

Pondera®

(cloridrato de paroxetina)

Bula para profissional de saúde

Comprimido revestido

15 mg

25 mg



Eurofarma

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Pondera[®]
cloridrato de paroxetina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Embalagens com 10 ou 20 comprimidos revestidos contendo 15 mg ou 25 mg de cloridrato de paroxetina.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de Pondera[®] 15 mg contém:

paroxetina (sob a forma de cloridrato hemi-hidratado) * 15 mg*
Excipientes q.s.p 1 comprimido revestido
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de Pondera[®] 25 mg contém:

paroxetina (sob a forma de cloridrato hemi-hidratado) * 25 mg*
Excipientes q.s.p 1 comprimido revestido
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

* Cada 1,138 mg de cloridrato de paroxetina hemi-hidratado equivale a 1,00 mg de paroxetina base.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pondera[®] (cloridrato de paroxetina) é indicado para o tratamento dos Transtornos Depressivos Maiores leves, moderados e graves e acompanhados ou não por ansiedade.

Pondera[®] (cloridrato de paroxetina) é, também, indicado para o tratamento dos sintomas do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), Transtorno de Ansiedade Social (fobia social), Transtorno do Pânico com ou sem agorafobia, Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transtorno depressivo maior: A eficácia da paroxetina no tratamento do transtorno depressivo maior foi estabelecida em seis estudos controlados por placebo, em pacientes com idades que variaram de 18 (dezoito) a 73 (setenta e três) anos. Esses estudos mostraram que a paroxetina foi significativamente mais eficaz que o placebo de acordo com, pelo menos, dois dos seguintes métodos de avaliação: Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão (*Hamilton Depression Rating Scale* [HDRS]), item de humor depressivo e pela

Impressão Clínica Global - Gravidade da Doença (*Clinical Global Impression-Severity* [CGI-S]). A paroxetina foi significativamente mais eficaz que o placebo na melhora dos escores dos subfatores da HDRS, incluindo os itens referentes ao humor depressivo, distúrbio do sono e ansiedade.

A diminuição da taxa de recidiva em pacientes com transtornos depressivos responsivos à paroxetina (HDRS total <8) foi observada em um estudo aberto por oito semanas e randomizado ao uso contínuo, com paroxetina ou placebo, por mais 12 (doze) meses. Houve diminuição da taxa de recidiva, para 15% no grupo tratado com paroxetina, em comparação com 39% no grupo que recebeu placebo. A efetividade foi semelhante em homens e mulheres.

Transtorno obsessivo-compulsivo: A eficácia da paroxetina no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) foi demonstrada em dois estudos clínicos multicêntricos controlados por placebo em pacientes ambulatoriais, com quadros de TOC moderados a graves (DSM.IIIR) e que apresentavam pontuação de 23 (vinte três) a 26 (vinte e seis) na *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS) antes do tratamento. No primeiro estudo, os pacientes foram tratados com doses fixas de 20, 40 e 60 mg/dia de paroxetina. Os resultados mostraram que as doses de 40 e 60 mg/dia de paroxetina foram eficazes

no tratamento do TOC. Os pacientes responsivos experimentaram uma redução média de cerca 6 (seis) e 7 (sete) pontos, respectivamente, no escore total da YBOCS que foi significativamente maior, 4 (quatro) pontos da redução em relação à dose de 20 mg e 3 (três) pontos em relação ao placebo. No segundo estudo, o tratamento com doses flexíveis de 20 a 60 mg/dia de paroxetina foi comparado ao tratamento com clomipramina (25 a 250 mg/dia). Nesse estudo, os pacientes tratados com paroxetina apresentaram uma redução média de 7 (sete) pontos no escore total da YBOCS, significativamente maior que os 4 (quatro) pontos de redução média observada nos pacientes tratados com placebo. Não houve diferenças entre as respostas aos tratamentos quando os grupos foram estratificados de acordo com a idade e sexo.

Os efeitos de longo prazo do tratamento de pacientes com TOC com paroxetina foi demonstrado com a extensão do primeiro estudo. Os pacientes responsivos à paroxetina, durante o período duplo-cego de três meses e durante o período aberto de extensão de seis meses, com doses entre 20 a 60 mg/dia foram subsequentemente randomizados para tratamento com paroxetina ou placebo, durante um período de seis meses duplo-cego de prevenção de recidiva. Os pacientes sob paroxetina ficaram menos sujeitos à recidiva do que os pacientes em uso de placebo. [1]

Transtorno de ansiedade social: A eficácia da paroxetina no tratamento do transtorno de ansiedade social foi demonstrada em três estudos clínicos multicêntricos controlados por placebo, com pacientes ambulatoriais, com transtorno de ansiedade social (DSM.IV). Nesses estudos, a eficácia da paroxetina foi comparada à do placebo de acordo com: (1) Proporção de pacientes respondedores como definido pelo escore de melhora pela Impressão Clínica Global (*Clinical Global Impression-Improvement* [CGI-I]) igual 1 (melhora importante) ou 2 (melhora) e (2) alteração em relação ao basal na *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS).

Nos primeiros e segundo estudos que compararam doses flexíveis de paroxetina (20 a 50 mg/dia) com placebo, foi possível demonstrar superioridade estatisticamente significativa do tratamento com paroxetina avaliado pelo critério de resposta CGI e LSAS. No primeiro estudo, 69% dos pacientes que completaram as primeiras 12 (doze) semanas de tratamento foram considerados respondedores pelo CGI em comparação aos 29% observados no grupo placebo. Já no segundo estudo, 77% dos pacientes tratados com paroxetina foram considerados respondedores em comparação aos 42% do grupo placebo de acordo com CGI.

Em um terceiro estudo clínico, foram comparados os tratamentos com doses fixas de 20, 40 ou 60 mg/dia de paroxetina com placebo. A dose de 20 mg de paroxetina mostrou-se significativamente superior do que o tratamento com placebo de acordo com os critérios de resposta do LSAS e CGI. Houve uma tendência na superioridade das doses de 40 e 60 mg/dia em relação ao placebo. Não foi possível demonstrar benefício adicional com doses >20 mg/dia. Não houve diferenças entre as respostas aos tratamentos quando os grupos foram estratificados de acordo com a idade, raça e sexo. [1]

Transtorno do pânico: A eficácia da paroxetina foi demonstrada em três estudos clínicos de 10 (dez) a 12 (doze) semanas, multicêntricos e placebo-controlados em pacientes ambulatoriais com transtorno do pânico (DSM.IIIR), com ou sem agorafobia. Nesses estudos, a paroxetina mostrou-se significativamente mais eficaz que o placebo, quando a frequência de ataques de pânico foi avaliada por, pelo menos, dois dos três critérios utilizados e pelo CGI.

No primeiro estudo, somente 76% dos pacientes que receberam dose fixa de 40 mg/dia de paroxetina permaneceram livres de ataques de pânico durante as 10 (dez) semanas do estudo, em comparação aos 44% daqueles do grupo placebo.

No segundo estudo, 51% dos pacientes que receberam doses flexíveis entre 10 a 60 mg/dia de paroxetina permaneceram livres de ataques de pânico durante 12 (doze) semanas, em comparação aos 32% do grupo placebo.

No terceiro estudo, 33% dos pacientes que receberam doses flexíveis entre 10 a 60 mg/dia de paroxetina e 14% dos pacientes do grupo placebo mostraram redução de, pelo menos, um ataque de pânico durante 12 (doze) semanas de observação. Ambos os grupos foram igualmente submetidos à terapia comportamental cognitiva padrão.

A dose média diária de paroxetina nos segundo e terceiro estudos clínicos foi de 40 mg.

Os efeitos do tratamento de longo prazo, com paroxetina, no transtorno de pânico, foram demonstrados com a extensão do primeiro estudo. Os pacientes responsivos à paroxetina durante o período duplo-cego de três meses e durante o período aberto de extensão de seis meses com doses de 10, 20 e 40 mg/dia foram subsequentemente randomizados para tratamento, com paroxetina ou placebo, durante um período de três meses, com metodologia duplo-cego de prevenção de recidiva. Os pacientes sob paroxetina ficaram menos sujeitos à recidiva do que os pacientes em uso de placebo. [1]

Transtorno de ansiedade generalizada: A eficácia da paroxetina no tratamento de pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) (DSM.IV) foi demonstrada em dois estudos clínicos multicêntricos de oito semanas de duração, controlados por placebo.

No primeiro estudo clínico, foi comparado o tratamento de pacientes com diagnóstico de TAG com paroxetina, em doses fixas de 20 ou 40 mg/dia, que se mostraram mais eficazes do que o placebo, conforme avaliação de acordo com a Escala de Hamilton para Avaliação da Ansiedade (*Hamilton Rating Scale for Anxiety* [HAM-A]). Não foi possível estabelecer benefício adicional com a dose de 40 mg/dia.

No segundo estudo clínico, foram usadas doses flexíveis de paroxetina (20 a 50 mg/dia) e placebo. A paroxetina apresentou superioridade estatisticamente significativa em relação ao placebo de acordo com a HAM-A.

Em um estudo de longo prazo, 566 (quinhentos e sessenta e seis) pacientes diagnosticados com TAG de acordo com os critérios da DSM.IV que já haviam respondido ao tratamento anterior com doses flexíveis de 20 a 50 mg/dia em um estudo

semicego com oito semanas de duração, foram randomizados para receber a mesma dose efetiva ou placebo por até 24 (vinte e quatro) semanas de observação quanto à recidiva. Os pacientes que continuaram fazendo uso de paroxetina experimentaram menores taxas de recidiva que aqueles do grupo placebo. [1]

Transtorno de estresse pós-traumático: A eficácia da paroxetina no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) foi demonstrada em dois estudos clínicos multicêntricos, controlados por placebo de 12 (doze) semanas de duração, em pacientes adultos ambulatoriais que preenchiam os critérios do DSM-IV para TEPT. A duração média dos sintomas variou de 1 (um) a 57 (cinquenta e sete) anos. A porcentagem de pacientes com transtorno depressivo maior secundário ou transtornos de ansiedade não TEPT nos dois estudos combinados foi de 41% e de 40%, respectivamente. O desfecho final do estudo foi avaliado pelo escore da *ClinicianAdministered Post-Traumatic Stress Disorder Scale Part 2* (CAPS-2) e pelo CGI. Os dois principais desfechos primários de cada estudo foram: (1) alteração do escore total CAPS-2 do basal ao final do estudo e (2) proporção de respondedores de acordo com o CGI-I, sendo os respondedores definidos como pacientes com escores 1 (melhora importante) ou 2 (melhora).

No primeiro estudo, foram comparadas doses fixas de paroxetina de 20 ou 40 mg/dia com placebo. Ambas as doses mostraram-se significativamente superiores ao placebo na alteração do escore total CAPS-2 e na proporção de respondedores pelo CGI-I. Não houve evidência suficiente no estudo que pudesse sugerir que a dose de 40 mg/dia trouxesse maior benefício que a dose de 20 mg/dia.

No segundo estudo, foram utilizadas doses flexíveis de paroxetina (20 a 50 mg/dia) em comparação ao placebo. O tratamento com paroxetina foi significativamente superior ao placebo, em alterar o escore total CAPS-2 e a proporção de respondedores pelo CGI-I.[1]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de paroxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina. Quimicamente não relacionado aos antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos ou outros, sua ação decorre supostamente do aumento da atividade serotoninérgica, ocasionada pela inibição da recaptação da serotonina nas sinapses das vias serotoninérgicas do cérebro.

Início da ação (Depressão): Ocorre dentro de uma semana, porém a resposta individual varia amplamente e a ação completa pode ser observada em até 8 (oito) -12 (doze) semanas, após o início do tratamento.

Absorção: Completamente absorvido após sua administração oral.

Distribuição (V_d): 8.7 L/kg (3-28 L/kg).

Ligação a proteínas plasmáticas: 93% a 95%.

Metabolismo: Extensivamente hepático via o complexo enzimático CYP2D6. Metabólitos primários são formados por oxidação e metilação de precursores com subsequente glucuronidação e sulfatação. A curva farmacocinética não linear pode ser observada em altas doses e terapia de longa duração. Os metabólitos exibem potência de aproximadamente 2% em relação a seus precursores. A C_{min} é 70-80% maior nos indivíduos idosos em relação aos jovens. O clearance está, também, diminuído. O $T_{1/2}$ de eliminação é de 21 h (3-65 h) e o T_{max} é de 5,2 h.

Excreção: Ocorre pela urina (64%, 2% na sua forma inalterada); fezes (36%, primariamente, pelas vias biliares, <1% na sua forma inalterada).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pondera[®] (cloridrato de paroxetina) é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente da formulação.

O uso concomitante de Pondera[®] (cloridrato de paroxetina) e de medicamentos inibidores da enzima monoamina oxidase (MAO) ou dos medicamentos antipsicóticos tioridazina e pimozida está contraindicado.

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

Categoria D - 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os antidepressivos aumentam o risco de ideação e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens (18 (dezoito) -24 (vinte e quatro) anos de idade), com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos. Aconselha-se considerar esses riscos antes de prescrever Pondera[®] (cloridrato de paroxetina). Estudos de curto prazo não demonstraram aumento de risco de ideação ou comportamento suicida em pacientes

>24 (vinte e quatro) anos, mas mostraram diminuição desses riscos em pacientes ≥ 65 (sessenta e cinco) anos de idade. Aconselha-se, entretanto, monitorizar os pacientes quanto à sua piora clínica, ideação suicida ou alterações de comportamento, particularmente, durante os primeiros 1 (um) -2 (dois) meses de terapia ou durante os períodos de ajuste de

dose. Pondera® (cloridrato de paroxetina) não está aprovado para uso em crianças. Em pacientes com transtorno afetivo bipolar, Pondera® (cloridrato de paroxetina) pode piorar o quadro de psicose ou precipitar a mudança para um quadro de mania ou hipomania. A monoterapia em pacientes com transtorno afetivo bipolar deve ser evitada. Os pacientes apresentando sintomas depressivos devem ser avaliados quanto ao diagnóstico de transtorno afetivo bipolar. Pondera® (cloridrato de paroxetina) não está aprovado para o tratamento da depressão do transtorno afetivo bipolar.

Pondera® (cloridrato de paroxetina) não deve ser usado em combinação com inibidores da monoamino oxidase (MAO) ou dentro de duas semanas, após o término do tratamento, com este tipo de substância; portanto, o tratamento deve ser iniciado com cautela, e a dose deve ser aumentada gradualmente até que a resposta ótima seja atingida.

Os inibidores da MAO não devem ser administrados dentro de duas semanas, após o término do tratamento, com Pondera® (cloridrato de paroxetina).

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 de cloridrato de paroxetina. A dose inicial deve ser reduzida e a titulação para doses maiores deve ser feita cuidadosamente (Ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Cardiopatias:

Pondera® (cloridrato de paroxetina) não produz alterações clinicamente significativas na pressão arterial, frequência cardíaca e ECG. Da mesma forma que com todas as drogas psicoativas, recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com cardiopatias.

Epilepsia:

Da mesma forma que com outros antidepressivos, Pondera® (cloridrato de paroxetina) deve ser usado com cuidado em pacientes com epilepsia.

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

Eletroconvulsoterapia (ECT):

Há pouca experiência clínica em relação à administração concomitante de Pondera® (cloridrato de paroxetina) a pacientes sob eletroconvulsoterapia (ECT).

Da mesma forma que com todos os antidepressivos, Pondera® (cloridrato de paroxetina) deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem história de mania.

Pacientes recebendo anticoagulantes orais:

Pondera® (cloridrato de paroxetina) deve ser administrado com grande cautela em pacientes, recebendo anticoagulantes orais.

Habilidade em dirigir/operar máquinas:

Experiências clínicas têm demonstrado que a terapia com Pondera® (cloridrato de paroxetina) não está associada à deterioração das funções cognitiva e psicomotora. Contudo, como com todas as drogas psicoativas, atenção deve ser dada aos pacientes quanto a sua habilidade em dirigir veículos motorizados ou operar máquinas.

Uso na gravidez e lactação:

Embora os estudos em animais não tenham demonstrado quaisquer efeitos teratogênicos ou embriotóxico seletivo, estabelecida estudos epidemiológicos mostraram que recém-nascidos expostos à paroxetina no primeiro trimestre de gestação apresentaram risco aumentado de más formações, particularmente cardíacas. Uma metaanálise de 20 estudos contendo dados colhidos durante 16 anos (1992-2008) mostrou o aumento na prevalência do risco relativo [POR] = 1,5% (IC 95% 1,2 - 1,9) nas más formações cardíacas e POR= 1,2% (IC 95% 1,1 - 1,4) nas más formações gerais; portanto, a mulher que engravidar em uso de Pondera® (cloridrato de paroxetina) deve ser informada sobre os potenciais riscos ao feto, e o medicamento não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres que estejam amamentando, a não ser que, na opinião do médico, os benefícios potenciais justifiquem os possíveis riscos.

Categoria D - 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.

Abuso e dependência:

Até o momento, não existem relatos que evidenciem ser o cloridrato de paroxetina uma droga capaz de causar abuso ou dependência. No entanto, todas as drogas de ação central podem potencialmente estar relacionadas como causa de dependência.

O paciente com depressão ou história de abuso ou dependência por alguma droga deve estar sob observação médica contínua.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A absorção e farmacocinética de Pondera® (cloridrato de paroxetina) não são afetadas por alimentos ou antiácidos.

Da mesma forma que, com outros inibidores de recaptação de serotonina, estudos em animais indicam que uma interação Pondera® (cloridrato de paroxetina) e triptofano pode ocorrer, resultando em sintomas relacionados ao excesso de serotonina sugerida pela combinação de agitação, inquietação e sintomas gastrintestinais, incluindo diarreia.

O metabolismo e a farmacocinética do cloridrato de paroxetina podem ser afetados por drogas que induzem ou inibem o metabolismo enzimático da droga. Quando Pondera® (cloridrato de paroxetina) é coadministrado com uma droga inibidora do metabolismo, o uso da dose mínima deve ser considerado.

Nenhum ajuste inicial na dosagem do cloridrato de paroxetina é considerado necessário quando a droga é coadministrada com drogas indutoras do metabolismo enzimático. Qualquer ajuste subsequente de dosagem deve ser baseado nos efeitos clínicos.

Embora Pondera® (cloridrato de paroxetina) não aumente os danos na habilidade mental e motora causados pelo álcool, o uso concomitante de álcool por pacientes deprimidos recebendo Pondera® (cloridrato de paroxetina) não é aconselhável.

Experiências em um número limitado de indivíduos sadios têm demonstrado que Pondera® (cloridrato de paroxetina) não aumenta a sonolência associadas ao haloperidol, amilbarbitona ou oxazepam quando dados em combinação.

Da mesma forma que, como outros inibidores de recaptação de serotonina, estudos em animais indicam que uma interação entre Pondera® (cloridrato de paroxetina) e inibidores da MAO pode ocorrer.

Devido à existência de pouca experiência clínica e de poucos relatos da associação entre lítio e outros inibidores de recaptação de serotonina, a administração concomitante de Pondera® (cloridrato de paroxetina) e lítio deve ser feita com cautela e as concentrações de lítio devem ser acompanhadas.

A coadministração de Pondera® (cloridrato de paroxetina) e fenitoína é associada à diminuição da concentração plasmática do cloridrato de paroxetina. A coadministração de Pondera® (cloridrato de paroxetina) com outros anticonvulsivantes pode estar associada a um aumento na incidência de eventos adversos.

Dados preliminares sugerem que pode haver uma interação farmacodinâmica do cloridrato de paroxetina com a varfarina que pode resultar em um aumento do tempo de sangramento, mesmo que o tempo de protrombina permaneça inalterado. O cloridrato de paroxetina deve, portanto, ser administrado com grande cautela a pacientes recebendo anticoagulantes orais.

Como outros antidepressivos, incluindo outros inibidores da recaptação de serotonina, a paroxetina inibe a isoenzima hepática específica do citocromo p-450 responsável pelo metabolismo da debrisoquina e esparteína. Isto pode levar a uma elevação da concentração plasmática daquelas drogas coadministradas que são metabolizadas por essa enzima, embora a significância clínica desta observação não tenha sido estabelecida. As drogas metabolizadas por esta enzima incluem certos antidepressivos tricíclicos (ex.: nortriptilina, amitriptilina, imipramina e desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (ex.: perfenazina e tioridazina) e, antiarrítmicos tipo 1c (ex.: propafenona e flecainida).

Estudos sobre os efeitos da coadministração da paroxetina ao tamoxifeno mostraram resultados contraditórios, podendo a paroxetina interferir ou não na eficácia do tamoxifeno. Um estudo sugeriu que a eficácia do tamoxifeno pode diminuir após longa exposição à paroxetina. Em caso do uso de tamoxifeno para prevenção do câncer de mama, deve-se considerar o uso de um medicamento alternativo à paroxetina, com menor risco de inibição do CYP2D6.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade. O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses.

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.

Pondera® 15 mg é um comprimido revestido amarelo oblongo, biconvexo, com vinco em um dos lados e liso do outro.

Pondera® 25 mg é um comprimido revestido amarelo claro oblongo, com vinco em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos

O tratamento pode ser iniciado com 10 mg ou 15 mg ao dia, ou a critério médico. Se necessário, a dose pode ser elevada semanalmente, até que se atinja a dose ideal recomendada, conforme a indicação.

Recomenda-se que Pondera® (cloridrato de paroxetina) seja administrado em dose única diária, pela manhã, juntamente com a alimentação. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar.

Da mesma forma que todas as drogas antidepressivas, a posologia deve ser avaliada e ajustada, se necessário, dentro de duas a três semanas, após o início do tratamento e conforme considerado clinicamente apropriado. Em geral, recomenda-se que os pacientes sejam tratados por um período suficiente para garantir que estejam livres dos sintomas. Este período pode ser de vários meses para o tratamento da depressão, podendo ser mais longo para o tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo e do Transtorno do Pânico. Da mesma forma que para muitos medicamentos psicoativos, é recomendável que o tratamento seja descontinuado gradativamente.

Depressão e Transtorno de Ansiedade Social (fobia social):

A dose ideal recomendada é de 20 mg ao dia.

A dosagem máxima é de 50 mg ao dia.

Transtorno Obsessivo Compulsivo:

A dose ideal recomendada é de 40 mg ao dia.

A dosagem máxima é de 60 mg ao dia.

Transtorno do Pânico:

A dose ideal recomendada é de 40 mg ao dia.

A dosagem máxima é de 50 mg ao dia.

Uma dose inicial baixa é recomendada para minimizar a piora potencial da sintomatologia do pânico que, conforme se reconhece, ocorre no início do tratamento do Transtorno do Pânico.

Transtorno de Ansiedade Generalizada:

A dose recomendada é de 20 mg ao dia. Os pacientes que não responderem à dose de 20 mg podem se beneficiar de aumentos da dosagem de 10 mg, conforme necessário, até o máximo de 50 mg/dia, de acordo com a resposta dos pacientes.

Transtorno de Estresse Pós-Traumático:

A dose recomendada é de 20 mg ao dia. Os pacientes que não responderem à dose de 20 mg podem se beneficiar de aumentos da dosagem de 10 mg, conforme necessário, até o máximo de 50 mg/dia, de acordo com a resposta dos pacientes.

Crianças:

O uso de Pondera® (cloridrato de paroxetina) não é recomendado em crianças, porque a segurança e a eficácia ainda não estão estabelecidas nessa faixa etária.

Pacientes idosos:

Em pacientes idosos, ocorre aumento das concentrações plasmáticas do cloridrato de paroxetina.

A posologia deve, portanto, ser iniciada com 10 mg ao dia, ou a critério médico. Conforme a resposta ao tratamento, a dose pode ser aumentada, acrescentando-se 5 mg a 10 mg ao dia, semanalmente, até a dose diária máxima de 40 mg.

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 de cloridrato de paroxetina. A posologia inicial pode ser de 10 mg ou 15 mg ao dia, a titulação da dose deve ser feita cuidadosamente, e a dose máxima não deve ultrapassar 40 mg ao dia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos do cloridrato de paroxetina são apresentados em ordem de frequência decrescente a seguir:

Muito comum, >1/10 (> 10%):

- Sistema nervoso central: sonolência, insônia, cefaleia e tonturas.
- Endócrino e metabólico: diminuição da libido.
- Gastrointestinal: náusea, xerostomia, constipação e diarreia.
- Genitourinário: alterações na ejaculação.
- Neuromuscular e esquelético: fraqueza, tremores.
- Miscelânea: sudorese excessiva.

Comuns, > 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%):

- Cardiovascular: dor precordial, taquicardia, hipertensão arterial.

- Sistema nervoso central: nervosismo, ansiedade, agitação, pesadelos, dificuldade de concentração, despersonalização, amnésia, labilidade emocional, vertigens, desorientação.
- Dermatológicos: eritema, prurido.
- Endócrino e metabólico: disfunção orgásmica, dismenorreia.
- Gastrointestinal: anorexia, dispepsia, flatulência, dores abdominais, comer em excesso, vômitos, pica, ganho de peso.
- Genitourinário: distúrbios genitourinários, impotência, poliúria, infecções do trato urinário.
- Neuromuscular e esquelético: parestesia, mialgia, dor lombar baixa, mioclonias, miopatia, miastenia, artralgia.
- Ocular: distúrbios visuais.
- Respiratório: distúrbios respiratórios, faringite, sinusite, rinite.

Incomuns, > 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%): acidente vascular cerebral, acinesia, afasia, edema angioneurótico, transtornos do equilíbrio hidroeletrólítico, alterações na contagem de plaquetas, alterações em provas de função hepática, alucinações, choque anafilático, anemias asma, aumento da ureia, aumento das gamaglobulinas, aumento do tempo de sangramento, bulimia, colelitíase, colite, constipação, transtorno delirante, dermatite esfoliativa, desidratação, *diabetes mellitus*, discinesias, disfagia, dispneia, distonia, eclâmpsia, aftas bucais, fibrose pulmonar, flebite, gastroenterite, glaucoma, hematemese, hematomas, hemorragias, hepatite, hipercolesterolemia, hipertensão pulmonar, hipoglicemia, hiperglicemia, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipotensão, icterícia, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda, linfedema, leucopenia, necrólise epidérmica tóxica, necrose hepática, neuropatia, obstrução intestinal, osteoporose, pancitopenia, pancreatite, reação alérgica, sangue oculto nas fezes, síncope, síndrome de Guillain-Barré, sintomas extrapiramidais, síndrome maligna dos neurolépticos, sintomas relacionados ao excesso de serotonina, vasculite, surdez, ideação suicidas, tetania, úlcera péptica.

Muito raras, > 1/10.000 (< 0,01%): eventos hepáticos como elevação de enzimas hepáticas e hepatite, algumas vezes associadas à icterícia e/ou insuficiência hepática (em circunstâncias muito raras com desfechos fatais).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Uma ampla margem de segurança é evidente a partir dos dados disponíveis. Casos de superdose foram relatados em pacientes que administraram até 2.000 mg de cloridrato de paroxetina pura ou em combinação com outras drogas, incluindo álcool. Os sintomas associados à superdose com Pondera® (cloridrato de paroxetina) podem ser: sonolência, coma, náusea, tremor, taquicardia, desorientação, vômito e vertigem. Foram relatados outros sintomas e sinais associados à superdose com Pondera® (cloridrato de paroxetina), pura ou em combinação com outras drogas: convulsões, arritmias ventriculares, hipertensão arterial, síncope, hipotensão, estupor, bradicardia, distonia, rabdomiólise, insuficiência hepática, necrose hepática, icterícia, degeneração gordurosa do fígado, sintomas relacionados ao excesso de serotonina, mania, mioclonia, insuficiência renal aguda e retenção urinária. O tratamento em casos de superdose deve consistir de medidas gerais empregadas nos casos de superdose, com qualquer antidepressivo. Não é recomendada a indução de emese. A lavagem gástrica com um tubo orogástrico de grande diâmetro pode ser indicada se aplicada precocemente. A administração de carvão ativado pode ser útil para retardar a absorção da droga. Devido a seu grande volume de distribuição, a diurese forçada, hemoperfusão e hemofereze não trazem qualquer benefício. Não se conhece um antídoto específico. Considerar nos casos de superdose a ingestão de múltiplas drogas.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0043.0947

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Fabricado e Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6

Itapevi - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/12/2024.



11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paxil® (paroxetine hydrochloride). Tablets and Oral. GlaxoSmithKline. Research Triangle Park, NC 27709, EUA, 2009. Prescribing information.

Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/06/2014	0502488/14-2	10458 – MEDICAM ENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP VPS	Comprimido revestido 15mg e 25mg
06/07/2016	2033413/16-3	10451 – MEDICAM ENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentação Dizeres legais	VP VPS	Comprimido revestido 15mg e 25mg
20/12/2018	1196401/18-4	10451 – MEDICAM ENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Correção da relação sal x base	VP VPS	Comprimido revestido 15mg e 25mg
23/04/2021	1556387/21-1	10451 – MEDICAM ENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas	VP VPS	Comprimido revestido 15mg e 25mg
21/06/2021	2397660/21-1	10451 – MEDICAM ENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Alteração do nome do medicamento (capa)	VP VPS	Comprimido revestido 15mg e 25mg

07/12/2021	4856991/21-3	10451 – MEDICAM ENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Identificação do medicamento 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções - Dizeres legais	VPS	Comprimido revestido 15mg e 25mg
03/12/2024	Não aplicável	10451 – MEDICAM ENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas - Dizeres legais	VPS	Comprimido revestido 15mg e 25mg

Pondera[®]
(cloridrato de paroxetina)

Bula para profissional de saúde

Comprimido revestido

40 mg



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Pondera[®]
cloridrato de paroxetina

APRESENTAÇÕES:

Pondera[®] 40 mg. Embalagem com 20 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de Pondera[®] 40 mg contém:

paroxetina (na forma de cloridrato hemi-hidratado).....40 mg*

**Excipientes q.s.p1 comprimido

** Cada 1,138 mg de cloridrato de paroxetina hemi-hidratado equivale a 1,00 mg de paroxetina base. **Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, sicovit laca indigotina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pondera[®] (cloridrato de paroxetina) é indicado para o tratamento dos Transtornos Depressivos Maiores leves, moderados e graves e acompanhados ou não por ansiedade.

Pondera[®] (cloridrato de paroxetina) é, também, indicado para o tratamento dos sintomas do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), Transtorno de Ansiedade Social (fobia social), Transtorno do Pânico com ou sem agorafobia, Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transtorno depressivo maior: A eficácia da paroxetina no tratamento do transtorno depressivo maior foi estabelecida em seis estudos, controlados por placebo, em pacientes, com idades que variaram de 18 (dezoito) a 73 (setenta e três) anos. Esses estudos mostraram que a paroxetina foi significativamente mais eficaz que o placebo de acordo com, pelo menos, duas medidas de avaliação: a Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão (*Hamilton Depression Rating Scale* [HAM-D]), item de humor depressivo da HAM-D, e a Escala de Impressão Clínica Global- Gravidade da Doença (*Clinical Global Impression-severity of illness* [CGI-S]). A paroxetina foi significativamente mais eficaz que o placebo na melhora dos escores dos subfatores da HDRS, incluindo os itens referentes ao humor depressivo, distúrbio do sono e ansiedade.

A diminuição da taxa de recidiva em pacientes com transtornos depressivos responsivos à paroxetina e HDRS total <8 foi observada em um estudo aberto por oito semanas e randomizado ao uso contínuo, com paroxetina ou placebo, por mais 12 (doze) meses. Houve diminuição da taxa de recidiva em relação ao placebo de 15% e 39%, respectivamente. Pacientes que tiveram resposta com a dose de 40 mg tiveram menos recaídas quando mantidos nesta mesma dose, de acordo com um estudo randomizado que avaliou a taxa de recaídas ao longo de 28 meses.

Os efeitos da paroxetina não foram estudados profundamente em pacientes deprimidos hospitalizados.

Transtorno obsessivo-compulsivo: A eficácia da paroxetina no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) foi demonstrada em dois estudos clínicos multicêntricos controlados por placebo em pacientes ambulatoriais com quadros clínicos de moderados a graves do TOC (DSM.IIIR) e classificados de acordo com a Escala de Yale Brown para Avaliação de Sintomas Obsessivo-Compulsivos (*Yale Brown Obsessive Compulsive Scale* [YBOCS]) entre os escores 23 (vinte três) a 26 (vinte e seis) antes do tratamento. No primeiro estudo, os pacientes foram tratados com doses fixas de 20, 40 e 60 mg/dia de paroxetina. Os resultados mostraram que as doses de 40 e 60 mg/dia de paroxetina foram eficazes no tratamento do TOC. Os pacientes responsivos experimentaram uma redução média de cerca 6 (seis) e 7 (sete) pontos, respectivamente, no escore total da YBOCS que foi significativamente maior, 4 (quatro) pontos da redução em relação à dose de 20 mg e 3 (três) pontos em relação ao placebo. Neste estudo, de acordo com a Escala de Impressão Clínica Global de Melhora (*Clinical Global Impression-Improvement* [CGI-I]), o percentual de pacientes que relataram muita melhora e/ou melhora extrema (*much improved/very much improved*) foi de 25% no grupo tratado com 20 mg de paroxetina, 42% no grupo tratado com 40 mg e 44% no grupo tratado com 60 mg. No segundo estudo, o tratamento com doses flexíveis de 20 a 60 mg/dia de paroxetina foi comparado ao tratamento com clomipramina (25 a 250 mg/dia). Nesse estudo, os pacientes tratados com paroxetina apresentaram uma

redução média de 7 (sete) pontos no escore total da YBOCS, significativamente maior que os 4 (quatro) pontos de redução média observada nos pacientes tratados com placebo. Tanto a paroxetina como a clomipramina foram efetivas. Não houve diferenças entre as respostas aos tratamentos quando os grupos foram estratificados de acordo com a idade e sexo. Os efeitos de longo prazo do tratamento de pacientes com TOC com paroxetina foi demonstrado com a extensão do primeiro estudo. Os pacientes responsivos à paroxetina, durante o período duplo-cego de três meses e durante o período aberto de extensão de seis meses, com doses entre 20 a 60 mg/dia foram subsequentemente randomizados para tratamento com paroxetina ou placebo, durante um período de seis meses duplo-cego de prevenção de recidiva. Os pacientes sob paroxetina ficaram menos sujeitos à recidiva do que os pacientes em uso de placebo.

Transtorno de ansiedade social: A eficácia da paroxetina no tratamento do transtorno de ansiedade social foi demonstrada em três estudos clínicos multicêntricos controlados por placebo, com pacientes ambulatoriais, com transtorno de ansiedade social (DSM.IV). Nesses estudos, a eficácia da paroxetina foi comparada a do placebo de acordo com: (1) Proporção de pacientes respondedores como definido pelo escore de melhora da Escala de Impressão Clínica Global (CGI-I) igual a 1 (melhora importante) ou 2 (melhora) e (2) alteração em relação ao basal no *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS).

Nos primeiro e segundo estudos que compararam doses flexíveis de paroxetina (20 a 50 mg/dia) com placebo, foi possível demonstrar superioridade estatisticamente significativa do tratamento com paroxetina avaliado pelos critérios de resposta CGI e LSAS. No primeiro estudo, 69% dos pacientes que completaram as primeiras 12 (doze) semanas de tratamento foram considerados respondedores pela CGI em comparação aos 29% observados no grupo placebo. Já no segundo estudo, 77% dos pacientes tratados com paroxetina foram considerados respondedores em comparação aos 42% do grupo placebo de acordo com a CGI.

Em um terceiro estudo clínico, foram comparados os tratamentos com doses fixas de 20, 40 ou 60 mg/dia de paroxetina com placebo. A dose de 20 mg de paroxetina mostrou-se significativamente superior ao tratamento com placebo de acordo com os critérios de resposta do LSAS e CGI. Houve uma tendência na superioridade das doses de 40 e 60 mg/dia em relação ao placebo. Não foi possível demonstrar benefício adicional com doses >20 mg/dia. Não houve diferenças entre as respostas aos tratamentos quando os grupos foram estratificados de acordo com a idade, raça e sexo.

Transtorno do pânico: A eficácia da paroxetina foi demonstrada em três estudos clínicos de 10 (dez) a 12 (doze) semanas, multicêntricos e placebo-controlados em pacientes ambulatoriais com transtorno do pânico (DSM.IIIR), com ou sem agorafobia. Nesses estudos, a paroxetina mostrou-se significativamente mais eficaz que o placebo, quando a frequência de ataques de pânico foi avaliada por, pelo menos, dois dos três critérios utilizados e pela CGI.

No primeiro estudo, somente 76% dos pacientes que receberam dose fixa de 40 mg/dia de paroxetina permaneceram livres de ataque de pânico durante as 10 (dez) semanas do estudo, em comparação aos 44% daqueles do grupo placebo.

No segundo estudo, 51% dos pacientes que receberam doses flexíveis entre 10 a 60 mg/dia de paroxetina permaneceram livres de ataques de pânico durante 12 (doze) semanas, em comparação aos 32% do grupo placebo.

No terceiro estudo, 33% dos pacientes que receberam doses flexíveis entre 10 a 60 mg/dia de paroxetina e 14% dos pacientes do grupo placebo mostraram redução de, pelo menos, um ataque de pânico durante 12 (doze) semanas de observação. Ambos os grupos foram igualmente submetidos à terapia comportamental cognitiva padrão.

A dose média diária de paroxetina nos segundo e terceiro estudos clínicos foi de 40 mg.

Os efeitos do tratamento de longo prazo, com paroxetina, no transtorno de pânico, foram demonstrados com a extensão do primeiro estudo. Os pacientes responsivos à paroxetina durante o período duplo-cego de três meses e durante o período aberto de extensão de seis meses com doses de 10, 20 e 40 mg/dia foram subsequentemente randomizados para tratamento, com paroxetina ou placebo, durante um período de três meses, com metodologia duplo-cego de prevenção de recidiva. Os pacientes sob paroxetina ficaram menos sujeitos à recidiva do que os pacientes em uso de placebo.

Transtorno de ansiedade generalizada: A eficácia da paroxetina no tratamento de pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) (DSM.IV) foi demonstrada em três estudos clínicos multicêntricos de oito semanas de duração, controlados por placebo

No primeiro estudo clínico, foi comparado o tratamento de pacientes com diagnóstico de TAG com paroxetina, em doses fixas de 20 ou 40 mg/dia, que se mostraram mais eficazes do que o placebo, conforme avaliação de acordo com a Escala de Hamilton para Avaliação da Ansiedade (HAM-A). Não foi possível estabelecer benefício adicional com a dose de 40 mg/dia.

No segundo estudo clínico, foram usadas doses flexíveis de paroxetina (20 a 50 mg/dia) e placebo. A paroxetina apresentou superioridade estatisticamente significativa em relação ao placebo de acordo com a HAM-A. Em um estudo de longo prazo, 566 (quinhentos e sessenta e seis) pacientes diagnosticados com TAG de acordo com os critérios da DSM.IV que já haviam respondido ao tratamento anterior com doses flexíveis de 20 a 40 mg/dia em um estudo simples cego com oito semanas de duração, foram randomizados para receber a mesma dose efetiva ou placebo por até 24 (vinte e quatro) semanas de observação quanto à recidiva. Os pacientes que continuaram fazendo uso de paroxetina experimentaram menores taxas de recidiva que aqueles do grupo placebo.

Transtorno de estresse pós-traumático: A eficácia da paroxetina no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) foi demonstrada em dois estudos clínicos multicêntricos, controlados por placebo de 12 (doze) semanas de duração, em pacientes adultos ambulatoriais que preenchiam os critérios do DSM.IV para TEPT. A duração média dos sintomas variou de 1 (um) a 57 (cinquenta e sete) anos. A porcentagem de pacientes com transtorno depressivo maior secundário ou transtornos de ansiedade não TEPT nos dois estudos combinados foi de 41% e de 40%, respectivamente. O desfecho final do estudo foi avaliado pelo escore *ClinicianAdministered Post-Traumatic Stress Disorder Scale Part 2* (CAPS-2) e pela CGI-I. Os dois principais desfechos primários de cada estudo foram: (1) alteração do escore total CAPS-2 do basal ao final do estudo e (2)

proporção de respondedores de acordo com o CGI-I sendo os respondedores definidos como pacientes com escores 1 (melhora importante) ou 2 (melhora).

No primeiro estudo, foram comparadas doses fixas de paroxetina de 20 ou 40 mg/dia com placebo. Ambas as doses mostraram-se significativamente superiores ao placebo na alteração do escore total CAPS-2 e na proporção de respondedores pelo CGI-I. Não houve evidência suficiente no estudo que pudesse sugerir que a dose de 40 mg/dia trouxesse maior benefício que a dose de 20 mg/dia. Na prática clínica, contudo, doses maiores de paroxetina podem ser necessárias em alguns casos, e o tratamento apropriado inclui o ajuste da dose com base na resposta clínica e tolerabilidade observadas em cada paciente.

No segundo estudo, foram utilizadas doses flexíveis de paroxetina (20 a 50 mg/dia) em comparação ao placebo. O tratamento com paroxetina foi significativamente superior ao placebo, em alterar o escore total CAPS-2 e a proporção de respondedores pelo CGI-I.

1. Trivedi MH, Pigotti TA, Perera P, Dillingham KE, Carfagno ML, Pitts CD. Effectiveness of low doses of paroxetine controlled release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004 Oct;65(10):1356-64.
2. Dunner, DL. et al. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of severe depression: post hoc analysis of pooled data from a subset of subjects in four double-blind clinical trials. *Clin Ther*, 27(12):1901-11, 2005.
3. Claghorn JL, Kiev A, Rickels K, Smith WT, Dunbar GC. Paroxetine versus placebo: a double-blind comparison in depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1992 Dec;53(12):434-8.
4. Montgomery SA, Dunbar G. Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993 Fall;8(3):189-95. c. *Acta Psychiatr Scand*. 1993 May;87(5):302-5.
5. Dunbar GC, Claghorn JL, Kiev A, Rickels K, Smith WT. A comparison of paroxetine and placebo in depressed outpatients. *d. Int Clin Psychopharmacol*. 1992 Jun;6 Suppl 4:25-30.
6. Rickels K, Amsterdam J, Clary C, Fox I, Schweizer E, Weise C. The efficacy and safety of paroxetine compared with placebo in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1992 Feb;53 Suppl:30-2.
7. Kiev A. A double-blind, placebo-controlled study of paroxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1992 Feb;53 Suppl:27-9.
8. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry*. 1996 Oct;169(4):468-74.
9. Hollander E, Allen A, Steiner M, Wheadon DE, Oakes R, Burnham DB; Paroxetine OCD Study Group. Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 2003 Sep;64(9):1113-21.
10. Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwächter I, Faure M. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. Paroxetine Study Group. *Br J Psychiatry*. 1999 Aug;175:120-6.
11. Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder: a 24-week study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Dec;59(12):1111-8.
12. Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Jan;63(1):66-74.
13. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-Blind, Fixed-Dose, Placebo-Controlled Study of Paroxetine in the Treatment of Panic Disorder. *Am J Psychiatry*; 1998- Jan;155(1):36-42.
14. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J, Calberg H, Judge R, Ohrstrom JK, Manniche PM. Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebocontrolled study. *Br J Psychiatry*. 1995 Sep;167(3):374-9.
15. Kampman M, Keijsers GP, Hoogduin CA, Hendriks GJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitivebehavioral therapy alone. *J Clin Psychiatry*. 2002 Sep;63(9):772-7.
16. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham DB, Iyengar MK. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001 May;62(5):350-7.
17. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):749-56.
18. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, Iyengar MK; Paroxetine Generalized Anxiety Disorder Study Team. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003 Mar;64(3):250-8.
19. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001 Dec;158(12):1982-8.
20. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001 Nov;62(11):860-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cloridrato de paroxetina é um fármaco da classe dos psicotrópicos, cujo sal cloridratado do componente fenilpiperidina é quimicamente identificado como cloridrato de (-)-trans-4R-(4'-fluorofenil)-3-sigma-[(3',4'-metilenodioxifenoxi)metil]piperidina, com fórmula empírica de C₁₉ H₂₀ FN₃.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 substantiada 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 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.

Início da ação (Depressão): Ocorre dentro de uma semana, porém a resposta individual varia amplamente e a ação completa pode ser observada em até 8(oito) -12 (doze) semanas, após o início do tratamento.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: A paroxetina é bem absorvida após a administração oral, atingindo pico de concentração sérico em cinco a oito horas.

Distribuição: Extensivamente distribuída para a maioria dos tecidos. (Vd): 8.7 L/kg (3-28 L/kg). Em concentrações terapêuticas, aproximadamente 95% da paroxetina está ligada às proteínas plasmáticas.

Metabolismo: Extensivamente hepático via o complexo enzimático CYP450 2D6. Metabólitos primários são formados por oxidação e metilação de precursores com subsequente glucuronidação e sulfatação. A curva farmacocinética não-linear pode ser observada em altas doses e terapia de longa duração. Os metabólitos exibem potência de aproximadamente 2% em relação a seus precursores. A C_{min} é 70-80% maior nos indivíduos idosos em relação aos jovens. O clearance está, também, diminuído. Como sofre metabolismo de primeira passagem, a quantidade de paroxetina disponível na circulação sistêmica é menor do que a absorvida pelo trato gastrointestinal. Possui meia-vida plasmática longa (aproximadamente 20 horas), que permite sua administração em dose única diária. T_{max} é de 5,2 h. 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. 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.

Eliminação: 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 (<1% na sua forma inalterada).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de paroxetina ou a qualquer componente de sua formulação. Não deve ser usado concomitantemente com IMAOs ou no intervalo de até duas semanas após o término do tratamento com IMAO. Da mesma forma, os IMAOs não devem ser iniciados no intervalo de até duas semanas após o término da terapia com Pondera® (cloridrato de paroxetina) (Ver item 6. 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 (Ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). A administração de tioridazina isoladamente leva ao prolongamento do intervalo QTc, associado à ocorrência de arritmias ventriculares graves, como “Torsades de Pointes” e morte súbita. Esse feito parece ser dose-dependente.

Pondera (cloridrato de paroxetina) não deve ser usado concomitantemente com linezolida (antibiótico inibidor não seletivo reversível da MAO) e cloridrato de metiltionina (azul de metileno). Pondera (cloridrato de paroxetina) não deve ser usado concomitantemente com pimozida.

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

Categoria D - 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

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 significativa. 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, mioclonias, instabilidade autonômica com flutuações rápidas dos sinais vitais, mudança no estado mental, confusão, irritabilidade, agitação extrema, delírio e coma, deve ser iniciado tratamento

sintomático de suporte. A paroxetina não deve ser associada aos precursores de serotonina (como triptofano ou oxitriptano) por causa do risco de síndrome serotoninérgica.

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

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 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 pacientes com cloridrato de paroxetina

Inibidores da monoaminooxidase (IMAO): O tratamento com Pondera® (cloridrato de paroxetina) deve ser iniciado cautelosamente no mínimo duas semanas após o término do tratamento com inibidores da MAO, aumentando-se gradativamente a dosagem de Pondera® (cloridrato de paroxetina) até alcançar resposta adequada (ver Contraindicações e Interações Medicamentosas).

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 ISRSs.

Hiponatremia: foi raramente relatada, podendo ocorrer predominantemente em idosos, e é geralmente revertida com a descontinuação da paroxetina.

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

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 tinitus – 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 (ver item 8. 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.

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 planejem 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, hipoglicemia, 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.

Categoria D - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. 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, triptano, triptano, tramadol, linezolida, ISRSs, lítio, erva-desãojoão):** 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 significativamente 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), neurolépticos fenotiazínicos (perfenazina, tioridazina, fenotiazina), risperidona, antiarrítmicos tipo Ic (propafenona e flecainida), metoprolol e quinidina, devem ser coadministrados com cautela com a paroxetina, que é substrato e inibidora dessa enzima.

- **enzima CYP3A4:** não foi observada interação da paroxetina no metabolismo de fármacos que são substratos desta enzima.
- **triptofano:** não é recomendada essa coadministração pelas possíveis reações adversas resultantes, como dor de cabeça, náusea e tontura, que também ocorrem com outros inibidores da recaptação de serotonina.
- **varfarina:** pode resultar em alterações farmacocinéticas do anticoagulante.
- **triptanos:** existem raros relatos de síndrome serotoninérgica quando do uso concomitante de um ISRS e um triptano. Se for clinicamente indicado o uso da paroxetina com um triptano, deve ser realizada observação cuidadosa do paciente, principalmente no início e durante o aumento das dosagens.
- **cimetidina:** foi observado aumento da biodisponibilidade sistêmica da paroxetina em cerca de 50% quando dessa coadministração, por causa da inibição de muitas enzimas do sistema citocromo P450 (oxidativo) pela cimetidina. Dessa maneira, quando da coadministração desses fármacos, a dosagem da paroxetina deve ser ajustada após a dosagem inicial de 20 mg, de acordo com a resposta clínica. O efeito da paroxetina sobre a farmacocinética da cimetidina não foi avaliado.
- **antidepressivos tricíclicos (ADTs):** esta coadministração deve ser feita com cautela, pois a paroxetina pode inibir o metabolismo dos ADTs, levando a um aumento plasmático.
- **fármacos** que interferem na hemostasia [anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS), varfarina]: alguns estudos demonstraram associação entre uso de fármacos psicotrópicos e aumento do risco de ocorrência de sangramento gastrointestinal concomitante ao uso de AINE ou AAS.
- **digoxina:** a farmacocinética do estado de equilíbrio da paroxetina não foi alterada quando da administração com digoxina. A ASC média da digoxina no estado de equilíbrio diminuiu 15% na presença da paroxetina. Como a experiência clínica é limitada, a administração concomitante de paroxetina e digoxina deve ser realizada com cautela.
- **teofilina:** não foi relatado aumento da concentração de teofilina em pacientes em uso concomitante com paroxetina. Como essa associação não foi bem estudada, recomenda-se cautela na administração e monitoramento sérico dos níveis de teofilina.
- **álcool:** embora não tenha sido demonstrado que a paroxetina potencializa os efeitos do álcool sobre as habilidades motora e mental, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a ingestão de álcool durante a terapia com a paroxetina.
- **Bloqueadores neuromusculares** (mivacúrio e suxametônio): 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que observado os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade do produto é de 24 (vinte e quatro) meses.

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.

Pondera® 40 mg é um comprimido revestido oblongo azul, biconvexo, com vinco em um dos lados e liso do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos

O tratamento pode ser iniciado com 10 mg ou 15 mg ao dia, ou a critério médico. Se necessário, a dose pode ser elevada semanalmente, até que se atinja a dose ideal recomendada, conforme a indicação.

Recomenda-se que Pondera® (cloridrato de paroxetina) seja administrado em dose única diária, pela manhã, juntamente com a alimentação. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar.

Da mesma forma que, como todas as drogas antidepressivas, a posologia deve ser avaliada e ajustada, se necessário, dentro de duas a três semanas, após o início do tratamento e conforme considerado clinicamente apropriado.

Em geral, recomenda-se que os pacientes sejam tratados por um período suficiente para garantir que estejam livres dos sintomas. Este período pode ser de vários meses para o tratamento da depressão, podendo ser mais longo para o tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo e do Transtorno do Pânico.

Da mesma forma que para muitos medicamentos psicoativos, é recomendável que o tratamento seja descontinuado gradativamente.

Transtorno Depressivo Maior

A dosagem inicial recomendada para adultos é de 20 mg/dia, podendo ser ajustada para 20-50 mg/dia de forma gradativa, com incrementos de 10 mg/dia até 50 mg/dia, conforme resposta e tolerância do paciente. As alterações da dose devem ocorrer em intervalos de pelo menos 1 semana. 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 de Ansiedade Social (fobia social):

A dosagem inicial recomendada para adultos é de 20 mg/dia, podendo ser ajustada para 20-50 mg/dia de forma gradativa, com incrementos de 10 mg/dia até 50 mg/dia, conforme resposta e tolerância do paciente. As alterações da dose devem ocorrer em

intervalos de pelo menos 1 semana. A informação disponível a partir de estudos clínicos não sugere nenhum benefício adicional para doses superiores a 20 mg / dia.

Transtorno Obsessivo Compulsivo:

A dosagem inicial recomendada para adultos é de 20 mg/dia, podendo ser ajustada para 20-60 mg/dia de forma gradativa, com incrementos de 10 mg/dia até 60 mg/dia, conforme resposta e tolerância do paciente. As alterações da dose devem ocorrer em intervalos de pelo menos 1 semana. A dosagem usual média recomendada é de 40 mg/dia.

Transtorno do Pânico:

A dosagem inicial recomendada para adultos é de 10 mg/dia, podendo ser ajustada para 10-60 mg/dia de forma gradativa, com incrementos de 10 mg/dia até 60 mg/dia, conforme resposta e tolerância do paciente. As alterações da dose devem ocorrer em intervalos de pelo menos 1 semana. A dosagem usual média é de 40 mg/dia. É recomendada dosagem inicial baixa para minimizar a piora potencial da sintomatologia do pânico, que geralmente ocorre no início do tratamento.

Transtorno de Ansiedade Generalizada:

A dosagem inicial recomendada e efetiva para adultos é de 20 mg/dia, podendo ser ajustada para 20-50 mg/dia de forma gradativa, com incrementos de 10 mg/dia até 50 mg/dia, conforme resposta e tolerância do paciente. As alterações da dose devem ocorrer em intervalos de pelo menos 1 semana. A informação disponível a partir de estudos clínicos não sugere nenhum benefício adicional para doses superiores a 20 mg/dia.

Transtorno de Estresse Pós-Traumático:

A dosagem inicial recomendada e efetiva para adultos é de 20 mg/dia, podendo ser ajustada para 20-50 mg/dia de forma gradativa, com incrementos de 10 mg/dia até 50 mg/dia, conforme resposta e tolerância do paciente. As alterações da dose devem ocorrer em intervalos de pelo menos 1 semana. A informação disponível a partir de estudos clínicos não sugere nenhum benefício adicional para doses superiores a 40 mg/dia.

Crianças:

O uso de Pondera® (cloridrato de paroxetina) não é recomendado em crianças, porque a segurança e a eficácia ainda não estão estabelecidas nessa faixa etária.

Pacientes idosos:

Em pacientes idosos, ocorre aumento das concentrações plasmáticas do cloridrato de paroxetina. A posologia deve, portanto, ser iniciada com 10 mg ao dia, ou a critério médico. Conforme a resposta ao tratamento, a dose pode ser aumentada, acrescentando-se 5 mg a 10 mg ao dia, semanalmente, até a dose diária máxima de 40 mg.

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 de cloridrato de paroxetina. A posologia inicial pode ser de 10 mg ou 15 mg ao dia, a titulação da dose deve ser feita cuidadosamente, e a dose máxima não deve ultrapassar 40 mg ao dia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais comuns associados à interrupção do tratamento com cloridrato de paroxetina em estudos clínicos incluíram: sonolência, insônia, agitação, tremor, ansiedade, tonturas, dor de cabeça, constipação, náuseas, diarreia, boca seca, vômitos, flatulências, astenia, ejaculação anormal, transpiração, impotência e diminuição da libido.

Os eventos adversos do cloridrato de paroxetina são apresentados em ordem de frequência decrescente a seguir:

Muito comum, >1/10 (> 10%):

- Sistema nervoso central: sonolência, insônia, cefaleia e tonturas.
- Endócrino e metabólico: diminuição da libido.
- Gastrointestinal: náusea, xerostomia, constipação e diarreia.
- Genitourinário: alterações na ejaculação (atraso ejaculatório).
- Neuromuscular e esquelético: fraqueza, tremores.
- Miscelânea: sudorese excessiva.

Comuns, > 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%):

- Cardiovascular: dor precordial, taquicardia, hipertensão arterial, taquicardia,
- Sistema nervoso central: nervosismo, ansiedade, agitação, pesadelos, dificuldade de concentração, despersonalização, amnésia, labilidade emocional, vertigens, desorientação, sonhos anormais, depressão, sensação de estar drogado, falta de emoção, estimulação do SNC, hipertonía, migrânea

- Dermatológicos: eritema, prurido, eczema, fotossensibilidade, rash, transtorno da glândula sudorípara.
- Endócrino e metabólico: disfunção orgásmica, dismenorrea, aumento dos níveis de colesterol, perda de peso.
- Gastrointestinal: anorexia, dispepsia, flatulência, dores abdominais, comer em excesso, vômitos, pica, ganho de peso, gengivite, estomatite, distúrbio dentário, distúrbio gastrointestinal.
- Genitourinário: distúrbios genitourinários, impotência, poliúria, infecções do trato urinário, menorrágia, distúrbio menstrual, dificuldade com a micção e hesitação urinária, monilíase vaginal, vaginite.
- Neuromuscular e esquelético: parestesia, mialgia, dor lombar baixa, mioclonias, miopatia, miastenia, artralgia, dor nas costas.
- Ocular: distúrbios visuais (anormalidade na acomodação, visão anormal, visão borrada).
- Respiratório: distúrbios respiratórios (bronquite, aumento da tosse, distúrbio orofaríngeo e bocejo), faringite, sinusite, rinite, zumbido.
- Condições gerais: edema, edema periférico, calafrio, dor, trauma, infecção.

Incomuns, > 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%):

Distúrbios psiquiátricos - pensamentos anormais, abuso de álcool, bruxismo, euforia, alucinações, hostilidade, perda de emoção, reação maníaca, neurose, reação paranoide, bulimia, ideação suicida, transtorno delirante.

Distúrbios do sistema nervoso: ataxia, convulsão, discinesia, distonia, hiperestesia, hipercinesia, hipocinesia, incoordenação, neuralgia, neuropatia, nistagmo, paralisia, síncope, acidente vascular cerebral, acinesia, afasia, movimentos anormais, tetania, discinesia, disfagia, síndrome de Guillain-Barré, sintomas extrapiramidais, síndrome maligna dos neurolépticos, sintomas relacionados ao excesso de serotonina.

Distúrbios metabólicos: hipocalcemia, sede, diabetes *mellitus*, hipercolesterolemia, hipoglicemia, hiperglicemia, hipotireoidismo, hipertireoidismo.

Distúrbios cardiovasculares: eletrocardiograma anormal, angina pectoris, bradicardia, anormalidades de condução, hematoma, hipertensão, hipotensão, palpitação, hipotensão postural, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, flebite, hipertensão pulmonar, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, vasculite, linfedema.

Outros distúrbios: dor no ouvido, febre, mal-estar, otite média, overdose, hematomas, hemorragias, inchaço, reação alérgica, desmaio, surdez.

Distúrbios genitourinários: albuminúria, amenorrea, dor nos seios, cistite, disúria, hematúria, aumento da libido, noctúria, cisto ovariano, poliúria, piúria, gravidez e distúrbios puerperais, dor nos testículos, incontinência urinária, retenção urinária, urgência urinária, inflamação do colo, eclampsia, insuficiência renal aguda.

Distúrbios dermatológicos: acne, alopecia, dermatite de contato, pele seca, equimose, furunculose, púrpura, urticária, dermatite descamativa, icterícia, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios gastrointestinais: distúrbios da cavidade bucal, colite, disfagia, eructação, gastrite, gastroenterite, refluxo gastroesofágico, gengivite, glossite, salivação aumentada, melena, pancreatite, hemorragia retal, dor de dente, estomatite ulcerativa, colestase, constipação, aftas bucais, hematêmese, obstrução intestinal, inflamação do pâncreas, sangue oculto nas fezes, úlcera péptica.

Distúrbios hematológicos: anemia, eosinofilia, anemia hipocrômica, leucocitose, leucopenia, linfadenopatia, anormalidade em leucócitos, transtornos do equilíbrio hidroeletrólítico, alterações na contagem de plaquetas, aumento de ureia, aumento do tempo de sangramento, desidratação, pancitopenia.

Distúrbios hepáticos: testes anormais da função hepática, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da glutamato piruvato transaminase, hepatite, necrose hepática.

Distúrbios de hipersensibilidade: reação alérgica, edema facial, choque anafilático, edema angioneurótico,

Distúrbios imunológicos: síndrome gripal, herpes simplex, aumento de gama-globulinas.

Distúrbios musculoesqueléticos: artrite, artrose, bursite, miosite, dor no pescoço, tendinite, fratura traumática, osteoporose.

Distúrbios oculares: conjuntivite, dor nos olhos, ceratoconjuntivite, midríase, fotofobia, hemorragia retiniana, glaucoma.

Distúrbios respiratórios: asma, dispneia, epistaxe, hiperventilação, laringite, pneumonia, gripe respiratória, fibrose pulmonar.

Reações raras, > 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01 e < 0,1%):

Distúrbios psiquiátricos - Eletroencefalograma anormal, reação anti-social, bulimia, delírio, dependência de drogas, histeria, irritabilidade, reação maníaco-depressiva, ataques de pânico, psicose, depressão psicótica, estupor, síndrome de abstinência.

Distúrbios do sistema nervoso: marcha anormal, síndrome adrenérgica, acatisia, acinesia, síndrome anticolinérgica, afasia, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, coreoatetose, parestesia circumoral, disartria, síndrome extrapiramidal, fasciculações, convulsões do tipo grande mal, hiperalgesia, meningite, mielite, neurite periférica, reflexos diminuídos, reflexos aumentados, perda de paladar, torcicolo, trismo, dor de cabeça vascular.

Distúrbios metabólicos: aumento da fosfatase alcalina, aumento da creatinina fosfoquinase, desidratação, diabetes mellitus, aumento de gamaglobulina, gota, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia, cetose, desidrogenase láctica aumentada, aumento de nitrogênio não proteico, obesidade.

Distúrbios genitourinários: aborto, atrofia do peito, aumento da mama, distúrbio do endométrio, epididimite, aleitamento feminino, mama fibrocística, cálculos renais, dor nos rins, leucorreia, mastite, metrorragia, nefrite, oligúria, dor pélvica, salpingite, uretrite, anormalidades urinárias, moldes urinários, espasmos uterinos, cálculo urinário, hemorragia vaginal.

Distúrbios dermatológicos: angioedema, eritema multiforme, eritema nodoso, dermatite esfoliativa, dermatite fúngica, hirsutismo, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustular, seborreia, descoloração da pele, hipertrofia da pele, úlcera da pele, diminuição da transpiração, erupção vesiculobolhosa.

Distúrbios endócrinos: bócio, hipertireoidismo, hipotireoidismo, tireoidite.

Distúrbios gastrointestinais: estomatite aftosa, diarreia sangrenta, cardiospasmo, colelitíase, duodenite, enterite, esofagite, impactação fecal, incontinência fecal, hemorragia de gengivas, hiperplasia de gengiva, hematêmese, ileíte, íleo, obstrução intestinal, ulceração bucal, úlcera péptica, peritonite, aumento da glândula salivar, sialadenite, úlcera de estômago, cárie dentária, descoloração da língua, edema de língua, malformação dentária.

Distúrbios hematológicos: eritrócitos anormais, linfócitos anormais, anisocitose, basofilia, tempo de sangramento aumentado, anemia ferropriva, linfedema, linfocitose, linfopenia, anemia microcítica, monocitose, anemia normocítica, trombocitopenia, trombocitemia.

Distúrbios hepáticos: bilirrubinemia, hepatite, hepatoesplenomegalia, icterícia.

Distúrbios de hipersensibilidade: reação anafilactoide.

Distúrbios imunológicos: herpes zoster, monilíase.

Distúrbios musculoesqueléticos: Transtorno da cartilagem, espasmo generalizado, miosite, rigidez do pescoço, osteoporose, tenossinovite, tetania.

Distúrbios oculares: anisocoria, blefarite, catarata, edema conjuntival, lesão da córnea, úlcera da córnea, diplopia, exoftalmos, hemorragia ocular, glaucoma, hiperacusia, cegueira noturna, ptose, defeito do campo visual.

Distúrbios renais: função renal anormal, aumento do nitrogênio ureico no sangue.

Distúrbios respiratórios: disfonia, enfisema, hemoptise, soluços, fibrose pulmonar, parosmia, edema pulmonar, embolia pulmonar, aumento de escarro, estridor, aperto na garganta, alteração de voz.

Muito raras, < 1/10.000 (< 0,01%): eventos hepáticos como elevação de enzimas hepáticas e hepatite, algumas vezes associadas à icterícia e/ou insuficiência hepática (em circunstâncias muito raras com desfechos fatais); Distúrbios genitourinários: priapismo.

Distúrbios dermatológicos: reações cutâneas graves, como síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Uma ampla margem de segurança é evidente a partir dos dados disponíveis. Casos de superdosagem foram relatados em pacientes que administraram até 2.000 mg de cloridrato de paroxetina pura ou em combinação com outras drogas, incluindo álcool. Os sintomas associados à superdose com Pondera® (cloridrato de paroxetina) podem ser: sonolência, coma, náusea, tremor, taquicardia, desorientação, vômito e vertigem. Foram relatados outros sintomas e sinais associados à superdose com Pondera® (cloridrato de paroxetina), pura ou em combinação com outras drogas: convulsões, arritmias ventriculares, hipertensão arterial, síncope, hipotensão, estupor, bradicardia, distonia, rabdomiólise, insuficiência hepática, necrose hepática, icterícia, degeneração gordurosa do fígado, sintomas relacionados ao excesso de serotonina, mania, mioclonia, insuficiência renal aguda e retenção urinária.

O tratamento em casos de superdose deve consistir de medidas gerais empregadas nos casos de superdose, com qualquer antidepressivo. Não é recomendada a indução de emese. A lavagem gástrica com um tubo orogástrico de grande diâmetro pode ser indicada se aplicada precocemente. A administração de carvão ativado pode ser útil para retardar a absorção da droga. Devido a seu grande volume de distribuição, a diurese forçada, hemoperfusão e hemofereze não trazem qualquer benefício. Não se conhece um antídoto específico. Considerar nos casos de superdosagem a ingestão de múltiplas drogas.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.0947

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

Fabricado e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6 – Itapevi – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/12/2024.



www.eurofarma.com.br
0800-704-3876
euroatende@eurofarma.com.br



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/12/2018	1196401/18-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido revestido 40 mg
23/04/2021	1556387/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido revestido 40 mg
21/06/2021	2397660/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Alteração do nome do medicamento (capa)	VPS	Comprimido revestido 40 mg
07/12/2021	4856991/21-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Identificação do medicamento 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções - Dizeres legais	VPS	Comprimido revestido 40 mg
03/12/2024	Não aplicável	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas - Dizeres legais	VPS	Comprimido revestido 40 mg