ZYPAROX

(cloridrato de paroxetina)

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

20 mg

Bula do Paciente

ZYPAROX
cloridrato de paroxetina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZYPAROX
cloridrato de paroxetina

Comprimidos Revestidos 20mg.
Cartucho contendo 30 comprimidos revestidos cada.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de Zyparox 20mg contém:
cloridrato de paroxetina.....22,763mg
(Equivalente a 20mg de paroxetina)

Excipientes(*).....q.s.p. 1comprimido revestido

(*) fosfato de cálcio dibásico, amido, polissorbato80, água purificada, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício coloidal, hidroxipropil metilcelulose, indigo carmine, dióxido de titânio, povidona, macrogol, talco purificado, álcool benzílico.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos
Depressão

Tratamento dos sintomas do transtorno depressivo de todos os tipos, inclusive depressão reativa e grave e depressão acompanhada de ansiedade. Após uma resposta satisfatória inicial, a continuação da terapia com **Zyparox** é eficaz na prevenção de recidiva da depressão.

Transtornos de ansiedade
Tratamento dos sintomas e prevenção de recidiva do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).
- Tratamento dos sintomas e prevenção de recidiva do transtorno do pânico com ou sem agorafobia.
- Tratamento de fobia social/transtorno de ansiedade social.
- Tratamento dos sintomas e prevenção de recidiva do transtorno de ansiedade generalizada.
- Tratamento do transtorno de estresse pós-traumático.

Crianças e adolescentes menores de 18 anos
Todas as indicações
Zyparox não é indicado para crianças nem adolescentes menores de 18 anos (ver a seção Advertências e Precauções).
Estudos clínicos controlados feitos com crianças e adolescentes que apresentavam transtorno depressivo maior não evidenciaram eficácia e não embasam o uso de **Zyparox** no tratamento de depressão nessa população (ver a seção Advertências e Precauções).
A eficácia e a segurança do uso de **Zyparox** em crianças menores de 7 anos não foram estudadas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O risco relativo de recorrência de depressão maior em idosos tratados com psicoterapia mais placebo foi 140% mais elevado do que o risco existente entre os pacientes que receberam paroxetina após um período de dois anos de acompanhamento (Reynolds CF, 2006).
Nos pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (GAD), a paroxetina é eficaz mesmo no longo prazo, com resolução dos sintomas, redução da ansiedade, melhora funcional significativa (redução média de 57% na escala HAM-A) e perfil de tolerabilidade superior ao dos benzodiazepínicos. Os índices de remissão são

significativos e proporcionais à duração do tratamento – especialmente após três meses (Van Ameringen M, 2005; Ball SG, 2005; Ballenger JC, 2004).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
A paroxetina é um potente ISRS, isto é, inibidor seletivo da recaptação de serotonina (5-hidroxitriptamina, ou 5-HT). Acredita-se que sua ação antidepressiva e sua eficácia no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno do pânico estejam relacionadas à inibição específica da recaptação de serotonina pelos neurônios cerebrais.
A paroxetina não está quimicamente relacionada aos antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos nem a outros antidepressivos disponíveis.
Os principais metabólitos da paroxetina são polares e conjugados por produtos de oxidação e metilação e rapidamente metabolizados. Considerando-se a relativa falta de atividade farmacológica, é muito pouco provável que contribuam com os efeitos terapêuticos de **Zyparox**.
Os tratamentos prolongados com **Zyparox** evidenciam que sua ação antidepressiva se mantém por no mínimo um ano.
Em estudos clínicos controlados por placebo, a eficácia de **Zyparox** no tratamento do transtorno do pânico também se manteve por pelo menos um ano.

Propriedades farmacocinéticas
A paroxetina é bem absorvida após administração oral e apresenta metabolismo de primeira passagem. A meia-vida de eliminação, embora variável, é geralmente de cerca de um dia. O estado de equilíbrio dos níveis sistêmicos é atingido no período de 7 a 14 dias após o início do tratamento e a farmacocinética parece não se alterar durante as terapias prolongadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Zyparox é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente da fórmula.
Zyparox não deve ser usado concomitantemente com inibidores da monoaminoxidase (IMAO), inclusive a linezolida (antibiótico inibidor não seletivo reversível da MAO e cloridrato de metiltionina (azul de metileno), nem no período de duas semanas após o término do tratamento com esses inibidores. Da mesma forma, não se recomenda iniciar terapia com os IMAO antes de duas semanas após o término do tratamento com **Zyparox** (ver a seção Interações Medicamentosas).
Zyparox não deve ser usado concomitantemente com a tioridazina, uma vez que, assim como outras drogas que inibem a enzima hepática 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6), a paroxetina pode elevar os níveis plasmáticos da tioridazina (ver a seção Interações Medicamentosas). A administração isolada desse fármaco pode levar ao prolongamento do intervalo QTc, com associação de arritmia ventricular grave, como *torsades de pointes,* e morte súbita.
Zyparox não deve ser usado concomitantemente com pimozida (ver a seção 6. Interações Medicamentosas).
Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.
Categoria D de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Crianças e adolescentes menores de 18 anos
O tratamento com antidepressivos associa-se ao aumento do risco de pensamento e/ou comportamento suicida em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos. Em estudos clínicos realizados com crianças e adolescentes que usavam **Zyparox**, observaram-se com mais frequência eventos adversos relacionados à possibilidade de suicídio (pensamentos ou tentativas suicidas) e à hostilidade (predominantemente agressão, comportamento opositor ou raiva) nos pacientes tratados com **Zyparox** do que nos que receberam placebo (ver a seção Reações Adversas). Existem poucos dados sobre segurança de longo prazo do uso do medicamento em crianças e adolescentes relacionados a crescimento, maturidade e desenvolvimento comportamental e cognitivo.

Piora do quadro clínico e risco de suicídio entre adultos
Os adultos jovens, especialmente os que apresentam transtorno depressivo maior, podem correr mais risco de manifestar comportamento suicida durante o tratamento com **Zyparox**. A análise de estudos clínicos controlados por placebo em pacientes adultos com transtornos psiquiátricos evidenciou maior frequência de comportamento suicida nos adultos jovens (prospectivamente definidos como de 18 a 24 anos de idade) tratados com paroxetina em comparação com placebo (17/776 [2,19%] *versus* 5/542 [0,92%]); entretanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa. No grupo de participantes mais velhos (de 25 a 64 anos e maiores de 65 anos), não se observou esse aumento. Entre os adultos com transtorno depressivo maior (de todas as idades), houve aumento significativo da frequência de comportamento suicida nos pacientes tratados com paroxetina em comparação com placebo (11/3.455 [0,32%] *versus* 1/1.978 [0,05%]; todos esses eventos se configuraram como tentativas de suicídio). Entretanto, a maior parte das tentativas (8 em 11) ocorreu entre adultos jovens de 18 a 30 anos que usavam paroxetina. Esses dados sobre transtorno depressivo maior sugerem que a frequência mais alta observada na população adulta jovem com transtornos psiquiátricos pode ser estendida além dos 24 anos de idade.
Os pacientes com depressão podem apresentar piora dos sintomas depressivos ou o surgimento de pensamento e/ou comportamento suicida tomando ou não medicação antidepressiva. O risco persiste até a ocorrência de remissão significativa. A experiência clínica com terapias antidepressivas indica, de modo geral, que o risco de suicídio aumenta no estágio inicial de recuperação.
Outros distúrbios psiquiátricos para os quais **Zyparox** é indicado podem estar associados ao aumento do risco de comportamento suicida, e essas condições também são comorbidades associadas ao transtorno depressivo maior.Ademais, pacientes com história de pensamento e/ou comportamento suicida, adultos jovens e que exibem um grau significativo de ideação suicida s antes do início do tratamento possuem um risco mais elevado para pensamentos e tentativas de suicídio. Todos os pacientes devem ser monitorados quanto a piora do quadro clínico (inclusive desenvolvimento de novos sintomas) e risco de suicídio durante o tratamento, especialmente no início ou em qualquer momento em que haja alteração de dose (aumento ou redução).
Os pacientes (e os cuidadores) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora do quadro geral (inclusive desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de comportamentos ou ideação suicidas, ou pensamentos de ferir a si mesmos e de procurar auxílio médico imediatamente caso isso aconteça. É importante reconhecer que o surgimento de sintomas como agitação, acatisia ou mania pode estar relacionado com a doença subjacente ou com o próprio medicamento (ver, nesta seção, os itens Acatisia e Mania e Transtorno Bipolar e a seção Reações Adversas).
Deve-se considerar a possibilidade de alterar o regime terapêutico, inclusive de descontinuar a medicação, no caso dos pacientes com histórico de piora clínica (inclusive desenvolvimento de novos sintomas) e/ou de surgimento de ideias ou comportamentos suicidas, especialmente se esses sintomas forem graves, de início abrupto ou se não faziam parte do quadro inicial.

Acatisia
Raramente o uso de **Zyparox** ou de outro ISRS relaciona-se ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por sensação de inquietude, agitação psicomotora e incapacidade do paciente de permanecer na mesma posição e geralmente associada a uma sensação de desconforto subjetivo. É mais provável que isso ocorra nas primeiras semanas de tratamento.

Síndrome serotoninérgica/síndrome neuroléptica maligna
Em raros casos, o desenvolvimento de eventos relacionados à síndrome serotoninérgica ou à síndrome neuroléptica maligna pode ocorrer em associação ao tratamento com **Zyparox**, particularmente quando administrado com outra droga serotoninérgica ou neuroléptica. Como essas síndromes podem resultar em risco potencial de morte, deve-se descontinuar o tratamento com **Zyparox** se tais eventos ocorrerem (caracterizados por sintomas como hipertermia, rigidez, mioclonias, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, mudanças de estado mental, incluindo confusão, irritabilidade e agitação extrema progredindo para delírium e coma) e iniciar terapia sintomática de suporte. **Zyparox** não deve ser usado em associação com precursores de serotonina (tais como L-triptofano e oxitriptano) devido ao risco de síndrome serotoninérgica (ver as seções Contraindicações e Advertências e Precauções).

Mania e transtorno bipolar
Um episódio depressivo grave pode ser a manifestação inicial do transtorno bipolar. Acredita-se, de modo geral (hipótese não confirmada por ensaios clínicos), que tratar tal episódio apenas com antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio de mania misto nos pacientes sob risco de transtorno bipolar. Antes de iniciar o tratamento com antidepressivo, os pacientes devem ser adequadamente avaliados para que se determine o risco de transtorno bipolar. Essa avaliação deve abranger história psiquiátrica detalhada, inclusive história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. Deve-se notar que **Zyparox** não foi aprovado para

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

Tamoxifeno
Alguns estudos têm demonstrado que a eficácia do tamoxifeno, medida pelo risco de recaída do câncer de mama / mortalidade, pode ser reduzida quando prescrito em associação com cloridrato de paroxetina de liberação controlada como um resultado da inibição irreversível da paroxetina ao CYP2D6 (ver Interações Medicamentosas). Este risco pode aumentar com a longa duração da co-administração. Quando o tamoxifeno é usado para o tratamento ou prevenção de câncer de mama, os médicos devem considerar o uso de um antidepressivo alternativo com pouca ou nenhuma inibição de CYP2D6.

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

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

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

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

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

Glaucoma
Assim como ocorre com outros ISRS, **Zyparox** pode causar midríase e deve ser usado com cautela nos pacientes com glaucoma de ângulo agudo.

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

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

Hemorragia
Há relatos de sangramento na pele e nas membranas mucosas (inclusive sangramento gastrintestinal) após tratamento com **Zyparox**. Deve-se, portanto, usar o medicamento com cautela em pacientes predispostos a condições hemorrágicas ou sob tratamento concomitante com drogas que aumentam o risco de sangramento.

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

Sintomas observados com a descontinuação de Zyparox em adultos
Em estudos clínicos conduzidos com adultos, observaram-se eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento em 30% dos pacientes que receberam cloridrato de paroxetina em comparação a 20% dos tratados com placebo. Os sintomas decorrentes da descontinuação são diferentes dos resultantes da dependência produzida pelo abuso de substâncias lícitas ou ilícitas.
Há relatos de vertigens, distúrbios sensoriais (inclusive parestesia, sensação de choque elétrico e zumbido), distúrbios do sono (inclusive sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão, sudorese,

cefaleia e diarreia. Geralmente esses sintomas variam de leves a moderados; entretanto, em alguns casos, podem ser graves. Eles ocorrem, normalmente, nos dias seguintes à descontinuação do tratamento, mas existem raros relatos de ocorrências após o esquecimento de uma dose. Esses sintomas são, de modo geral, autolimitados e desaparecem em duas semanas, embora, em alguns indivíduos, esse tempo se prolongue (de dois a três meses ou mais). Dessa forma, recomenda-se retirar **Zyparox** gradualmente, por várias semanas ou meses, até a descontinuação total do tratamento, de acordo com as necessidades do paciente (ver, na seção Posologia e Modo de Usar, o item Descontinuação de **Zyparox**).

Sintomas observados com a descontinuação de Zyparox em crianças e adolescentes
Em estudos clínicos conduzidos com crianças e adolescentes, observaram-se eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento em 32% dos pacientes que receberam **cloridrato de paroxetina** em comparação a 24% dos tratados com placebo. Houve relatos de eventos causados pela descontinuação de **cloridrato de paroxetina** em pelo menos 2% dos pacientes e cuja ocorrência foi no mínimo duas vezes maior do que entre os pacientes tratados com placebo. Esses eventos foram labilidade emocional (inclusive ideação suicida, tentativa de suicídio, alterações de humor e vontade de chorar), nervosismo, vertigem, náusea e dor abdominal (ver a seção Reações Adversas).

Populações especiais
Pacientes idosos
Entre os pacientes idosos, ocorre aumento das concentrações plasmáticas da paroxetina.
Deve-se iniciar a com a posologia recomendada para início do tratamento em adultos, que pode ser aumentada semanalmente com acréscimos de 10 mg/dia, até o máximo de 40 mg/dia, de acordo com a resposta do paciente.

Crianças e adolescentes menores de 18 anos
O uso de **Zyparox** não é indicado para crianças e adolescentes menores de 18 anos (ver as seções Indicações e Advertências e Precauções).

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

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

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

Fertilidade
Alguns estudos clínicos têm demonstrado que os ISRS (incluindo cloridrato de paroxetina), podem afetar a qualidade do esperma. Este efeito parece ser reversível após a descontinuação do tratamento. Alterações na qualidade do esperma pode afetar a fertilidade em alguns homens.

Gravidez e Lactação
Estudos com animais não demonstraram efeitos teratogênicos nem embriotóxicos seletivos.
Estudos epidemiológicos recentes conduzidos entre mulheres grávidas expostas a antidepressivos durante o primeiro trimestre de gestação mostraram aumento do risco de malformações congênitas, particularmente cardiovasculares (como defeitos do septo atrial e ventricular), associadas ao uso da paroxetina. Os dados sugerem que o risco do feto apresentar defeito cardiovascular após exposição materna à paroxetina é de aproximadamente 1/50 em comparação com a taxa esperada de incidência desses efeitos na população geral, que é de aproximadamente 1/100.
O médico precisa avaliar alternativas possíveis de tratamento para mulheres grávidas ou que planejam engravidar e somente prescrever **Zyparox** quando os benefícios potenciais justificarem os riscos. No caso da opção pela descontinuação do tratamento, o médico deve observar a seção Posologia e Modo de Usar (item Descontinuação de **Zyparox**) e a seção Advertências e Precauções (item Sintomas Observados com a Descontinuação de **Zyparox** em Adultos).
Houve relatos de nascimento prematuro em casos de mulheres grávidas expostas à paroxetina ou a outros ISRS, entretanto não se estabeleceu nenhuma relação causal.

Deve-se monitorar o recém-nascido caso a mãe tenha dado continuidade ao tratamento com **Zyparox** nos estágios finais da gravidez, uma vez que houve relatos de complicações em neonatos expostos à paroxetina ou a outros ISRS após o terceiro trimestre de gravidez. Entretanto, não foi possível estabelecer uma relação causal com a terapia. Os achados clínicos relatados incluem: desconforto respiratório, cianose, apneia, convulsões, instabilidade térmica, dificuldade de amamentar, vômito, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiper-reflexia, tremor, nervosismo, irritabilidade, letargia, choro constante e sonolência. Em alguns casos, os sintomas foram descritos como síndrome de abstinência neonatal. A maior parte das complicações ocorreu imediatamente ou pouco após o nascimento (menos de 24 horas).
Estudos epidemiológicos mostraram que o uso de ISRS (inclusive da paroxetina) na gravidez, particularmente na gravidez avançada, associou-se ao aumento do risco de hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos. O aumento de risco entre crianças nascidas de mulheres que usaram ISRS nos estágios mais avançados de gestação revelou-se de quatro a cinco vezes maior que o observado na população geral (taxa de 1 a 2 em cada grupo de 1.000 grávidas).
Uma pequena quantidade de paroxetina é excretada no leite materno. Em estudos publicados, as concentrações séricas em crianças amamentadas foram indetectáveis (<2 ng/mL) ou muito baixas (<4 ng/mL). Não se observaram sinais de efeitos da droga nessas crianças. Contudo, **Zyparox** não deve ser usado durante a amamentação, a menos que os benefícios esperados para a mãe justifiquem os riscos potenciais para a criança.
Categoria D de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas serotoninérgicas: assim como ocorre com outros ISRS, a coadministração de drogas serotoninérgicas pode levar ao aumento dos efeitos associados à 5-HT, ou síndrome serotoninérgica (ver a seção Advertências e Precauções). Deve-se ter cuidado e efetuar monitoramento clínico minucioso ao combinar **Zyparox** com drogas serotoninérgicas (inclusive IMAO, L-triptofano, triptano, tramadol, linezolida, ISRS, lítio, fentanil e preparações à base de erva-de-são-joão, ou *Hypericum perforatum*).
O uso concomitante de **Zyparox** e inibidores da MAO (incluindo linezolida, um antibiótico que é um inibidor reversível não seletivo da MAO e cloreto de metiltionina (azul de metileno) é contra-indicado (ver seção 4. Contra-indicações).
Pimozida: em estudo de dose única e baixa da pimozida (2 mg), em coadministração com a paroxetina, foi demonstrado aumento nos níveis de pimozida . Isso se explica pelas conhecidas propriedades da paroxetina de inibir a CYP2D6. Devido à estreita janela terapêutica da pimozida e a sua conhecida capacidade de prolongar o intervalo QT, seu uso concomitante com **Zyparox** é contraindicado (ver a seção 4. Contraindicações).
Enzimas metabolizadoras de drogas: o metabolismo e a farmacocinética da paroxetina podem ser afetados pela indução ou inibição de enzimas metabolizadoras de drogas.
Quando **Zyparox** é coadministrado com um inibidor conhecido da enzima metabolizadora, deve-se cogitar o uso das doses mais baixas da faixa terapêutica. Não se deve considerar necessário nenhum ajuste da dose inicial quando a droga coadministrada for um indutor conhecido (como carbamazepina, rifampicina, fenobarbital e fenitoína). Qualquer ajuste de dose subsequente deve ser determinado pelos efeitos clínicos (tolerabilidade e eficácia).
Fosamprenavir/ritonavir: a coadministração de fosamprenavir/ritonavir e da paroxetina reduz significativamente os níveis plasmáticos desta última. Qualquer ajuste de dose deve levar em conta o efeito clínico (tolerabilidade e eficácia).
Prociclidina: a administração diária da paroxetina aumenta significativamente os níveis plasmáticos da prociclidina. Se houver efeitos anticolinérgicos, a dose de prociclidina deve ser reduzida.
Anticonvulsivantes: a administração concomitante de drogas como carbamazepina, fenitoína e valproato de sódio não parece interferir no perfil farmacocinético/farmacodinâmico em pacientes epiléticos.
Potencial inibitório da paroxetina sobre a CYP2D6: assim como os demais antidepressivos, inclusive outros ISRS, a paroxetina inibe a CYP2D6, enzima hepática do citocromo P450. Essa inibição pode conduzir ao aumento da concentração plasmática de drogas coadministradas metabolizadas pela CYP2D6. Isso abrange certos antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina, nortriptilina, imipramina e desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (como perfenazina e tioridazina [ver a seção Contraindicações]), risperidona, atomoxetina, certos antiarrítmicos do tipo 1c (como propafenona e flecainida) e metoprolol.
Tamoxifeno tem um metabólito ativo importante, endoxifen, que é produzido pela CYP2D6 e que contribui significativamente para a eficácia do tamoxifen. A inibição irreversível da CYP2D6 pela paroxetina leva a concentrações plasmáticas reduzidas de endoxifen (ver Advertências e Precauções).
CYP3A4: um estudo de interação *in vivo* sobre coadministração, no estado de equilíbrio, de paroxetina e terfenadina, um substrato da enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4), revelou que a paroxetina não afetou a

farmacocinética da terfenadina. Um estudo similar sobre interação *in vivo* revelou que a paroxetina não afetou a farmacocinética do alprazolam e vice-versa. A administração concomitante de paroxetina com terfenadina, alprazolam ou outras drogas que sejam substratos da CYP3A4 não devem ser consideradas perigosas.
Estudos clínicos demonstraram que a absorção e a farmacocinética da paroxetina não são afetadas ou são marginalmente afetadas (em níveis que não exigem ajustes de dose) por:
• alimentos;
• antiácidos;
• digoxina;
• propranolol;
• álcool (a paroxetina não potencializa a redução da habilidade motora e mental causada pelo álcool, entretanto, o uso concomitante de paroxetina e álcool não é recomendável).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). Proteger da umidade. O produto tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

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

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

Aspecto físico/características organolépticas
Os comprimidos de **Zyparox** de 20 mg são azuis, arredondados, biconvexos, revestidos, sendo um lado liso e outro com linha divisória.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Posologia
Adultos
Segundo se recomenda no caso de todas as drogas antidepressivas, a posologia deve ser avaliada e ajustada, se necessário, duas ou três semanas após o início do tratamento, reajustando-se, a partir de então, conforme for clinicamente apropriado.
Os pacientes devem ser tratados por período suficiente para garantir a resolução dos sintomas. Esse período pode ser de vários meses para o tratamento da depressão ou mais longo para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo ou do transtorno do pânico.
Assim como ocorre com muitos fármacos psicoativos, deve-se evitar a descontinuação abrupta de **Zyparox** (ver a seção Reações Adversas).

Depressão
A dose recomendada é de 20 mg ao dia. Para alguns pacientes, pode ser necessário aumentar a dosagem. Isso deve ser feito gradativamente, com acréscimos de 10 mg até atingir a dose máxima de 50 mg, de acordo com a resposta do paciente.

Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)
A dose recomendada é de 40 mg ao dia. O tratamento deve ser iniciado com 20 mg ao dia, aumentando-se semanalmente a dose com acréscimos de 10 mg. Alguns pacientes se beneficiam do aumento da dosagem até o máximo de 60 mg/dia.

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

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

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

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

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

Descontinuação de Zyparox
Assim como ocorre com outros medicamentos psicoativos, deve-se evitar a descontinuação abrupta de **Zyparox** (ver as seções Reações Adversas e Advertências e Precauções). O regime de diminuição de dose, usado em estudos clínicos recentes, envolve redução na dose diária de 10 mg em intervalos semanais.
Ao atingir a dose diária de 20 mg, os pacientes mantiveram essa posologia por uma semana antes da descontinuação do tratamento. Caso ocorram sintomas intoleráveis após a redução da dose ou a descontinuação do tratamento, deve-se considerar o uso da dosagem prescrita previamente. Na sequência, o médico deve continuar reduzindo a dose de modo mais gradual.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Algumas das reações adversas listadas abaixo podem diminuir de intensidade e frequência com a continuação do tratamento e geralmente não levam a sua suspensão. As reações adversas estão listadas abaixo e classificadas por frequência, definidas como muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (>1/10.000 e <1/1.000) e muito raras (<1/10.000), incluindo-se os casos isolados. As frequências das reações adversas comuns e incomuns foram geralmente determinadas com base em dados de segurança agrupados, obtidos de estudos clínicos com população superior a 8.000 pacientes tratados com paroxetina e avaliados como de incidência maior que no grupo placebo. Os eventos raros e muito raros foram determinados, de modo geral, com base em informações obtidas no período de pós-comercialização e se referem mais à taxa de relatos do que à frequência real.
Reações muito comuns (>1/10)
• náusea
• disfunção sexual

Reações comuns (>1/100 e <1/10)
• vertigem, distúrbios sensoriais, distúrbios do sono, ansiedade, dor de cabeça
• astenia, ganho de peso corporal
• sudorese
• agitação
• constipação, diarreia, vômitos, boca seca
• bocejos
• visão turva
• vertigem, tremor e dor de cabeça
• sonolência, insônia, agitação, sonhos anormais (inclusive pesadelos)
• aumento dos níveis de colesterol, diminuição do apetite

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)
• tremor, confusão, sudorese, diarreia
• retenção urinária, incontinência urinária
• *rash* cutâneo (exantema)
• midríase (ver a seção Advertências e Precauções)
• hipotensão postural
• taquicardia sinusial

• distúrbios extrapiramidais (houve relatos de distúrbios extrapiramidais, inclusive de distonia orofacial, ocorridos em pacientes com transtornos de movimento subjacentes ou que faziam uso de medicação neuroléptica)
• confusão, alucinações
• sangramento anormal, predominantemente da pele e das membranas mucosas (sobretudo equimose)

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)
• hiperprolactinemia/galactorreia
• elevação das enzimas hepáticas (houve relatos de aumento das enzimas hepáticas e, muito raramente, também de eventos hepáticos pós-comercialização, como hepatite, às vezes associada à icterícia, ou deficiência hepática; a descontinuação do uso da paroxetina deve ser considerada se houver elevação dos resultados dos testes de função hepática)
• convulsões, acatisia, síndrome das pernas inquietas (SPI)
• hiponatremia (houve relatos de hiponatremia predominantemente em pacientes idosos e, algumas vezes, devido à síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético, ou ADH)
• manifestações maníacas (tais sintomas também podem ser decorrentes de doença subjacente)

Reações muito raras (<1/10.000)
• trombocitopenia
• manifestações alérgicas (inclusive urticária e angioedema)
• síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ADH)
• síndrome serotoninérgica (os sintomas incluem agitação, confusão, diaforese, alucinações, hiper-reflexia, mioclonia, taquicardia e tremores)
• glaucoma agudo
• sangramento gastrintestinal
• eventos hepáticos (como hepatite, às vezes associada à icterícia, ou insuficiência hepática; houve relatos de elevação das enzimas hepáticas e também, muito raramente, de eventos hepáticos pós-comercialização, como hepatite, às vezes associada à icterícia, ou deficiência hepática; a descontinuação do uso da paroxetina deve ser considerada se houver elevação dos resultados dos testes de função hepática)
• fotossensibilidade
• edema periférico
• reacções cutâneas graves (incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica)
• Sintomas observados na descontinuação do tratamento com paroxetina

Reações comuns (>1/100 e <1/10)
• vertigem
• distúrbios sensoriais
• distúrbios do sono
• ansiedade
• dor de cabeça

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):
• agitação
• náusea
• tremor
• confusão
• sudorese
• diarreia

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

Reações adversas observadas em estudos clínicos pediátricos
Nesses estudos, houve relatos dos seguintes eventos adversos ocorridos entre pelo menos 2% dos pacientes, com incidência no mínimo duas vezes maior do que a observada no grupo de placebo: labilidade emocional (inclusive autoagressão, pensamento e/ou comportamento suicida, choro e flutuações de humor), hostilidade, diminuição do apetite, tremor, sudorese, hipercinesia e agitação. Sintomas como pensamento e/ou comportamento suicida foram observados principalmente em estudos clínicos que envolveram adolescentes com transtorno depressivo maior. Observou-se hostilidade particularmente em crianças com transtorno obsessivo-compulsivo e, em especial, em crianças menores de 12 anos de idade.
Em estudos que utilizaram esquema de titulação de dose (redução da posologia de 10 mg/dia em intervalos semanais até a dose de 10 mg/dia por uma semana), os sintomas reportados durante a fase de titulação ou com a descontinuação de **cloridrato de paroxetina** entre pelo menos 2% dos pacientes ocorridos no mínimo duas vezes mais que no grupo de placebo foram: labilidade emocional, nervosismo, vertigem, náuseas e dores abdominais (ver a seção Advertências e Precauções).
Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Uma ampla margem de segurança fica evidente tomando-se como base os dados disponíveis. Houve relatos de casos de superdosagem em pacientes que tomaram até 2.000 mg de paroxetina isoladamente ou em combinação com outras drogas, inclusive álcool. As experiências de superdosagem de **Zyparox** demonstraram, além dos eventos observados na seção "Reações Adversas", os seguintes sintomas: febre, alterações da pressão arterial, contrações musculares involuntárias, ansiedade e taquicardia.
Houve relatos ocasionais de coma ou alterações do ECG, muito raramente com evolução fatal, em especial quando **Zyparox** foi administrado em associação com outras drogas psicotrópicas, com ou sem álcool.
Não se conhece nenhum antídoto específico.
O tratamento deve consistir de medidas gerais empregadas nos casos de superdosagem de qualquer antidepressivo. O cuidado com o paciente deve estar de acordo com a indicação clínica ou conforme recomendações dos centros nacionais de intoxicação (se disponíveis).

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

III. DIZERES LEGAIS

Nº de Registro M.S. 1.5651.0013
Farmacêutica Responsável: Ana Luísa Coimbra de Almeida
CRF-RJ nº 13227

Fabricado por:
CADILA HEALTHCARE LIMITED.
Sarkhej-Bavla N.H. No8 A – Moraiya,
Tal: SanandAhmedabad–Índia
Mfg. Lic Nº G/1486

Importado por:
ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.
Estrada Governador Chagas Freitas, 340
Ilha do Governador – Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 05.254.971/0001-81

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 282 11 27
www.zydusbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

N. Lote, Fabricação e Validade. Vide Cartucho.