

cloridrato de fluoxetina

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Cápsula dura

10 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de fluoxetina

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de 10 mg. Embalagem contendo 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 ou 60 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de 10 mg contém:

cloridrato de fluoxetina* 11,20 mg
excipiente** q.s.p 1 cap dura

*equivalente a 10 mg de fluoxetina.

**celulose microcristalina, estearato de magnésio.

Componentes da cápsula dura: azul brilhante, vermelho allura 129, dióxido de titânio e gelatina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de fluoxetina é destinado ao tratamento da depressão associada ou não com ansiedade, bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), incluindo tensão pré-menstrual (TPM), irritabilidade e disforia.

A eficácia do cloridrato de fluoxetina durante o uso no longo prazo (mais de 13 semanas no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo e mais de 16 semanas no tratamento da bulimia nervosa) não foi sistematicamente avaliada em estudos controlados com placebo. Portanto, o médico deve reavaliar periodicamente o uso do cloridrato de fluoxetina em tratamentos a longo prazo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Depressão

Doses Diárias - A eficácia de fluoxetina para o tratamento de pacientes com depressão (18 anos ou mais) foi comprovada em estudos clínicos placebo-controlados de 5 e 6 semanas. A fluoxetina mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo conforme mensurado pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). A fluoxetina também foi significativamente mais eficaz que o placebo na sub-pontuação da HAM-D para humor deprimido, distúrbio do sono e subfator de ansiedade. Dois estudos clínicos controlados de 6 semanas (N = 671, randomizados), comparando a fluoxetina 20 mg e placebo, mostraram que a fluoxetina 20 mg em doses diárias é eficaz no tratamento de pacientes idosos (60 anos de idade ou mais) com depressão. Nesses estudos a fluoxetina produziu uma taxa de resposta e de remissão significativamente mais altas e definidas, respectivamente, por uma diminuição de 50% na pontuação da HAM-D e uma pontuação total de avaliação na HAM-D menor ou igual a 8. A fluoxetina foi bem tolerada e a taxa de interrupção do tratamento devido a eventos adversos não foi diferente entre a fluoxetina (12%) e o placebo (9%).

Um estudo foi conduzido envolvendo pacientes ambulatoriais deprimidos que responderam ao final de uma fase inicial de tratamento aberto de 12 semanas com fluoxetina 20 mg/dia (pontuação modificada da HAMD-17 menor ou igual a 7 durante cada uma das 3 últimas semanas de tratamento aberto e ausência de depressão pelos critérios da DSM-III-R). Estes pacientes (N = 298) foram randomizados para continuarem no estudo duplo-cego com fluoxetina 20 mg/dia ou com placebo. Em 38 semanas (50 semanas totais), uma taxa de remissão estatisticamente mais baixa (definida como sintomas suficientes para atender a um diagnóstico de depressão por 2 semanas ou pontuação modificada da HAMD-17 maior ou igual a 14 por 3 semanas) foi observada em pacientes tomando fluoxetina comparada com aqueles usando placebo.

Doses Semanais para manutenção/continuação do tratamento - Um estudo a longo prazo foi conduzido, envolvendo pacientes adultos ambulatoriais de acordo com os critérios da DSM-IV para depressão, que responderam por 3 semanas consecutivas, ao final de 13 semanas de um tratamento aberto com fluoxetina 20 mg uma vez ao dia. Esses pacientes foram randomizados em um tratamento de continuação semanal, duplo-cego, com fluoxetina administrada semanalmente versus fluoxetina 20 mg administrada uma vez ao dia ou placebo. A fluoxetina administrada semanalmente e fluoxetina 20 mg

administrada diariamente demonstraram eficácia superior (tendo um período significativamente mais longo de remissão dos sintomas depressivos), comparados ao placebo, por um período de 25 semanas.

Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC): A eficácia da fluoxetina para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) foi demonstrada em dois grupos de estudo paralelos, multicêntricos, de 13 semanas (Estudos 1 e 2), com pacientes adultos ambulatoriais que receberam doses fixas de fluoxetina de 20, 40 ou 60 mg/dia (uma vez ao dia, pela manhã) ou placebo. Os pacientes em ambos os estudos tinham TOC moderado a grave (DSM-III-R), com taxas iniciais médias na Escala Obsessiva-Compulsiva Yale-Brown (YBOCS, pontuação total) variando de 22 a 26. No Estudo 1, pacientes recebendo fluoxetina apresentaram reduções médias de aproximadamente 4 a 6 unidades na pontuação total da YBOCS, comparado com uma redução de 1 unidade para os pacientes tratados com placebo. No Estudo 2, pacientes recebendo fluoxetina apresentaram reduções médias de aproximadamente 4 a 9 unidades na pontuação total da YBOCS, comparado com uma redução de 1 unidade para os pacientes com placebo. Apesar de não ter havido indicação de relação dose-resposta para a eficácia no Estudo 1, esta relação foi observada no Estudo 2, com respostas numericamente melhores nos dois grupos de dose mais alta.

Bulimia Nervosa: A eficácia de fluoxetina para o tratamento da bulimia foi demonstrada em dois grupos de estudo paralelos, multicêntricos, de 8 semanas e um grupo de estudo de 16 semanas com pacientes ambulatoriais de acordo com os critérios do DSM-IV para bulimia. Os pacientes nos estudos de 8 semanas receberam 20 ou 60 mg/dia de fluoxetina ou placebo pela manhã. Os pacientes no estudo de 16 semanas receberam uma dose fixa de 60 mg/dia de fluoxetina (uma vez ao dia) ou placebo. Os pacientes nesses 3 estudos tinham bulimia de moderada a grave, com frequências medianas de episódios de compulsão alimentar e vômito, variando de 7 a 10 e de 5 a 9 por semana, respectivamente. Nesses 3 estudos, fluoxetina 60 mg, mas não o de 20 mg, foi estatisticamente superior ao placebo, reduzindo o número de episódios de compulsão alimentar e vômito por semana. O efeito estatisticamente superior das 60 mg versus placebo estava presente logo na Semana 1 e persistiu durante cada estudo. A redução nos episódios bulímicos relacionada à fluoxetina pareceu ser independente da depressão inicial, conforme avaliada pela escala de Depressão de Hamilton. Em um desses 3 estudos, o efeito do tratamento, conforme medido pelas diferenças entre fluoxetina 60 mg e placebo, sobre a redução mediana do início da frequência dos comportamentos bulímicos até o final, variou de 1 a 2 episódios por semana para os episódios de compulsão alimentar e de 2 a 4 episódios por semana para vômito. O tamanho do efeito foi relacionado à frequência inicial, em reduções maiores vistas em pacientes com frequências iniciais mais altas. Embora alguns pacientes tenham deixado de apresentar episódios de compulsão alimentar e comportamentos purgativos como um resultado de tratamento, para a maioria, o benefício foi uma redução parcial na frequência dos episódios de compulsão alimentar e comportamentos purgativos. Em um estudo a longo prazo, 150 pacientes reunindo os critérios (DSM-IV) para bulimia nervosa, subtipo purgativo, que tiveram resposta na fase do tratamento agudo, duplo-cego, de 8 semanas com fluoxetina 60 mg/dia, foram randomizados para a continuação da fluoxetina 60 mg/dia ou placebo por até 52 semanas de observação para remissão. A resposta durante a fase duplo-cega foi definida pelo alcance de pelo menos uma diminuição de 50% na frequência de vômito, quando comparada à inicial. A remissão durante a fase duplo-cega foi definida como um retorno persistente da frequência de vômito inicial ou julgamento médico sobre a recidiva da doença. Os pacientes que continuaram recebendo fluoxetina 60 mg/dia apresentaram um tempo significativamente mais longo em remissão sobre as 52 semanas subsequentes comparando-se com aqueles que receberam placebo.

Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM): Os sintomas relacionados com TDPM incluem alterações do humor e sintomas físicos. Nos estudos clínicos a fluoxetina mostrou ser eficaz no alívio das alterações do humor (tensão, irritabilidade e disforia) e dos sintomas físicos (cefaleia, edema e mastalgia) relacionados ao TDPM.

A eficácia de fluoxetina para o tratamento do TDPM foi estabelecida em 3 estudos clínicos placebo-controlados (1 de dose intermitente e 2 de dose contínua). Em um estudo clínico de dose intermitente descrito abaixo, as pacientes reuniram os critérios do Manual Estatístico e de Diagnóstico — 4ª edição (DSM —IV) para TDPM. Nos estudos clínicos de dose contínua descritos abaixo, as pacientes reuniram os critérios do Manual Estatístico e de Diagnóstico — 3ª edição revisada para o Transtorno Disfórico da Fase Lútea Tardia (TDFLT), a entidade clínica agora referida como TDPM no DSM — IV. Pacientes usando anticoncepcionais orais foram excluídas desses estudos. Portanto, a eficácia da fluoxetina em combinação com anticoncepcionais orais para o tratamento do TDPM é desconhecida.

Em um grupo de estudo duplo-cego, paralelo de dose intermitente de 3 meses de duração, as pacientes (N = 260, randomizadas) foram tratadas com fluoxetina 10 mg/dia, fluoxetina 20 mg/dia ou placebo. Iniciou-se o tratamento com a fluoxetina ou o placebo 14 dias antes do início previsto da menstruação e

continuado até o dia do fluxo menstrual. A eficácia foi avaliada com o Relato Diário da Gravidade dos Problemas (DRSP), um instrumento dependente da avaliação e colaboração da paciente, que se espelha nos critérios de diagnóstico para TDPM, conforme indicado no DSM — IV, e inclui avaliações para humor, sintomas físicos e outros sintomas. A fluoxetina 20 mg/dia mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo, conforme mensurado pela pontuação do DRSP. A fluoxetina 10 mg/dia não mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo nesse estudo. A média da pontuação total do DRSP diminuiu 38% para a fluoxetina 20 mg/dia, 35% para a fluoxetina 10 mg/dia e 30% para o placebo.

No primeiro grupo de estudo duplo-cego, paralelo de dose contínua de 6 meses de duração, envolvendo 320 pacientes, doses fixas de fluoxetina 20 e 60 mg/dia administradas diariamente durante o ciclo menstrual, mostraram ser significativamente mais eficazes que o placebo, conforme mensurado por uma pontuação total de Escala Visual Análoga (VAS) (incluindo humor e sintomas físicos). A média da pontuação total da VAS diminuiu 7% no tratamento com placebo, 36% no tratamento com fluoxetina 20 mg e 39% no tratamento com fluoxetina 60 mg. A diferença entre as doses de 20 e 60 mg não foi estatisticamente significativa.

Em um segundo estudo cruzado, duplo-cego de dose contínua, as pacientes (N = 19) foram tratadas diariamente com fluoxetina 20 mg a 60 mg/dia (dose média = 27 mg/dia) e placebo durante o ciclo menstrual por um período de 3 meses cada. A fluoxetina foi significativamente mais eficaz que o placebo, conforme mensurado pelas alterações do ciclo folicular à fase lútea na pontuação total da VAS (humor, sintomas físicos e prejuízo social). A média da pontuação total VAS (aumento da fase folicular à lútea) foi 3,8 vezes mais alta durante o tratamento com placebo que aquele observado durante o tratamento com a fluoxetina.

Em outro grupo de estudo duplo-cego, paralelo de dose contínua, pacientes com TDFLT (N = 42) foram tratadas diariamente com fluoxetina 20 mg/dia, bupropiona 300 mg/dia ou placebo por 2 meses. Nem a fluoxetina e nem a bupropiona mostraram ser superiores ao placebo em uma avaliação primária, isto é, a taxa de resposta.

Referência bibliográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CBM: compêndio de bulas de medicamentos / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – volume 1. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de fluoxetina é o cloridrato de (\pm)-N-metil-3-fenil-3-[(a,a,a-trifluoro-p-tolil)-oxi]propilamina, com a fórmula molecular C₁₇H₁₈F₃NO•HCl. Uma dose de 20 mg equivale a 64,7 micromoles de fluoxetina. Seu peso molecular é 345,79. É um pó cristalino branco ou branco-amarelado, solúvel em água numa concentração de 14 mg/mL.

Farmacodinâmica

A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptção da serotonina, sendo este seu suposto mecanismo de ação. A fluoxetina praticamente não possui afinidade com outros receptores tais como α 1-, α 2- e β -adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos H₁, muscarínicos e receptores do GABA.

A etiologia do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) é desconhecida, porém esteróides endógenos envolvidos no ciclo menstrual parecem estar relacionados com a atividade serotoninérgica neuronal.

Farmacocinética

Absorção e Distribuição

A fluoxetina é bem absorvida após administração oral. Concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 6 a 8 horas. A fluoxetina se liga firmemente às proteínas do plasma e se distribui largamente. Concentrações plasmáticas estáveis são alcançadas após doses contínuas durante várias semanas e, após doses prolongadas, são similares às concentrações obtidas em 4 a 5 semanas.

Metabolismo e excreção

A fluoxetina é extensivamente metabolizada no fígado à norfluoxetina e em outros metabólitos não identificados, que são excretados na urina. A meia-vida de eliminação da fluoxetina é de 4 a 6 dias e a de seu metabólito ativo é de 4 a 16 dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade - A fluoxetina é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida a essa droga.

Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs) - O cloridrato de fluoxetina não deve ser usado em combinação com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou dentro de 14 dias da suspensão do tratamento com um inibidor da MAO. Deve-se deixar um intervalo de pelo menos cinco semanas (ou talvez mais, especialmente se a fluoxetina foi prescrita para tratamento crônico e/ou em altas doses) após a suspensão do cloridrato de fluoxetina e o início do tratamento com um inibidor da MAO. Casos graves e fatais de síndrome serotoninérgica (que pode se assemelhar e ser diagnosticada como síndrome neuroléptica maligna) foram relatados em pacientes tratados com fluoxetina e um inibidor da MAO com curto intervalo entre uma terapia e outra.

O cloridrato de fluoxetina é contraindicado para pacientes em uso de pimozida.

tioridazina - não deve ser administrada em combinação com cloridrato de fluoxetina ou deve-se aguardar no mínimo cinco semanas após o término do tratamento com cloridrato de fluoxetina para se administrar a tioridazina (vide “Interações Medicamentosas”).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de suicídio - a possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente à depressão e pode persistir até que uma remissão significativa ocorra. Assim como outras drogas de ação farmacológica similar (antidepressivos), casos isolados de ideação e comportamentos suicidas foram relatados durante o tratamento com fluoxetina ou logo após a sua interrupção. Embora uma relação causal exclusiva para a fluoxetina em induzir a tais comportamentos não tenha sido estabelecida, uma análise em conjunto de vários antidepressivos (incluindo a fluoxetina) e alguns estudos com outros antidepressivos em condições psiquiátricas indicam um aumento de risco potencial para ideação e comportamentos suicidas em pacientes pediátricos, quando comparados ao grupo placebo. Um acompanhamento mais próximo a pacientes de alto risco deve ser feito durante o tratamento. Os médicos devem incentivar os pacientes de todas as idades a relatar quaisquer pensamentos ou sentimentos depressivos em qualquer fase do tratamento.

Em uma análise de estudos controlados em adultos com transtorno depressivo maior, os fatores de risco para suicídio com ambos, placebo e cloridrato de fluoxetina, foram os seguintes:

- **Antes do tratamento:** maior gravidade da depressão e presença de pensamento de morte.

- **Durante o tratamento:** piora da depressão e desenvolvimento de insônia.

O desenvolvimento de ativação psicomotora grave (por exemplo: agitação, acatisia e pânico) também foi um fator de risco durante o tratamento com cloridrato de fluoxetina.

A presença ou surgimento dessas condições antes ou durante o tratamento sugere que se deve levar em consideração o aumento do monitoramento clínico ou possível alteração da terapia.

- **Efeitos cardiovasculares:** pode ocorrer prolongamento do intervalo QT no tratamento com cloridrato de fluoxetina. O cloridrato de fluoxetina deve ser utilizado com precaução em pacientes com síndrome congênita do QT longo, síndrome do QT longo adquirida (por exemplo, devido ao uso concomitante de um medicamento que prolonga o QT), histórico familiar de prolongamento do QT ou outras condições clínicas que predispõem a arritmias (por exemplo: hipocalemia ou hipomagnesemia) ou exposição aumentada ao cloridrato de fluoxetina (por exemplo: insuficiência hepática).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Erupções de pele - erupção de pele, reações anafilactóides e reações sistêmicas progressivas, algumas vezes graves e envolvendo pele, fígado, rins ou pulmões foram relatadas por pacientes tratados com fluoxetina. Após o aparecimento de erupção cutânea ou de outra reação alérgica para a qual uma alternativa etiológica não pode ser identificada, a fluoxetina deve ser suspensa.

Convulsões - assim como outros antidepressivos, a fluoxetina deve ser administrada com cuidado a pacientes com histórico de convulsões.

Hiponatremia - foram relatados casos de hiponatremia (alguns com sódio sérico abaixo de 110 mmol/L). A maioria desses casos ocorreu em pacientes idosos e em pacientes que estavam tomando diuréticos ou com depleção de líquidos.

Controle glicêmico - em pacientes com diabetes, ocorreu hipoglicemia durante a terapia com fluoxetina e hiperglicemia após a suspensão da droga. A dose de insulina e/ou hipoglicemiante oral deve ser ajustada, quando for instituído o tratamento com a fluoxetina e após sua suspensão.

- **Midríase:** midríase foi relatada em associação com cloridrato de fluoxetina, por isso, deve-se ter cautela na prescrição do cloridrato de fluoxetina a pacientes com pressão intraocular elevada ou aqueles com risco de glaucoma de ângulo estreito agudo.

- **Sangramento anormal:** ISRSs e ISRSNs, incluindo a fluoxetina podem aumentar o risco de sangramentos, incluindo sangramentos gastrointestinais (vide “Reações Adversas”). Sendo assim, aconselha-se precaução a pacientes que tomam fluoxetina concomitantemente com anticoagulantes e/ou produtos medicinais que afetam a função plaquetária (por exemplo: AINEs e ASPIRINA®) e em pacientes com tendência a sangramentos.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

- **Síndrome serotoninérgica:** o desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica potencialmente fatal foi relatado com ISRSs e ISRSNs, incluindo cloridrato de fluoxetina, por si só, mas particularmente com o uso concomitante de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo triptanos, antidepressivos tricíclicos, fentanila, lítio, tramadol, triptofano, bupiriona e Erva de São João) e com medicamentos que prejudicam o metabolismo da serotonina (em particular, IMAOs, tanto as que se destinam ao tratamento de distúrbios psiquiátricos e também outros, tais como linezolida e azul de metileno intravenoso).

Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental (por exemplo: agitação, alucinações, delírium e coma), instabilidade autonômica (por exemplo: taquicardia, pressão arterial instável, tontura, sudorese, rubor, hipertermia), sintomas neuromusculares (por exemplo: tremor, rigidez, mioclonia, hiperreflexia, falta de coordenação), convulsões e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo: náusea, vômito, diarreia). Os pacientes devem ser monitorados para o surgimento da síndrome serotoninérgica.

O uso concomitante do cloridrato de fluoxetina com IMAOs com o propósito de tratar distúrbios psiquiátricos contraindicado. O cloridrato de fluoxetina também não deve ser iniciado em um paciente sendo tratado com IMAOs tais como linezolida ou azul de metileno intravenoso. Todos os relatórios com azul de metileno que forneceram informações sobre a via de administração intravenosa envolveram administração na faixa de dose de 1 mg/Kg a 8 mg/Kg. Não há relatos envolvendo a administração de azul de metileno por outras vias (tais como comprimidos orais ou injeção local do tecido) ou em doses mais baixas. Pode haver circunstâncias em que é necessário iniciar o tratamento com um IMAO, como linezolida ou azul de metileno intravenoso em um paciente tomando cloridrato de fluoxetina. O cloridrato de fluoxetina deve ser interrompido antes de iniciar o tratamento com o IMAO (vide “Contraindicações”).

Se o uso concomitante do cloridrato de fluoxetina com outros medicamentos serotoninérgicos, ou seja, triptanos, antidepressivos tricíclicos, fentanila, lítio, tramadol, bupiriona, triptofano e Erva de São João é clinicamente justificado, os pacientes devem ser informados de um potencial risco aumentado para síndrome serotoninérgica, particularmente no início do tratamento e aumento de dose. O tratamento com cloridrato de fluoxetina e quaisquer agentes serotoninérgicos concomitantes, deve ser descontinuado imediatamente se ocorrerem os eventos acima e o tratamento sintomático de suporte deve ser iniciado.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade - não houve evidência de carcinogenicidade ou mutagênese a partir de estudos in vitro ou em animais. Não foi observado dano à fertilidade em animais adultos em doses até 12,5 mg/kg/dia (aproximadamente 1,5 vezes a mrhd em base de mg/m²). Em um estudo toxicológico em ratos CD jovens, a administração de 30 mg/kg de fluoxetina (entre o 21º e o 90º dia após o nascimento), resultou em um aumento dos níveis séricos de creatinina quinase e transaminase oxalacético, que foram acompanhadas microscopicamente através da degeneração da musculatura esquelética, necrose e regeneração. Outros achados em ratos aos quais também foram administrados 30 mg/kg de fluoxetina constataram degeneração e necrose dos túbulos seminíferos dos testículos,

vacuolização do epitélio do epidídimo dos ratos machos e imaturidade/ inatividade do trato reprodutivo dos ratos fêmeas.

As concentrações plasmáticas alcançadas nestes animais foram maiores quando comparadas com as concentrações plasmáticas normalmente alcançadas em pacientes pediátricos (em animais que receberam 30 mg/kg, o aumento foi de aproximadamente 5 a 8 vezes para fluoxetina e 18 a 20 vezes para norfluoxetina. Em animais que receberam 10 mg/kg, o aumento foi de aproximadamente 2 vezes para fluoxetina e 8 vezes para norfluoxetina). Após um período de recuperação de aproximadamente 11 semanas, foram realizadas avaliações de esperma em ratos que haviam sido medicados com 30 mg/kg de fluoxetina, que indicaram uma diminuição de aproximadamente 30 nas concentrações de esperma sem afetar sua morfologia ou motilidade. Uma avaliação microscópica dos testículos e epidídimos destes ratos indicou que a degeneração testicular foi reversível. Ocorreram atrasos na maturação sexual nos ratos machos tratados com 10 mg/kg e nas fêmeas e machos tratados com 30 mg/kg. A relevância destes achados em seres humanos é desconhecida. Houve uma diminuição na extensão de crescimento do fêmur de ratos tratados com 30 mg/kg quando comparados com o grupo de controle.

Gravidez (categoria C) – Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. O uso de fluoxetina após a vigésima semana de gestação pode estar associado ao aumento de risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. Resultados de um número de estudos epidemiológicos avaliando o risco de gestantes expostas ao cloridrato de fluoxetina foram inconsistentes e não apresentaram evidências conclusivas de um risco aumentado de malformação congênita. Entretanto, uma metanálise sugere um risco potencial de defeitos cardiovasculares em bebês de mulheres expostas ao cloridrato de fluoxetina durante o primeiro trimestre da gravidez, comparado aos bebês de mulheres que não foram expostas ao cloridrato de fluoxetina.

O uso do cloridrato de fluoxetina deve ser considerado durante a gravidez somente se os benefícios do tratamento justificarem o risco potencial para o feto, tendo em conta os riscos do não tratamento da depressão.

Deve-se ter cuidado no final da gravidez, pois foram relatados, raramente, sintomas transitórios de retirada (exemplo: tremores transitórios, dificuldade na amamentação, taquipneia e irritabilidade), em recém-nascidos cujas mães fizeram uso do cloridrato de fluoxetina próximo ao término da gravidez.

Houve relatos, pós-comercialização, de hemorragia pós-parto em gestantes que estavam em uso de fluoxetina durante a gravidez.

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

Lactantes – A fluoxetina é excretada no leite humano. Portanto deve-se ter cuidado quando a fluoxetina for administrada a mulheres que estejam amamentando.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Trabalho de parto e nascimento - o efeito da fluoxetina sobre o trabalho de parto e nascimento nos seres humanos é desconhecido.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas – o cloridrato de fluoxetina pode interferir na capacidade de julgamento, pensamento e ação.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas até que tenha certeza de que seu desempenho não foi afetado, principalmente no início do tratamento e após aumentos de dose, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Idosos/Jovens/Crianças - não foram observadas diferenças na segurança e eficácia do cloridrato de fluoxetina em pacientes idosos e jovens. Outros relatos de experiências clínicas não identificaram diferenças nas respostas de pacientes jovens ou idosos, mas uma sensibilidade maior de alguns indivíduos idosos não pode ser excluída. A segurança e eficácia de cloridrato de fluoxetina em crianças ainda não foram estabelecidas.

Atenção: contém os corantes azul brilhante, vermelho allura 129 e dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento – Medicamento

Drogas metabolizadas pelo sistema P450IID6 - devido ao potencial da fluoxetina em inibir a isoenzima do citocromo P450IID6, o tratamento com drogas predominantemente metabolizadas pelo sistema CP450IID6 e que tenham um índice terapêutico estreito deve ser iniciado com o limite mais baixo de dose, caso o paciente esteja recebendo fluoxetina concomitantemente ou a tenha recebido nas 5 semanas anteriores (ex: clorpromazina, propranolol, propafenona, paracetamol). Se a fluoxetina for adicionada ao tratamento de um paciente que já esteja recebendo uma droga metabolizada pelo CP450IID6, a necessidade de diminuição da dose da medicação original deve ser considerada.

Devido ao risco de arritmias ventriculares graves e de morte súbita, potencialmente associada com uma elevação dos níveis de tioridazina, não deve ser realizada a administração concomitante de tioridazina com fluoxetina ou deve-se aguardar no mínimo 5 semanas após o término do tratamento com fluoxetina para se administrar a tioridazina.

Drogas com ação no sistema nervoso central - foram observadas alterações nos níveis sanguíneos de fenitoína, carbamazepina, haloperidol, clozapina, diazepam, alprazolam, lítio, imipramina e desipramina e, em alguns casos, manifestações clínicas de toxicidade. Deve ser considerado o uso de esquemas conservadores de titulação de drogas concomitantes e monitorização do estado clínico. O uso concomitante de outras drogas com atividade serotoninérgica (exemplo: inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores seletivos da recaptção da noradrenalina, triptanos ou tramadol) podem resultar numa síndrome serotoninérgica.

Devido ao fato da fluoxetina e do seu principal metabólito, a norfluoxetina, possuírem uma longa meia-vida de eliminação, a administração de drogas que interajam com essas substâncias pode produzir consequências ao paciente após a interrupção do tratamento com fluoxetina.

Ligação às proteínas do plasma - devido ao fato da fluoxetina estar firmemente ligada às proteínas do plasma, a administração de fluoxetina a um paciente que esteja tomando outra droga que seja firmemente ligada às proteínas plasmáticas pode causar uma mudança nas concentrações plasmáticas da mesma (ex: ácido acetilsalicílico, fenitoína, diclofenaco, diazepam).

varfarina - efeitos anticoagulantes alterados (valores de laboratório e/ou sinais clínicos e sintomas), incluindo sangramento, sem um padrão consistente, foram reportados com pouca frequência quando a fluoxetina e a varfarina foram coadministradas. Com a mesma prudência do uso concomitante de varfarina com muitas outras drogas, os pacientes em tratamento com varfarina devem ser cuidadosamente monitorados quanto à coagulação quando se inicia ou interrompe a fluoxetina.

Drogas que interferem na homeostase (anti-inflamatórios não esteroidais - AINES, ácido acetilsalicílico, varfarina, etc.) – a liberação de serotonina pelas plaquetas desempenha um papel importante na homeostase. Estudos epidemiológicos, caso-controle e coorte, têm demonstrado uma associação entre o uso de drogas psicotrópicas (que interferem na recaptção da serotonina) e a ocorrência de aumento de sangramento gastrointestinal, que também tem sido demonstrado durante o uso concomitante de uma droga psicotrópica com um AINE ou ácido acetilsalicílico. Portanto, os pacientes devem ser advertidos sobre o uso concomitante destas drogas com fluoxetina.

Interações Medicamento - Tratamento

Tratamento eletroconvulsivo - houve raros relatos de convulsões prolongadas em pacientes usando a fluoxetina e que receberam tratamento eletroconvulsivo.

Interações Medicamento – Substância Química

álcool - em testes formais, não se verificou que a fluoxetina aumentasse os níveis sanguíneos de álcool ou potenciase os efeitos do álcool. No entanto, a combinação do álcool com o tratamento com cloridrato de fluoxetina não é aconselhável.

Alimentos: o cloridrato de fluoxetina pode ser administrado com alimentos sem que interações medicamentosas ocorram.

Interação Medicamento – Planta Medicinal

Hypericum perforatum (Erva de São João) - podem ocorrer interações farmacodinâmicas entre a fluoxetina e o produto à base da planta erva de S. João (*Hypericum perforatum*), que poderão resultar num aumento de efeitos indesejáveis, como a síndrome serotoninérgica.

nicotina: não há estudos que relatam a possibilidade de interação entre o cloridrato de fluoxetina e nicotina.

Exames laboratoriais e não laboratoriais: não há estudos em humanos a respeito desta interação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade da cápsula a partir da data de fabricação 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.

Características físicas e organolépticas: cápsula de gelatina dura, de cor azul na tampa e no corpo, contendo granulado branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O cloridrato de fluoxetina deve ser administrado por via oral e pode ser tomado independente das refeições.

Caso o paciente deixe de tomar uma dose, deverá tomá-la assim que possível. Se o horário da próxima dose estiver próximo, oriente o paciente a pular a dose esquecida e continuar o esquema habitual. Não tomar doses duplas.

Não tomar mais que a quantidade de cloridrato de fluoxetina recomendada para período de 24 horas.

Depressão

A dose inicial recomendada é de 20 mg/dia (2 cápsulas de 10 mg).

Bulimia Nervosa

A dose recomendada é de 60 mg/dia (6 cápsulas de 10 mg).

Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)

A dose recomendada é de 20 mg a 60 mg/dia (2 a 6 cápsulas de 10 mg).

Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM - TPM)

A dose recomendada é de 20 mg/dia (2 cápsulas de 10 mg) administrada continuamente (durante todos os dias do ciclo menstrual) ou intermitentemente (isto é, uso diário, com início 14 dias antes do início previsto da menstruação, até o primeiro dia do fluxo menstrual. A dose deverá ser repetida a cada novo ciclo menstrual).

Para Todas as Indicações

A dose recomendada pode ser aumentada ou diminuída. Doses acima de 80 mg/dia não foram sistematicamente avaliadas.

Idade

Não há dados que demonstrem a necessidade de doses alternativas tendo como base somente a idade do paciente.

Doenças e/ou terapias concomitantes: uma dose mais baixa ou menos frequente deve ser considerada em pacientes com comprometimento hepático, doenças concomitantes ou naqueles que estejam tomando vários medicamentos.

Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como reportado com outros antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, foram relatados os seguintes efeitos adversos com a fluoxetina:

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): ansiedade, diarreia, sonolência, fraqueza geral, dor de cabeça, hiperidrose, insônia, náusea, nervosismo, bocejo.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): dor abdominal com cólicas, diminuição do desejo sexual, impotência sexual, priapismo, alopecia, dor torácica, calafrios, tosse, constipação, tonturas, falta ou perda de apetite, fadiga, alteração da concentração ou raciocínio, congestão nasal, prurido na pele, zumbido, vômito, perda de peso, aumento da frequência urinária, mialgia, artralgia, taquiarritmia, febre, flatulência, visão anormal (turva, aumento da pupila), dismenorreia, dispneia, urticária, xerostomia, fotossensibilidade da pele.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): função hepática anormal, reações alérgicas, hepatite medicamentosa, sintomas de gripe, sintomas de hipoglicemia, aumento do risco de sangramento, linfadenopatia, alterações de humor, ganho de peso, ideia e comportamento suicidas.

Reações com frequência desconhecida: sintomas autonômicos (incluindo secura da boca, sudorese, vasodilatação, calafrios), hipersensibilidade (incluindo prurido, erupções da pele, reação anafilactoide, vasculite, reação semelhante à doença do soro, angioedema) disfagia, dispepsia, alteração do paladar, equimose, tremor/movimento anormal (incluindo contração, ataxia, síndrome buco-glossal, mioclonia, tremor), anorexia (incluindo perda de peso), palpitação, inquietação psicomotora, vertigem, reação maníaca, distúrbios do sono (incluindo sonhos anormais), convulsões.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas: Os casos de superdose de fluoxetina isolada geralmente têm uma evolução favorável. Os sintomas de superdose incluem náusea, vômito, convulsões, disfunção cardiovascular (variando desde arritmias assintomáticas (incluindo ritmo nodal e arritmias ventriculares) ou indicativo de alterações no ECG do prolongamento do QTc até parada cardíaca (incluindo muitos casos raros de Torsade de Pointes)), disfunção pulmonar e sinais de alteração do SNC (variando de excitação ao coma). Os relatos de morte por superdose de fluoxetina isolada têm sido extremamente raros.

Tratamento: É recomendada a monitoração dos sinais cardíacos e vitais, juntamente às medidas sintomáticas gerais e de suporte. Não é conhecido antídoto específico. A diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusão provavelmente não serão benéficas. No tratamento da superdose deve ser considerada a possibilidade do envolvimento de múltiplas drogas.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0583.0518

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA.**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

Indústria Brasileira

Produzido por: **EMS S/A.**

Hortolândia/SP

Ou

Produzido por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**

Manaus/AM



VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA

SAC: 0800-747 60 00



bula-prof-190569-GER-v1

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/04/2019	0343588/19-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP / VPS	Cápsula dura de 10 mg. Embalagem contendo 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 ou 60 cápsulas.
17/04/2021	1470145/21-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsula dura de 10 mg. Embalagem contendo 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 ou 60 cápsulas.
24/08/2022	4602416/22-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula dura de 10 mg. Embalagem contendo 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 ou 60 unidades.
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>Padronização interna</p> <p>1. Para que este medicamento é indicado?</p> <p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste</p>	VP	Cápsula dura de 10 mg. Embalagem contendo 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 ou 60 unidades.

							medicamento? III – Dizeres legais		
							Padronização interna 1. Indicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 10. Superdose III – Dizeres legais	VPS	