

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ROXETIN XR

cloridrato de paroxetina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação modificada.

Comprimido revestido de liberação modificada 12,5 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

Comprimido revestido de liberação modificada 25 mg: embalagens com 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação modificada de 12,5 mg contém:

cloridrato de paroxetina (hemi-hidratado)..... 13,884*

excipientes** q.s.p 1 comprimido

*Cada 13,884 de cloridrato de paroxetina hemi-hidratado equivalem a 12,5 mg de paroxetina base.

**Excipientes: lactose monohidratada, hipromelose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, beenato de glicerila, óxido de ferro amarelo, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, laurilsulfato de sódio, polissorbato 80, água deionizada, talco, citrato de trietila.

Cada comprimido revestido de liberação modificada de 25 mg contém:

cloridrato de paroxetina (hemi-hidratado)..... 27,767*

excipientes** q.s.p 1 comprimido

*Cada 27,767 de cloridrato de paroxetina hemi-hidratado equivalem a 25,0 mg de paroxetina base.

**Excipientes: lactose monohidratada, hipromelose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, beenato de glicerila, óxido de ferro vermelho, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, laurilsulfato de sódio, polissorbato 80, água deionizada, talco, citrato de trietila.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Adultos

Transtorno depressivo maior:

Roxetin XR é indicado para o tratamento dos sintomas do transtorno depressivo maior.

Transtorno do pânico:

O cloridrato de paroxetina mostrou-se eficaz no tratamento do transtorno do pânico com e sem agorafobia.

Transtorno disfórico pré-menstrual:

Roxetin XR é indicado para o tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual (PMDD).

Transtorno de ansiedade social (fobia social)

O cloridrato de paroxetina demonstrou ser eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade social, ou fobia social. A eficácia dos comprimidos de cloridrato de paroxetina no tratamento de longa duração do transtorno de ansiedade social (fobia social) não foi avaliada.

Portanto, se o cloridrato de paroxetina tiver de ser administrado por períodos prolongados para tratamento desse transtorno, o médico deve reavaliar periodicamente a utilidade a longo prazo deste medicamento para cada paciente.

Crianças e adolescentes (menores de 18 anos)

Não é recomendado o uso de **Roxetin XR**, em qualquer de suas indicações, em crianças e adolescentes menores de 18 anos (ver Advertências e Precauções). A eficácia dos comprimidos de cloridrato de paroxetina não foi estudada em indivíduos dessa faixa etária. Estudos clínicos controlados do uso de paroxetina em comprimidos de liberação imediata em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior não demonstraram eficácia e não apoiam o uso de paroxetina no tratamento de crianças com depressão (ver Advertências e Precauções).

A segurança e a eficácia da paroxetina em crianças com menos que 7 anos de idade não foram avaliadas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O risco relativo de recorrência de depressão maior em idosos tratados com psicoterapia mais placebo foi 140% mais elevado que entre pacientes que receberam paroxetina, após um período de dois anos de acompanhamento [1].

- Em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (GAD), a paroxetina é eficaz, mesmo a longo prazo, propiciando 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 [2], [3], [4].

- No transtorno disfórico pré-menstrual (PMDD), a paroxetina de liberação modificada – administrada de forma intermitente em doses de 12,5 ou 25 mg/dia durante a segunda metade do ciclo menstrual – melhorou significativamente o humor durante a fase lútea, bem como a gravidade dos sintomas e o comprometimento funcional[5]. A paroxetina de liberação modificada também foi eficaz em tratamento contínuo, com doses de 12,5 a 25 mg/dia, com apenas cerca de 10% de descontinuação [6]

- No transtorno do pânico, o uso de paroxetina de liberação modificada resultou em 73% dos pacientes livres de sintomas após dois meses de tratamento. O perfil de tolerabilidade mostrou-se bastante próximo do de placebo: descontinuação em 11% dos pacientes e eventos adversos graves na mesma proporção observada com placebo, de 2%.

- Em pacientes ambulatoriais com transtorno depressivo maior (MDD) grave, a paroxetina de liberação modificada é eficaz e bem tolerada, com resposta até 140% superior à obtida com placebo e índices de descontinuação por eventos adversos inferiores a 10%. [7] Em casos moderados, a dose de 25 mg/dia reduziu significativamente as manifestações depressivas e ansiosas, com chances de remissão 96% superiores às observadas com placebo.

Adicionalmente, a paroxetina de liberação modificada apresentou boa tolerabilidade em doses de até 50 mg/dia [8]

[1] REYNOLDS, CF. et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*, 354(11):1130-8, 2006.

[2] VAN AMERINGEN, M. et al. An evaluation of paroxetine in generalised social anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 6(5):819-30, 2005.

[3] BALL, SG. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. *J Clin Psychiatry*, 66(1):94-99, 2005.

[4] BALLENGER, JC. et al. Remission rates in patients with anxiety disorders treated with paroxetine. *J Clin Psychiatry*, 65(12):1696-707, 2004.

5) STEINER, M. et al. Luteal phase dosing with paroxetine controlled release (CR) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 193(2):352-60, 2005.

[6] COHEN, LS. et al. Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*, 66(5): 707-13, 2004.

[7] 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.

[8] TRIVEDI, MH. et al. Effectiveness of low doses of paroxetine controlled release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 65(10):1356-64, 2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A paroxetina é um potente e seletivo inibidor de 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 sua inibição específica da recaptação de 5-HT pelos neurônios cerebrais.

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

A paroxetina possui baixa afinidade pelos os receptores colinérgicos muscarínicos, e estudos em animais demonstraram fraca atividade anticolinérgica.

De acordo com sua ação seletiva, estudos *in vitro* indicaram que, em contraste com os antidepressivos tricíclicos, a paroxetina tem pouca afinidade pelos receptores adrenérgicos $\alpha 1$, $\alpha 2$ e β , dopaminérgicos (D2), 5-HT1, 5-HT2 e histamínicos. Essa pouca interação com receptores pós-sinápticos *in vitro* está substanciada por estudos *in vivo*, que demonstram ausência de propriedade depressora do SNC e de propriedade hipotensiva.

Efeitos Farmacodinâmicos

A paroxetina não prejudica a função psicomotora e não potencializa o efeito depressor do etanol.

Assim como outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina (5-HT), a paroxetina provoca sintomas de estimulação excessiva dos receptores 5-HT quando administrada a animais previamente tratados com inibidores da MAO ou triptofano.

Estudos comportamentais e de 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.

Não produz alterações clinicamente significativas na pressão arterial, na frequência cardíaca e no ECG após ser administrada a indivíduos saudáveis.

Estudos indicaram que, em contraste com antidepressivos que inibem a recaptação da noradrenalina, a paroxetina possui propensão muito reduzida a inibir o efeito anti-hipertensivo da guanetidina.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A paroxetina é bem absorvida após administração oral e apresenta metabolismo de primeira passagem. Os comprimidos de cloridrato de paroxetina controlam a taxa de dissolução da paroxetina por um período de quatro a cinco horas. Além de controlar a taxa de liberação da droga *in vivo*, o revestimento entérico retarda o início da liberação da droga até que os comprimidos de cloridrato de paroxetina tenham deixado o estômago. Em comparação à formulação de liberação imediata, os comprimidos de liberação modificada possuem uma taxa de absorção reduzida.

Devido ao metabolismo de primeira passagem, a quantidade de paroxetina disponível na circulação sistêmica é menor do que a absorvida pelo trato gastrointestinal.

O estado de equilíbrio dos níveis sistêmicos é atingido em 7 a 14 dias após o início do tratamento, e a farmacocinética parece não se alterar durante o uso prolongado.

Distribuição

A paroxetina é extensamente distribuída nos tecidos; cálculos farmacocinéticos indicam que apenas 1% da paroxetina corporal reside no plasma.

Em concentrações terapêuticas, aproximadamente 95% da paroxetina presente no plasma está ligada a proteínas.

Não foi encontrada correlação entre concentrações plasmáticas de paroxetina e efeitos clínicos.

Metabolismo

Os principais metabólitos da paroxetina são polares e conjugados por oxidação e metilação, sendo rapidamente metabolizados. Considerando a relativa falta de atividade farmacológica, é muito pouco provável que eles contribuam com os efeitos terapêuticos de cloridrato de paroxetina.

O metabolismo não compromete a ação seletiva da paroxetina na recaptação de 5-HT neuronal.

Excreção

A excreção urinária de paroxetina inalterada é geralmente menor que 2% da dose, enquanto que a excreção de metabólitos é de cerca de 64% da dose. Aproximadamente 36% da dose são excretados nas fezes, provavelmente via bile, e a paroxetina inalterada representa menos de 1% do excretado. Dessa forma, a paroxetina é eliminada quase que inteiramente por metabolismo.

A excreção de metabólitos é bifásica, sendo inicialmente resultado do efeito do metabolismo de primeira passagem e subsequentemente controlada pela eliminação sistêmica da paroxetina.

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

População Especial

Idosos e Insuficiência hepática/renal

Pacientes idosos, com insuficiência renal grave e aqueles com insuficiência hepática apresentaram concentrações plasmáticas discretamente aumentadas de paroxetina, mas a faixa de concentrações plasmáticas nesses pacientes se sobrepõe à de adultos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Roxetin XR é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente do produto.

Roxetin XR não deve ser usado concomitantemente com inibidores da monoaminoxidase (MAO), incluindo a linezolida – antibiótico inibidor não seletivo e reversível da MAO e cloreto de metiltionina (azul de metileno),- nem no intervalo de até duas semanas após o término do tratamento com esses inibidores. Da mesma forma, os inibidores da MAO não devem ser iniciados no intervalo de até duas semanas após o término do tratamento com **Roxetin XR** (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Roxetin XR não deve ser usado concomitantemente com tioridazina, uma vez que, como outras drogas que inibem a enzima hepática CYP450 2D6, a paroxetina pode elevar os níveis plasmáticos da tioridazina (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). A administração de tioridazina isoladamente pode levar a prolongamento do intervalo QTc, com arritmia ventricular grave associada, como *torsades de pointes*, e a morte súbita.

Roxetin XR não deve ser usado concomitantemente com pimozida (ver 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 utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Crianças e Adolescentes (com menos de 18 anos)

O tratamento com antidepressivos é associado a aumento do risco de pensamento e comportamento suicidas em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior e outros distúrbios psiquiátricos. Em estudos clínicos que utilizaram paroxetina em crianças e adolescentes, eventos adversos relacionados à possibilidade de suicídio (pensamento ou comportamento suicidas) e à hostilidade (predominantemente agressão, comportamento opositor ou raiva) foram mais frequentemente observados em pacientes tratados com paroxetina do que nos que receberam placebo (ver REAÇÕES ADVERSAS). Existem poucos dados da segurança de longo prazo em crianças e adolescentes relacionados a crescimento, maturidade e desenvolvimento comportamental.

Piora do quadro clínico e risco de suicídio em adultos

Adultos jovens, especialmente aqueles com transtorno depressivo maior, podem apresentar aumento do risco de comportamento suicida durante o tratamento com paroxetina. Uma análise de estudos placebo-controlados em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou maior frequência de comportamento suicida em adultos jovens (prospectivamente definidos como entre 18 e 24 anos) tratados com paroxetina, em comparação com placebo (17/776 [2,19%] versus 5/542 [0,92%]). Essa diferença, entretanto, não foi estatisticamente significativa.

Em outro grupo, com maior idade (acima de 25 anos), tal aumento não foi observado. Em adultos com transtorno depressivo maior, de todas as idades, houve aumento significativo da frequência do comportamento suicida em pacientes tratados com paroxetina em comparação com placebo (11/3.455 [0,32%] versus 1/1.978 [0,05%]); todos esses

eventos foram tentativas de suicídio. Entretanto, a maior parte dessas tentativas de suicídio observadas com paroxetina (ou seja, 8 em 11) ocorreu em adultos jovens entre 18 e 30 anos. Esses dados relativos a transtorno depressivo maior sugerem que a frequência mais alta observada na população adulta jovem com distúrbios psiquiátricos pode ser estendida para além dos 24 anos de idade.

Pacientes com depressão podem apresentar piora dos sintomas depressivos e/ou pensamento e comportamento suicidas, independentemente de tomarem medicação antidepressiva. O risco persiste até que uma regressão significativa ocorra. A experiência clínica com antidepressivos indica, em geral, que o risco de suicídio aumenta no estágio inicial de recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais a paroxetina é indicada podem estar associados a aumento do risco de comportamento suicida, e essas condições também podem ser comorbidades associadas ao transtorno depressivo maior. Ademais, pacientes com história de comportamento ou pensamento suicidas, adultos jovens e aqueles pacientes que exibem um grau significativo de potencial suicida antes do início do tratamento possuem alto risco de cometer suicídio. O médico deve monitorar os seus pacientes quanto à piora do quadro (o que inclui o desenvolvimento de novos sintomas) e a suicídios durante o tratamento, especialmente no início dele, assim como em qualquer momento em que haja alteração de dosagem, seja aumento, seja redução.

Também é necessário alertar os pacientes e as pessoas que cuidam deles sobre a necessidade de estar atentos a qualquer piora do quadro geral (o que inclui o desenvolvimento de novos sintomas), bem como ao aparecimento de comportamento/pensamento suicidas ou pensamentos de ferir a si mesmo, e de procurar cuidados médicos imediatamente caso esses sintomas apareçam. A piora pode ser reconhecida com o aparecimento de alguns sintomas, como agitação, acatisia e mania, que podem estar relacionados com a situação da doença subjacente ou com o uso do medicamento (ver **Acatisia, Mania, Transtorno Bipolar em REAÇÕES ADVERSAS**).

Ademais, o médico deve considerar alterações do regime terapêutico, e até a possibilidade de descontinuação da medicação, nos pacientes com experiência de piora clínica (que inclui o desenvolvimento de novos sintomas), bem como nos pacientes em que observar o surgimento de pensamento ou comportamento suicidas. Isso é ainda mais importante se tais sintomas forem graves, iniciarem-se abruptamente ou se não faziam parte dos sintomas do paciente.

Acatisia

Raramente o uso de paroxetina ou outros ISRSs tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia – caracterizada pela sensação de inquietude e agitação psicomotora, representada pela incapacidade de permanecer sentado ou levantado e geralmente associada a 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 durante o tratamento com paroxetina, particularmente quando administrada em associação com outra medicação serotoninérgica ou neuroléptica. Esses eventos são caracterizados pelo seguinte grupo de sintomas: hipertermia, rigidez, mioclonus, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e mudanças de estado mental (que incluem confusão, irritabilidade, agitação extrema e progridem para delírio e coma).

Como essa síndrome pode resultar numa potencial condição de risco de vida, se tais sintomas ocorrerem o médico deve descontinuar o tratamento com paroxetina e iniciar o tratamento sintomático de suporte. Ainda devido ao risco de síndrome serotoninérgica, a paroxetina não deve ser usada em associação com precursores de serotonina, como L-tryptofano e oxitriptano (ver **CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Mania e transtorno bipolar

Um episódio depressivo grave pode ser a manifestação inicial do transtorno bipolar. Geralmente se acredita (embora essa hipótese não tenha sido confirmada em ensaios clínicos) que o tratamento desse episódio com um único antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio de mania ou misto em paciente sob risco de apresentar transtorno bipolar. Antes de usar um antidepressivo, os pacientes devem ser adequadamente avaliados para determinar o risco de transtorno bipolar. O médico deve incluir nessa avaliação a história psiquiátrica detalhada, que abrange história familiar de suicídios, transtorno bipolar e depressão. Note-se que a paroxetina não é aprovada para tratamento de transtorno bipolar e que, como todo antidepressivo, deve ser usada com cautela em pacientes com história de mania.

Tamoxifeno

Alguns estudos têm demonstrado que a eficácia do tamoxifeno, medida pelo risco de recaída do câncer de mama / mortalidade, pode ser reduzida quando prescrito em associação com cloridrato de paroxetina como um resultado da inibição irreversível da paroxetina ao CYP2D6 (ver o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Este risco pode aumentar com a longa duração da coadministração. Quando o tamoxifeno é usado para o tratamento ou prevenção de câncer de mama, os médicos devem considerar o uso de um antidepressivo alternativo com pouca ou nenhuma inibição de CYP2D6.

Fratura óssea

Os estudos epidemiológicos sobre risco de fratura após a exposição a alguns antidepressivos, entre eles os ISRSs, têm relatado uma associação entre tratamento e fraturas. O risco ocorre durante o uso do medicamento e é maior nas fases iniciais. O médico deve considerar este risco no tratamento de seus pacientes com cloridrato de paroxetina.

Inibidores da monoaminoxidase (MAO)

O tratamento com cloridrato de paroxetina deve ser evitado por pelo menos duas semanas após o término do tratamento com inibidores da MAO, e a dosagem de cloridrato de paroxetina deve ser aumentada gradativamente, até que uma resposta ótima seja alcançada (ver CONTRAINDICAÇÕES E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Insuficiência renal/hepática

Em pacientes com insuficiência renal grave ou hepática, este medicamento deve ser administrado com cautela (ver o . POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Epilepsia

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

Convulsões

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

Eletroconvulsoterapia (ECT)

Há pouca experiência clínica com a administração concomitante de cloridrato de paroxetina em pacientes sob ECT.

Glaucoma

Da mesma forma que outros ISRSs, a paroxetina pode causar midríase e deve ser usada com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo agudo.

Hiponatremia

Há raros relatos de hiponatremia, a maioria em idosos. A hiponatremia geralmente se reverte com a descontinuação da paroxetina.

Hemorragia

Relatou-se sangramento na pele e nas membranas mucosas (inclusive sangramento gastrointestinal e ginecológico) após tratamento com cloridrato de paroxetina. Portanto, este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes sob tratamento concomitante com drogas que aumentam o risco de sangramento e naqueles que têm predisposição ou tendência conhecida a sangramento (ver REAÇÕES ADVERSAS). Os ISRS podem aumentar o risco de hemorragia pós-parto (ver GRAVIDEZ E LACTAÇÃO).

Problemas cardíacos

Da mesma forma que ocorre com todas as drogas psicoativas, cloridrato de paroxetina deve ser utilizado com cautela em pacientes com problemas cardíacos.

Sintomas observados com a descontinuação de cloridrato de paroxetina em adultos

Em estudos clínicos conduzidos com adultos, observaram-se eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento em 30% dos pacientes que receberam cloridrato de paroxetina em comparação a 20% dos tratados com

placebo. Os sintomas decorrentes da descontinuação são diferentes dos resultantes da dependência produzida pelo abuso de substâncias lícitas ou ilícitas.

Há relatos de vertigens, distúrbios sensoriais (inclusive parestesia, sensação de choque elétrico e zumbido), distúrbios do sono (inclusive sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão, sudorese, cefaleia e diarreia. Geralmente esses sintomas variam de leves a moderados; entretanto, em alguns casos, podem ser graves. Eles ocorrem, normalmente, nos dias seguintes à descontinuação do tratamento, mas existem raros relatos de ocorrências após o esquecimento de uma dose. Esses sintomas são, de modo geral, autolimitados e desaparecem em duas semanas, embora, em alguns indivíduos, esse tempo se prolongue (de dois a três meses ou mais). Dessa forma, recomenda-se retirar cloridrato de paroxetina gradualmente, por várias semanas ou meses, até a descontinuação total do tratamento, de acordo com as necessidades do paciente (ver Descontinuação de Roxetin XR em POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Disfunção sexual

Inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS) podem causar sintomas de disfunção sexual. Houve relatos de relações sexuais duradouras, disfunção em que os sintomas continuaram apesar da descontinuação dos ISRS.

Sintomas observados com a descontinuação de cloridrato de paroxetina em crianças e adolescentes

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Experiências clínicas têm demonstrado que o tratamento com cloridrato de paroxetina não está associado à deterioração das funções cognitiva e psicomotora.

Contudo, como com todas as drogas psicoativas, os pacientes devem ser advertidos quanto a prováveis limitações em sua capacidade de dirigir veículos motorizados ou operar máquinas.

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.

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 em animais não demonstraram nenhum efeito teratogênico ou embriotóxico seletivo.

Estudos epidemiológicos em grávidas, especialmente na gravidez avançada, após exposição materna a antidepressivos durante o primeiro trimestre de gravidez, mostraram aumento do risco de malformações congênitas, particularmente cardiovasculares (como defeitos do septo atrial e ventricular), associado ao uso de paroxetina. Os dados sugerem que o risco de o feto ter um defeito cardiovascular após a exposição materna a paroxetina é de aproximadamente 1/50, enquanto a taxa esperada desses efeitos na população em geral é de aproximadamente 1/100.

O médico deve avaliar a possibilidade de tratamentos alternativos em mulheres grávidas ou que planejam engravidar; a prescrição de cloridrato de paroxetina somente deve ser feita quando os benefícios potenciais justificarem os riscos. Se optar pela descontinuação do tratamento, deve observar as recomendações da seção Descontinuação de cloridrato de paroxetina, em POSOLOGIA E MODO DE USAR, e da seção Sintomas observados com a descontinuação de cloridrato de paroxetina em adultos, em ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Houve relatos de nascimento prematuro em mulheres grávidas expostas à paroxetina ou outros ISRSs, entretanto não foi estabelecida uma relação causal.

Os dados observacionais forneceram evidências de um risco aumentado (menos de duas vezes) de hemorragia pós-parto após a exposição a ISRS um mês antes do nascimento.

Deve-se monitorar o recém-nascido caso a mãe tenha dado continuidade ao tratamento com paroxetina nos estágios finais da gravidez. Houve relatos de complicações em neonatos expostos a paroxetina ou outros ISRSs após o terceiro trimestre da gravidez, embora a relação causal com o tratamento ainda não tenha sido estabelecida. Os achados clínicos relatados são: desconforto respiratório, cianose, apneia, convulsões, instabilidade térmica, dificuldade de amamentar, vômito, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, nervosismo, irritabilidade, letargia, choro constante e sonolência. Em alguns casos, os sintomas foram descritos como síndrome de abstinência neonatal. A maioria das complicações ocorreu imediatamente ou logo em seguida ao nascimento (em menos de 24 horas).

Estudos epidemiológicos mostraram que o uso de ISRSs, entre eles paroxetina, na gravidez, particularmente na gravidez avançada, foi associado a aumento do risco de hipertensão pulmonar persistente em recém-nascidos (PPHN). O risco aumentado entre crianças nascidas de mulheres que usaram ISRSs nos estágios mais avançados da gravidez foi descrito como quatro a cinco vezes maior que o observado na população geral (taxa de 1 a 2 para cada 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 efeito da droga nessas crianças. Contudo, a paroxetina não deve ser usada durante a amamentação, a não ser que os benefícios esperados para a mãe justifiquem os potenciais riscos para a criança.

Este medicamento contém lactose.

Categoria D de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas serotoninérgicas: Assim como ocorre com outros ISRSs, a coadministração de cloridrato de paroxetina com drogas serotoninérgicas pode levar a aumento dos efeitos associados ao 5-HT (ver Síndrome serotoninérgica/síndrome neuroléptica maligna, em ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O médico deve ser cauteloso ao associar drogas serotoninérgicas com cloridrato de paroxetina (L-triptofano, triptano, tramadol, ISRSs, lítio, fentanila ou preparações que utilizam Erva de São João [*Hypericum perforatum*]). Nesse caso é necessário realizar um monitoramento cuidadoso do tratamento.

É contraindicado o uso concomitante de cloridrato de paroxetina com inibidores da MAO, entre eles linezolida, um antibiótico que é inibidor não seletivo reversível da MAO, e cloreto de metiltionina (azul de metileno) (ver CONTRAINDICAÇÕES).

Pimozida: em um estudo de baixa dose única de pimozida (2 mg) foi demonstrado aumento dos níveis desse medicamento na coadministração com paroxetina. Isso se explica pelas conhecidas propriedades da paroxetina de inibição do CYP2D6. Devido à janela terapêutica estreita da pimozida e sua conhecida habilidade de prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de pimozida com cloridrato de paroxetina é contraindicado (ver 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 a paroxetina é coadministrada com um inibidor conhecido, o médico deve considerar o uso de doses que estejam entre as mais baixas da faixa de doses.

Nenhum ajuste da dosagem inicial é necessário quando a droga coadministrada é um indutor conhecido (p. ex. carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). O médico deve conduzir todo ajuste de dose subsequente de acordo com os efeitos clínicos (tolerabilidade e eficácia).

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

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

Anticonvulsivantes: aparentemente, a administração concomitante de carbamazepina, fenitoína ou valproato de sódio com paroxetina não apresenta efeito no perfil farmacocinético/farmacodinâmico em pacientes epiléticos.

Bloqueadores neuromusculares: Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) reduzem a atividade da colinesterase plasmática resultando em um prolongamento da ação do bloqueio muscular de mivacúrio e suxametônio.

Potencial inibitório da CYP2D6 da paroxetina: assim como outros antidepressivos, inclusive ISRSs, a paroxetina inibe a enzima hepática do citocromo P450 (CYP) 2D6. A inibição do CYP2D6 pode conduzir a aumento da concentração plasmática de drogas coadministradas metabolizadas por essa enzima. Entre essas drogas incluem-se certos antidepressivos tricíclicos (p. ex. amitriptilina, nortriptilina, imipramina e desipramina), neurolépticos fenotiazínicos (p. ex. perfenazina e tioridazina; ver **CONTRAINDICAÇÕES**), além de risperidona, atomoxetina, certos antiarrítmicos tipo 1c (p. ex. propafenona e flecainida) e metoprolol.

O tamoxifeno tem um metabólito ativo importante, endoxifeno, que é produzido pela CYP2D6 e que contribui significativamente para a eficácia do tamoxifeno. A inibição irreversível da CYP2D6 pela paroxetina leva a concentrações plasmáticas reduzidas de endoxifeno (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

CYP3A4: um estudo de interação *in vivo* envolvendo a coadministração no estado de equilíbrio de paroxetina e terfenadina, um substrato do citocromo CYP3A4, revelou que a paroxetina não afetou a farmacocinética da terfenadina. Um estudo similar de interação *in vivo* mostrou que a paroxetina não interferiu na farmacocinética do alprazolam e vice-versa. Não se espera que a administração concomitante de paroxetina com terfenadina, alprazolam e outras drogas que sejam substrato do CYP3A4 apresente risco.

Estudos clínicos demonstraram que a absorção e a farmacocinética da paroxetina não são afetadas ou são marginalmente afetadas (p. ex. em uma dosagem que não exija nenhuma alteração) por: alimentos, antiácidos, digoxina, propranolol e 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 recomendado).

Assim como com outras drogas, não é aconselhável ingerir bebidas alcoólicas juntamente com cloridrato de paroxetina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

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

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Roxetin XR de 12,5 mg: comprimido revestido, circular, duplo raio, sem vinco, dupla camada nas cores branco e amarelo.

Roxetin XR de 25 mg: comprimido revestido, circular, duplo raio, sem vinco, dupla camada nas cores branco e rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se que **Roxetin XR** seja administrado em dose única diária, pela manhã, com ou sem alimentos. Os comprimidos não devem ser mastigados nem triturados e devem ser deglutidos inteiros.

Adultos

Transtorno depressivo maior

A dose inicial recomendada é de 25 mg/dia. Alguns pacientes podem não responder à dose de 25 mg e beneficiar-se de aumentos de dose de 12,5 mg/semana, até um máximo de 62,5 mg/dia, de acordo com a resposta do paciente. As alterações de dose devem ocorrer em intervalos de pelo menos uma semana.

Conforme recomendado no uso de qualquer das drogas antidepressivas, a posologia deve ser avaliada e ajustada, se necessário, dentro de duas a três semanas do início do tratamento, e a partir daí, da forma considerada clinicamente apropriada.

Pacientes com depressão devem ser tratados pelo período necessário para assegurar a ausência de sintomas. Esse período pode ser de alguns meses.

Transtorno do pânico

Os pacientes devem iniciar o tratamento com 12,5 mg/dia e a dose deve ser aumentada semanalmente, na razão de 12,5 mg/dia, de acordo com a resposta do paciente. Alguns pacientes podem se beneficiar com o aumento da dose até o máximo de 75 mg/dia.

Recomenda-se uma dose inicial baixa a fim de minimizar o potencial agravamento da sintomatologia do pânico, que geralmente ocorre no início do tratamento dessa doença.

Pacientes com transtorno do pânico devem ser tratados por um período de tempo suficiente para assegurar a ausência de sintomas. Esse período pode se estender por vários meses.

Transtorno disfórico pré-menstrual

A dose inicial recomendada é de 12,5 mg/dia. Pacientes que não respondem a essa dose podem se beneficiar com um aumento, até o máximo de 25 mg/dia. As alterações de dose devem ocorrer em intervalos de pelo menos uma semana.

Pacientes com transtorno disfórico pré-menstrual devem ser avaliados periodicamente para que se verifique a necessidade de tratamento contínuo.

Transtorno de ansiedade social (fobia social)

A dose inicial recomendada é de 12,5 mg/dia. Alguns pacientes que não respondem à dose de 12,5 mg podem se beneficiar com aumentos de 12,5 mg/dia, conforme necessário, até o máximo de 37,5 mg/dia, de acordo com a resposta. As alterações de dose devem ocorrer em intervalos de pelo menos uma semana.

Outras populações

Pacientes idosos

Em pacientes idosos ocorre aumento das concentrações plasmáticas de paroxetina, mas a faixa se sobrepõe àquelas observadas em indivíduos mais jovens.

A posologia inicial é de 12,5 mg/dia, dose que pode ser aumentada para até 50 mg/dia.

Insuficiência renal/hepática

Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 ml/min) ou insuficiência hepática grave ocorre aumento das concentrações plasmáticas de paroxetina. A dosagem deve ser restrita ao valor mais baixo da faixa de doses.

Crianças e adolescentes (com menos de 18 anos)

Roxetin XR não é indicado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos (ver INDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Descontinuação de Roxetin XR

Como com outros medicamentos psicoativos, deve-se evitar a descontinuação abrupta (ver REAÇÕES ADVERSAS e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O regime de redução de dose, usado em estudos clínicos recentes, envolve a diminuição de 10 mg na dose diária (equivalente a 12,5 mg de **Roxetin XR**), em intervalos semanais.

Atingida a dose de 20 mg/dia (equivalente a 25 mg/dia de **Roxetin XR**), esta foi mantida por uma semana, para então ser descontinuado o tratamento. Caso ocorram sintomas intoleráveis após a redução da dose ou da descontinuação do tratamento, o médico deve reconsiderar o uso da dose previamente prescrita. Subsequentemente, deve continuar reduzindo a dose, mas de forma mais gradativa.

Pacientes idosos

Em idosos ocorre aumento das concentrações plasmáticas de paroxetina, mas em faixa que se sobrepõe às observadas em indivíduos mais jovens.

Sintomas observados com a descontinuação de cloridrato de paroxetina em adultos

Em estudos clínicos conduzidos em adultos, observaram-se eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento em 30% dos pacientes que usaram paroxetina, em comparação a 20% dos que receberam placebo. A ocorrência dos sintomas relacionados à descontinuação é diferente da que resulta da dependência produzida pelo abuso da substância.

Os relatos são de vertigens, distúrbios sensoriais (inclusive parestesia, sensação de choque elétrico e zumbido), transtornos do sono (inclusive sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão, sudorese, cefaleia, e diarreia. Geralmente esses sintomas são de leves a moderados, embora em alguns pacientes podem ser graves. Ocorrem, geralmente, dentro dos primeiros dias após a descontinuação do tratamento, mas existem relatos, que são raros, do aparecimento desses sintomas em pacientes que inadvertidamente esqueceram de tomar uma dose.

Geralmente, os sintomas são autolimitados e findam dentro de duas semanas, embora em alguns indivíduos esse tempo seja mais prolongado (de 2 a 3 ou mais meses). Dessa forma, recomenda-se ao médico que a paroxetina seja retirada gradualmente até a descontinuação do tratamento, por um período de várias semanas a meses, de acordo com as necessidades individuais dos pacientes (ver Descontinuação de cloridrato de paroxetina em POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Sintomas observados com a descontinuação de paroxetina em crianças e adolescentes

Em estudos clínicos conduzidos com crianças e adolescentes, eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento foram observados em 32% dos pacientes tratados com paroxetina, em comparação a 24% dos que receberam placebo. Os eventos relatados cuja frequência foi igual ou superior a 2% dos pacientes e que ocorreram pelo menos duas vezes mais que com placebo foram: labilidade emocional (que inclui pensamento ou comportamento suicidas, alterações de humor e vontade de chorar), nervosismo, vertigem, náusea e dor abdominal (ver REAÇÕES ADVERSAS).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas associadas ao uso de cloridrato de paroxetina são listadas abaixo. Algumas delas podem diminuir em intensidade e frequência com a continuidade do tratamento e geralmente não levam à sua suspensão. As reações são classificadas, de acordo com sua frequência, como muito comuns (>1/10), comuns (>1/100, <1/10), incomuns (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1.000) ou muito raras (<1/10.000), incluindo casos isolados.

Reações adversas comuns e incomuns foram geralmente determinadas com base em dados de segurança agrupados, obtidos de estudos clínicos com população >8.000 pacientes tratados com paroxetina e avaliados como de incidência excessiva em comparação com 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):

- aumento dos níveis de colesterol, diminuição do apetite;
- sonolência, insônia, agitação, sonhos anormais (inclusive pesadelos);
- vertigem, tremor, cefaleia;
- visão turva;
- bocejo;
- prisão de ventre, diarreia, vômitos, boca seca;
- sudorese;
- astenia, ganho de peso corporal.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

- sangramento anormal, predominantemente da pele e das membranas mucosas;
- confusão, alucinação;
- distúrbios extrapiramidais;
- midríase;
- taquicardia sinusal;
- hipotensão postural;
- rash cutâneo (exantema);
- retenção urinária, incontinência urinária.

Reações raras (>1/10.000 e <1.000):

- hiponatremia (relatada predominantemente em pacientes idosos e, algumas vezes devido à síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético - SIADH);
- reações maníacas;
- convulsões, acatisia, síndrome das pernas inquietas (SPI);
- elevação das enzimas hepáticas;
- hiperprolactinemia/galactorreia, distúrbios menstruais (incluindo menorragia, metrorragia e amenorreia).

Reações muito raras (<1/10.000):

- trombocitopenia;
- reação alérgica grave (inclusive reações anafiláticas e angioedema);
- síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH);
- síndrome serotoninérgica (cujos sintomas podem ser agitação, confusão, sudorese, alucinações, hiperreflexia, mioclonia, taquicardia e tremores);
- glaucoma agudo;
- sangramento gastrointestinal;
- eventos hepáticos (como hepatite, às vezes associada a icterícia e/ou falha hepática);
- reações cutâneas graves (incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), urticária, reações de fotossensibilidade;
- edema periférico.

Há um aumento do risco de ocorrência de fratura óssea em pessoas que tomam cloridrato de paroxetina. Esse risco é maior durante as primeiras fases do tratamento.

Sintomas observados na descontinuação do tratamento com paroxetina.

Comuns: vertigem, distúrbios sensoriais, distúrbios do sono, ansiedade, cefaleia.

Incomuns: agitação, náusea, tremor, confusão, sudorese, diarreia.

Como ocorre com muitos medicamentos psicoativos, a descontinuação da paroxetina (particularmente de forma abrupta) pode provocar sintomas como vertigem, distúrbios sensoriais (inclusive parestesia, sensação de choque elétrico e zumbido), transtornos do sono (inclusive sonhos intensos), agitação ou ansiedade, náusea, cefaleia, tremor, confusão, diarreia e sudorese. Na maioria dos pacientes, esses eventos são de leves a moderados e autolimitados. Nenhum grupo particular de indivíduos apresentou aumento de risco desses sintomas; entretanto recomenda-se que, quando o tratamento com a paroxetina não for mais necessário, a descontinuação seja gradual e através da redução da dosagem (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Reações adversas observadas em estudos clínicos pediátricos

Em estudos clínicos pediátricos, os seguintes eventos adversos foram relatados em, no mínimo, 2% dos pacientes e ocorreram pelo menos duas vezes mais do que com placebo: labilidade emocional (que inclui automutilação, pensamento ou comportamento suicidas, choro e flutuação do humor), hostilidade, diminuição do apetite, tremor, sudorese, hipercinesia e agitação. Pensamento e/ou comportamento suicidas foram observados principalmente em estudos clínicos conduzidos com adolescentes com transtorno depressivo maior. Hostilidade foi observada particularmente em crianças com transtorno obsessivo-compulsivo e, especialmente, em crianças menores de 12 anos de idade.

Em estudos que utilizaram um regime de redução (ou seja, diminuição de 10 mg na dose diária, em intervalos semanais, até atingir 10 mg/dia, mantidos por uma semana), os sintomas observados durante a fase de redução ou com a descontinuação de paroxetina e que ocorrem em no mínimo 2% dos pacientes e pelo menos duas vezes mais que com placebo foram: labilidade emocional, nervosismo, vertigem, náuseas e dores abdominais (ver. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

10. SUPERDOSE

Sintomas e Sinais

Os dados disponíveis sobre cloridrato de paroxetina evidenciam a ampla margem de segurança desse medicamento. As experiências de superdosagem com paroxetina demonstraram os seguintes sintomas: febre, alterações da pressão arterial, contrações musculares involuntárias, ansiedade e taquicardia.

Casos de superdosagem em que pacientes administraram até 2.000 mg de paroxetina isoladamente evoluíram sem sequelas graves. Há relatos de coma ou alterações de ECG, ambos ocasionais, e muito raramente ocorreu um resultado fatal, relacionado à administração de paroxetina em associação com outras drogas psicotrópicas, com ou sem álcool.

Tratamento

Não se conhece um antídoto específico.

O tratamento deve consistir de medidas gerais empregadas nos casos de superdosagem de qualquer antidepressivo. São indicadas medidas de suporte geral, com monitoramento frequente dos sinais vitais, além de cuidadosa observação. Os cuidados com o paciente devem estar de acordo com a indicação clínica ou com as recomendações dos centros nacionais de intoxicações, quando disponíveis.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

MS: 1.0298.0521

Farm. Resp.: Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Registrado por: CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por: Eurofarma Laboratórios S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 - Itapevi – SP.

Comercializado por: Supera RX Medicamentos Ltda.

Pouso Alegre – MG.

SAC

supera.atende@

superarx.com.br

0800-708-1818

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/03/2021.



Anexo B
Histórico de alteração da bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|---------------|---------|-------------------|---|--------------------|---|
| Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP / VPS) | Apresentações relacionadas |
| 23/06/2021 | ----- | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | 1. Identificação do Medicamento | VP/VPS | Comprimido revestido de liberação prolongada de 12,5 mg e 25 mg |
| 20/04/2021 | 1514980/21-3 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções | VP/VPS | Comprimido revestido de liberação prolongada de 12,5 mg e 25 mg |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|-------|-------|-------|-------|--|--------|---|
| 18/12/2020 | 4484479/20-4 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | 1. Identificação do Medicamento 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas | VP/VPS | Comprimido revestido de liberação prolongada de 12,5 mg e 25 mg |
| 17/12/2020 | 4465247/20-0 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC | ----- | ----- | ----- | ----- | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP/VPS | Comprimido revestido de liberação prolongada de 12,5 mg e 25 mg |
| 05/11/2020 | 3879593/20-1 | 10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | Todos os itens foram alterados para adequação à bula padrão de Paxil CR (GlaxoSmithKline), publicada no bulário eletrônico da ANVISA. | VP/VPS | Comprimido revestido de liberação prolongada de 12,5 mg e 25 mg |