentes menores de 18 anos de idade (ver item “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 da paroxetina no tratamento de depressão nessa população (ver item “5. Advertências e Precauções”). A eficácia e a segurança do uso da 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 eficácia no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno do 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 a paroxetina evidenciam que a ação antidepressiva se mantém por no mínimo um ano. Em estudos clínicos controlados por placebo, a eficácia de paroxetina no tratamento do transtorno do pânico também se manteve por pelo menos um ano.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção: O estado de equilíbrio dos níveis sistêmicos é atingido no período de 7-14 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 paroxetina.

Eliminação: a meia-vida de eliminação, embora variável, é geralmente de cerca de um dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cebrilin® é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula.

Cebrilin® não deve ser usado concomitantemente com inibidores da monoaminoxidase (IMAO), inclusive a linezolid (antibiótico inibidor não seletivo reversível da MAO) e o 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 Cebrilin® (ver item “6. Interações Medicamentosas”).

Cebrilin® não deve ser usado concomitantemente com a tioridazina, uma vez que, assim como outros fármacos que inibem a enzima hepática 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6), a paroxetina pode elevar os níveis plasmáticos da tioridazina (ver item “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.

Cebrilin® não deve ser usado concomitantemente com pimozida (ver item “6. Interações Medicamentosas”).

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

Categoria D de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Crianças e adolescentes menores de 18 anos: o tratamento com antidepressivos foi associado 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 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 paroxetina, em comparação aos que receberam placebo (ver item “9. Reações Adversas”). Existem poucos dados sobre segurança em longo prazo do uso do medicamento em crianças e adolescentes relacionados ao crescimento, maturidade e ao 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 desenvolver risco maior de manifestar comportamento suicida durante o tratamento com a paroxetina. 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 ao 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 foi observado 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 ao 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 Cebrilin® é indicado podem estar associados ao aumento do risco de comportamento suicida, e essas condições também são comorbidades associadas ao transtorno depressivo maior. 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 suicidas, ou pensamentos de ferir a si mesmos; e a 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 itens “5. Advertências e Precauções - Acatásia e Mania e Transtorno Bipolar” e “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 paroxetina 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 neuroleptica maligna: em raros casos, o desenvolvimento de eventos relacionados à síndrome serotoninérgica ou à síndrome neuroleptica maligna pode ocorrer em associação ao tratamento com paroxetina, particularmente quando administrado com outro fármaco serotoninérgica ou neuroleptica. Como essas síndromes podem resultar em risco potencial de morte, deve-se descontinuar o tratamento com Cebrilin® se tais eventos ocorrerem (caracterizados por sintomas como hipertermia, rigidez, mioclonias, 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. A paroxetina não deve ser associada aos precursores de serotonina (como L-triptofano e oxitriptano) devido ao risco de síndrome serotoninérgica (ver itens “4. Contraindicações” e “5. Advertências e Precauções”).

Mania e transtorno bipolar: um episódio depressivo grave pode ser a manifestação inicial do 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 antidepressivo, os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados quanto ao risco de transtorno bipolar, por meio de histórico psiquiátrico detalhado, histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. A paroxetina não foi aprovada 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 paroxetina como um resultado da inibição irreversível da paroxetina ao CYP2D6 (ver item “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 a paroxetina.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO): o tratamento com paroxetina deve ser iniciado cautelosamente no mínimo duas semanas após o término do tratamento com inibidores da MAO, aumentando-se gradativamente a dosagem de Cebrilin® até alcançar resposta adequada (ver itens “4. Contraindicações” e “6. Interações Medicamentosas”).

Insuficiência renal/hepática: deve-se ter cautela ao administrar este medicamento a pacientes com insuficiência renal ou hepática (ver item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Epilepsia: da mesma forma que outros antidepressivos, Cebrilin® 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 paroxetina. Deve-se descontinuar o medicamento quando o paciente apresentar convulsão.

Glaucoma: assim como ocorre com outros ISRS, a paroxetina 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 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 paroxetina. Deve-se, portanto, usar o medicamento com cautela em pacientes predispostos a condições hemorrágicas ou sob tratamento concomitante com fármacos que aumentam o risco de sangramento (ver item “9. Reações Adversas”).

Problemas cardíacos: devem-se manter as precauções usuais no tratamento de pacientes com doenças cardíacas.

Sintomas observados com a descontinuação de Cebrilin® em adultos: em estudos clínicos realizados com adultos, foram observados eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento em 30% dos pacientes que receberam 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 Cebrilin® gradualmente, por várias semanas ou meses, até a descontinuação total do tratamento, de acordo com as necessidades do paciente (ver item “8. Posologia e Modo de Usar - Descontinuação do tratamento”).

Sintomas observados com a descontinuação de Cebrilin® 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 paroxetina em comparação a 24% dos tratados com placebo. Houve relatos de eventos causados pela descontinuação 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 item “9. Reações Adversas”).

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas: a experiência clínica demonstra que a terapia com paroxetina não está associada à deterioração da função cognitiva nem da função psicomotora. Contudo, como é o caso de todos os fármacos psicoativos, os pacientes devem ser advertidos sobre a capacidade de dirigir veículos motorizados ou de operar máquinas.

Apesar da paroxetina não aumentar as deficiências mentais e habilidades motoras causadas por álcool, o uso concomitante de Cebrilin® 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 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 Cebrilin® quando os benefícios potenciais justificarem os riscos. No caso da opção pela descontinuação do tratamento, o médico deve observar os itens “8. Posologia e Modo de Usar - Descontinuação do tratamento” e “5. Advertências e Precauções - Sintomas Observados com a Descontinuação do tratamento 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 paroxetina nos estágios finais da gravidez, uma vez que houve relatos de complicações em neonatos expostos à paroxetina ou aos 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 maiores 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 do fármaco nessas crianças. Contudo, Cebrilin® 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 maior 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 utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- fármacos serotoninérgicos: assim como ocorre com outros ISRS, a coadministração com fármacos serotoninérgicos pode levar ao aumento dos efeitos associados à 5-HT, ou síndrome serotoninérgica (ver item “5. Advertências e Precauções”). Deve-se ter cuidado e efetuar monitoramento clínico minucioso ao combinar paroxetina com fármacos serotoninérgicos (inclusive L-triptofano, triptano, tramadol, ISRS, lítio, fentanil e preparações à base de erva-de-são-joão, ou *Hypericum perforatum*).

O uso concomitante de paroxetina com inibidores da MAO [incluindo linezolid, um antibiótico que é um inibidor reversível não seletivo da MAO e cloreto de metiltionina (azul de metileno)] são contraindicados (ver item “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 a sua conhecida capacidade de prolongar o intervalo QT, seu uso concomitante com paroxetina é contraindicado (ver item “4. Contraindicações”).

- enzimas metabolizadoras de fármacos: o metabolismo e a farmacocinética da paroxetina podem ser afetados pela indução ou inibição de enzimas metabolizadoras de fármaco.

Quando paroxetina é coadministrada 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 - o fármaco coadministrado for um induzidor 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 com 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, devendo sua dosagem ser reduzida na ocorrência de efeitos anticolinérgicos.

- anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína e valproato de sódio): a administração concomitante não mostrou afetar o 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 fármacos coadministrados metabolizados

pela CYP2D6. Isso abrange certos antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina, nortriptilina, imipramina e desipramina), neurolépticos fenotiazínicos [como perfenazina e tioridazina (ver item "4. Contraindicações")], risperidona, atomoxetina, certos antiarrítmicos do tipo 1c (como propafenona e flecainida), e metoprolol. O 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 item "5. 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 outros fármacos 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

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

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 Cebrilin® são brancos, oblongos, sulcados, biconvexos e revestidos.

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 Cebrilin® 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 para adultos: segundo se recomenda no caso de todos os fármacos antidepressivos, 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 do pânico. Assim como ocorre com muitos fármacos psicoativos, deve-se evitar a descontinuação abrupta de paroxetina (ver item "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 do 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 do tratamento: assim como ocorre com outros medicamentos psicoativos, deve-se evitar a descontinuação abrupta de paroxetina (ver itens "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 Cebrilin® não é indicado para crianças e adolescentes menores de 18 anos (ver itens "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 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 a sua suspensão. As reações adversas estão listadas abaixo e classificadas por frequência, definidas como muito comuns (> 10%), comuns (> 1% e < 10%), incomuns (> 0,1% e < 1%), raras (> 0,01% e < 0,1%) e muito raras (< 0,01%), 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.

Reação muito comum (> 10%): náusea; disfunção sexual.

Reação comum (> 1% e < 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.

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): retenção urinária, incontinência urinária; rash cutâneo (exantema); midríase (ver item "5. Advertências e Precauções"); hipotensão postural; taquicardia sinusial; 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).

Reação rara (> 0,01% e < 0,1%): hiperprolactinemia/galactorreia; distúrbios menstruais (incluindo menorragia, 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).

Reação muito rara (< 0,01%): trombocitopenia; manifestações alérgicas graves (inclusive reações anafiláticas e angioedema); síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ADH); síndrome serotoninérgica (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:

Reação comum (> 1% e < 10%): vertigem; distúrbios sensoriais; distúrbios do sono; ansiedade; dor de cabeça.

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): agitação; náusea; tremor; confusão; sudorese; diarreia.

Assim como ocorre com muitos medicamentos psicoativos, a descontinuação de Cebrilin® (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 paroxetina não for mais necessário, a descontinuação seja gradual, com redução da dose (ver itens “8. Posologia e Modo de Usar” e “5. Advertências”).

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 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 item “5. Advertências e Precauções”).

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

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 outros fármacos, inclusive álcool. As experiências de superdosagem de paroxetina demonstraram, além dos eventos observados no item “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 paroxetina foi administrado em associação com outros fármacos psicotrópicos, 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.

MS nº: 1.0033.0090

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.



0800-0135044
libbs@libbs.com.br

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	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/09/2014		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode causar? 9. Reações Adversas Dizeres legais	VP/VPS	20 mg comprimido revestido
18/03/2014	0195060146	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2013	0793202132	SIMILAR - Alteração de excipiente	21/10/2013	Alteração pós-registro 3. Características farmacológicas 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? 10. Superdose	VP/VPS	20 mg comprimido revestido

19/12/2013	1068769136	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2013	0793202132	SIMILAR - Alteração de excipiente	21/10/2013	Alteração pós-registro 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações adversas	VP/VPS	20 mg comprimido revestido
11/07/2013	0559943131	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

Cebrilin

Libbs Farmacêutica Ltda.
Comprimidos revestidos
10 mg e 30 mg

CEBRILIN®

cloridrato de paroxetina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 10 mg de paroxetina base. Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

Comprimidos revestidos com 30 mg de paroxetina base. Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 11,38 mg de cloridrato de paroxetina (equivalente a 10 mg de paroxetina base).

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, óxido férrico marrom, óxido férrico amarelo, polissorbato 80, ácido poli2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilato, macrogol, talco e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido contém 34,14 mg de cloridrato de paroxetina (equivalente a 30 mg de paroxetina base).

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, corante laca azul brilhante, hipromelose e macrogol.

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 multicênicos 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/d, 40 mg/d ou 60 mg/d. Os pacientes que receberam dosagens de 40 mg/d ou 60 mg/d apresentaram redução de seis a sete pontos nos escores da YBOCS após o tratamento; enquanto os pacientes que receberam 20 mg/d 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/d a 60 mg/d) comparada com a clomipramina (de 25 mg/d a 250 mg/d). 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 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 multicênicos 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/d, 20 mg/d ou 40 mg/d 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/d a 60 mg/d) 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/d, 20 mg/d ou 40 mg/d) 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/d a 50 mg/d), 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/d a 50 mg/d) 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/d a 50 mg/d) 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, princípio ativo de Cebrilin® é um fármaco da classe dos psicotrópicos, cujo sal cloridratado do componente fenilpiperidina é quimicamente identificado como cloridrato de (-)-trans-4R-(4'-fluorofenil)-3-sigma-[(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 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 abaixo daquelas requeridas para inibir a recaptação da 5-HT. As propriedades de ativação não são de natureza anfetamínica. Estudos em animais indicaram que a paroxetina é bem tolerada pelo sistema cardiovascular. 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 Cebrilin® (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 “Torsade de pointes” e morte súbita. Esse feito 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 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, mioclonus, 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 midríase, 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 ISRRs.

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, Cebrilin® 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.

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, hipotonia, 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.

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显著mente 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 com a hemostase [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 AUC 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e 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 Cebrilin® 10 mg são amarelos, oblongos, sulcados, biconvexos e revestidos e os de Cebrilin® 30 mg são azuis, oblongos, sulcados, biconvexos e revestidos.

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/d, podendo ser ajustada para 20-50 mg/d de forma gradativa, com incrementos de 10 mg/d até 50 mg/d, 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/d, podendo ser aumentada, se necessário, com incrementos de 10 mg/d em intervalos de uma semana até a dosagem máxima de 50 mg/d. A dosagem usual média é de 40 mg/d. 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/d, podendo ser aumentada semanalmente, com incrementos de 10 mg/d até 60 mg/d. A dosagem usual é de 40 mg/d.

Fobia social: a dosagem inicial recomendada é de 20 mg/d, podendo ser aumentada até 50 mg/d, com incrementos de 10 mg/d 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/d. Os pacientes que não responderem à dosagem de 20 mg poderão ser beneficiados pelo aumento de até o máximo de 50 mg/d, por meio de incrementos de 10 mg/d, 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/d.

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/d. 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 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 a sua suspensão. As reações adversas estão listadas abaixo e classificadas por frequência, definidas como muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (>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.

Reação muito comum (> 10%): disfunção sexual; edema periférico, náusea.

Reação comum (> 1% e < 10%): diminuição do apetite; aumento dos níveis de colesterol; vertigem, tremor, dor de cabeça; visão turva; bocejo; constipação, diarreia, vômito, boca seca; sudorese; astenia; sonolência, insônia, agitação, sonhos anormais (inclusive pesadelos).

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): sangramento anormal (predominante pele e mucosas, equimose); confusão, alucinações; 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); taquicardia sinusal, aumento ou diminuição da pressão sanguínea (foi relatado geralmente em pacientes com hipertensão ou ansiedade preexistentes), hipotensão postural; “rash” cutâneo (exantema); retenção urinária, incontinência urinária; midriase (ver a seção 5. Advertências e Precauções).

Reação rara (> 0,01% e < 0,1%): hiponatremia (foi relatada predominantemente em idosos e, algumas vezes devido à SIADH); reações maníacas; convulsões, síndrome das pernas inquietas (SPI), acatisia; elevação das enzimas hepáticas (houve relatos de aumento das enzimas hepáticas e, muito raramente, também de 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; hiperprolactinemia, galactorreia.

Reação muito rara (< 0,01%): trombocitopenia; reações alérgicas graves (inclusive reações anafiláticas 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; a descontinuação do uso da paroxetina deve ser considerada se houver elevação dos resultados dos testes de função hepática); reações cutâneas graves (incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), urticária e reações de fotossensibilidade.

Assim como com muitos medicamentos psicoativos, a descontinuação da paroxetina (particularmente de forma abrupta) pode provocar sintomas como:

Reação comum (> 1% e < 10%): vertigem, sonolência, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e sensação de choque elétrico), distúrbios do sono, ansiedade e dor de cabeça.

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): agitação, náusea, tremor, confusão, diarreia 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, midriase, febre, cefaleia, contrações musculares involuntárias, agitação, ansiedade e taquicardia, convulsões (incluindo epilepsia), disritmias ventriculares (incluindo “Torsade de pointes”), hipertensão, reações agressivas, síncope, hipotensão, estupor, bradicardia, distonia, rabdomiólise, sintomas de disfunção hepática (incluindo insuficiência hepática, necrose hepática, icterícia, hepatite e esteatose hepática), síndrome serotoninérgica, reações maníacas, mioclonus, 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 êmese. 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.

Cebrilin® 10 mg – MS nº: 1.0033.0127

Cebrilin® 30 mg – MS nº: 1.0033.0090

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu -SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção de receita.



08000-135044
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração para a bula

Número de expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0263717131	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2013	Não aplicável	Não aplicável (versão inicial)
Gerado no momento do peticionamento	10452 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2013	Não aplicável	Alteração pós-registro 9. Reações adversas