

cloridrato de fluoxetina

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Cápsulas

20 MG

Modelo de texto de bula Profissional

CIMED

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de fluoxetina

Medicamento genérico lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

O cloridrato de fluoxetina é apresentado na forma de cápsulas contendo 20 mg de fluoxetina, em embalagens contendo 7, 14, 28, 70 ou 500 cápsulas.

EXCLUSIVAMENTE PARA USO ORAL USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

cloridrato de fluoxetina.....22,4 mg**

Excipientes*q.s.p.:.....1 comprimido

**equivalente a 20 mg de fluoxetina base.

**Excipientes: celulose microcristalina 102, dióxido de silício, estearato de magnésio e talco.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CLORIDRATO DE FLUOXETINA é indicado para o tratamento da depressão, associada ou não a ansiedade, da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), incluindo tensão pré-menstrual (TPM), irritabilidade e disforia. A eficácia de 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 de CLORIDRATO DE FLUOXETINA em tratamentos a longo prazo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Depressão

Doses diárias: a eficácia de CLORIDRATO DE FLUOXETINA para o tratamento de pacientes com depressão (≥ 18 anos) foi comprovada em estudos clínicos placebo-controlados de 5 e 6 semanas. CLORIDRATO DE FLUOXETINA mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo conforme mensurado pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). CLORIDRATO DE FLUOXETINA também foi significativamente mais eficaz que o placebo na sub-pontuação da HAM-D para humor deprimido, distúrbio do sono e sub-fator de ansiedade. Dois estudos clínicos controlados de 6 semanas (n=671, randomizados), comparando CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg e placebo, mostraram que CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg em doses diárias é eficaz no tratamento de pacientes idosos ($\square 60$ anos de idade) com depressão. Nesses estudos, CLORIDRATO DE FLUOXETINA produziu uma taxa de resposta e de remissão significativamente mais altas, definidas respectivamente, por uma diminuição de 50% na pontuação da HAM-D e uma pontuação total de avaliação na HAM-D ≤ 8 . CLORIDRATO DE FLUOXETINA foi bem tolerado e a taxa de interrupção do tratamento devido a eventos adversos não foi diferente entre CLORIDRATO DE 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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg/dia (pontuação modificada da HAMD-17 ≤ 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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg/dia ou com placebo. Em 38 semanas (50 semanas totais), uma taxa de recaída estatisticamente mais baixa (definida como sintomas suficientes para atender a um diagnóstico de depressão por 2 semanas ou

pontuação modificada da HAMD-17 ≥ 14 por 3 semanas) foi observada em pacientes tomando CLORIDRATO DE FLUOXETINA comparada àqueles usando placebo.

Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)

A eficácia de CLORIDRATO DE 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 CLORIDRATO 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 CLORIDRATO DE 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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA apresentaram reduções médias de aproximadamente 4 a 9 unidades na pontuação total da YBOCS, comparado a 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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA para o tratamento de bulimia foi demonstrada em dois estudos de 8 semanas e um estudo de 16 semanas, multicêntricos, paralelos, em pacientes adultos que atendiam ao critério de bulimia na escala DSM-III-R. Os pacientes dos estudos de 8 semanas receberam 20 ou 60 mg/dia de CLORIDRATO DE FLUOXETINA ou placebo pela manhã. Os pacientes do estudo de 16 semanas receberam uma dose fixa de 60 mg/dia de CLORIDRATO DE FLUOXETINA ou placebo. Os pacientes nesses três 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 três estudos, CLORIDRATO DE FLUOXETINA 60 mg, mas não a dose de 20 mg, foi estatisticamente superior ao placebo, reduzindo o número de episódios de compulsão alimentar e vômito por semana. O efeito estatisticamente superior de 60 mg versus placebo foi observado logo na Semana 1 e persistiu durante cada estudo. A redução nos episódios bulímicos relacionada ao CLORIDRATO DE FLUOXETINA pareceu ser independente da depressão inicial, conforme avaliada pela escala de Depressão de Hamilton. Em um desses três estudos, o efeito do tratamento, conforme medido pelas diferenças entre CLORIDRATO DE FLUOXETINA 60 mg e placebo, na redução mediana do valor basal na frequência dos comportamentos bulímicos no final do estudo, variou entre 1 a 2 episódios por semana para compulsão alimentar e de 2 a 4 episódios por semana para vômito. O tamanho do efeito foi relacionado à frequência inicial, com 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 no longo prazo, 150 pacientes reunindo os critérios (DSM-IV) para bulimia nervosa, subtipo purgativo, que tiveram resposta na fase do tratamento agudo, simples-cego, de 8 semanas com CLORIDRATO DE FLUOXETINA 60 mg/dia, foram randomizados para seguir em outro estudo, sendo este duplo-cego, com administração de CLORIDRATO DE FLUOXETINA 60 mg/dia ou placebo, e houve remissão em até 52 semanas. A resposta durante a fase simples-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 CLORIDRATO

DE FLUOXETINA 60 mg/dia apresentaram um tempo significativamente mais longo para remissão durante 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 CLORIDRATO DE 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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA para o tratamento do TDPM foi estabelecida em três estudos clínicos placebo-controlados (um estudo de dose intermitente e dois estudos 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 de CLORIDRATO DE FLUOXETINA em combinação com anticoncepcionais orais para o tratamento do TDPM é desconhecida.

Em um grupo de estudos duplo-cegos, paralelos, de dose intermitente de 3 meses de duração, as pacientes (n=260, randomizadas) foram tratadas com CLORIDRATO DE FLUOXETINA 10 mg/dia, CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg/dia ou placebo. Iniciou-se o tratamento com CLORIDRATO DE FLUOXETINA ou placebo 14 dias antes do início previsto da menstruação e continuado até o 1º 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.

CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg/dia mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo, conforme mensurado pela pontuação do DRSP. CLORIDRATO DE 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 o CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg/dia, 35% para CLORIDRATO DE FLUOXETINA 10 mg/dia e 30% para o placebo.

No primeiro grupo de estudos duplo-cegos, paralelos, de dose contínua de 6 meses de duração, envolvendo 320 pacientes, doses fixas de CLORIDRATO 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 (EVA) (incluindo humor e sintomas físicos). A média da pontuação total da EVA diminuiu 7% no tratamento com placebo, 36% no tratamento com CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg e 39% no tratamento com CLORIDRATO DE FLUOXETINA 60 mg.

A diferença entre as doses de 20 e 60 mg não foi estatisticamente significativa. No segundo estudo cruzado, duplo-cego, de dose contínua, as pacientes (n=19) foram tratadas diariamente com CLORIDRATO DE 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. CLORIDRATO DE FLUOXETINA foi significativamente mais eficaz que o placebo, conforme mensurado pelas alterações do ciclo folicular à fase lútea na pontuação total da EVA (humor, sintomas físicos e prejuízo social). A média da pontuação total EVA (aumento da fase folicular à lútea) foi 3,8 vezes mais alta durante o tratamento com placebo do que aquela observada durante o tratamento com CLORIDRATO DE FLUOXETINA.

Modelo de texto de bula Profissional

CIMED

Em outro grupo de estudos duplo-cegos, paralelos, de dose contínua, pacientes com TDFLT (n=42) foram tratadas diariamente com CLORIDRATO DE FLUOXETINA 20 mg/dia, bupropiona 300 mg/dia ou placebo por 2 meses. Nem CLORIDRATO DE FLUOXETINA e nem a bupropiona mostraram ser superiores ao placebo em uma avaliação primária, isto é, a taxa de resposta.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: o cloridrato de fluoxetina é o cloridrato de (+)-N-metil-3-fenil-3-[(x,x,x-trifluorop-tolil)-oxi]propilamina, com a fórmula molecular $C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$. Uma dose de 20 mg equivale a 64,7 micromols de fluoxetina. Seu peso molecular é 345,79. É um pó cristalino branco a quase branco, solúvel em água numa concentração de 14 mg/mL.

Propriedades farmacodinâmicas: a fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação 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 esteroides endógenos envolvidos no ciclo menstrual parecem estar relacionados com a atividade serotoninérgica neuronal.

Propriedades farmacocinéticas

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: CLORIDRATO DE FLUOXETINA é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à fluoxetina ou a qualquer um dos excipientes.

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

Tioridazina: CLORIDRATO DE FLUOXETINA não deve ser usado em combinação com tioridazina ou dentro de, pelo menos, cinco semanas após a suspensão de CLORIDRATO DE FLUOXETINA (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de suicídio: a possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente à depressão e a outros transtornos psiquiátricos 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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA ou logo após a sua interrupção.

Modelo de texto de bula Profissional

CIMED

Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal entre CLORIDRATO DE FLUOXETINA e a indução de tais eventos, algumas análises realizadas a partir de um grupo de estudos de antidepressivos em transtornos psiquiátricos encontraram um aumento do risco para ideação e/ou comportamento suicida nos pacientes pediátricos e jovens adultos (< 25 anos de idade), comparados ao 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 fluoxetina. 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: hipocalcemia ou hipomagnesemia) ou exposição aumentada à fluoxetina (por exemplo: insuficiência hepática).

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

Convulsões: assim como com 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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA e hiperglicemia após a suspensão do medicamento. A dose de insulina e/ou hipoglicemiante oral deve ser ajustada, quando for instituído o tratamento com CLORIDRATO DE FLUOXETINA e após sua suspensão.

Midríase: midríase foi relatada em associação com CLORIDRATO DE FLUOXETINA, por isso, deve-se ter cautela na prescrição de 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 (ver **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.

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, fentanil, lítio, tramadol, triptofano, buspirona 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, *delirium* 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 de CLORIDRATO DE FLUOXETINA com IMAOs com o propósito de tratar distúrbios psiquiátricos

é contraindicado. 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. CLORIDRATO DE FLUOXETINA deve ser interrompido antes de iniciar o tratamento com o IMAO (ver **CONTRAINDICAÇÕES**).

Se o uso concomitante de CLORIDRATO DE FLUOXETINA com outros medicamentos serotoninérgicos, ou seja, triptanos, antidepressivos tricíclicos, fentanil, lítio, tramadol, buspirona, 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 foram observados danos à fertilidade em animais adultos em doses até 12,5 mg/Kg/dia [aproximadamente 1,5 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) em base de mg/m²].

Em um estudo toxicológico em ratos CD jovens, a administração de 30 mg/Kg de CLORIDRATO DE FLUOXETINA (entre o 21º e o 90º dia após o nascimento), resultou em um aumento dos níveis séricos de creatinina quinase e aspartato aminotransferase (TGO), 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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA constataram degeneração e necrose dos túbulos seminíferos dos testículos, vacuolização do epitélio do epidídimo dos ratos e imaturidade/inatividade do trato reprodutivo das ratas. As concentrações plasmáticas alcançadas nestes animais foram maiores quando comparadas às 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 de 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 CLORIDRATO 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 irreversível. Ocorreram atrasos na maturação sexual nos 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 controle.

Gravidez (categoria C): 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 meta-análise 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 de 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 de CLORIDRATO DE FLUOXETINA próximo ao término da gravidez.

Lactantes: CLORIDRATO DE FLUOXETINA é excretado no leite humano, portanto deve-se ter cuidado quando for administrado a mulheres que estejam amamentando.

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

Trabalho de parto e nascimento: o efeito de CLORIDRATO DE FLUOXETINA sobre o trabalho de parto e nascimento nos seres humanos é desconhecido.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas: CLORIDRATO DE FLUOXETINA pode interferir na capacidade de julgamento, pensamento e ação. Portanto, os pacientes devem evitar dirigir veículos ou operar maquinário até que tenham certeza de que seu desempenho não foi afetado.

Uso geriátrico: não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre 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 mais idosos não pode ser excluída.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas metabolizadas pelo citocromo P4502D6: devido ao potencial de CLORIDRATO DE FLUOXETINA em inibir a isoenzima do citocromo P4502D6, o tratamento com drogas predominantemente metabolizadas pelo sistema CYP2D6 e que tenham um índice terapêutico estreito deve ser iniciado com o limite mais baixo de dose, caso o paciente esteja recebendo CLORIDRATO DE FLUOXETINA concomitantemente ou

tenha recebido nas cinco semanas anteriores. Se CLORIDRATO DE FLUOXETINA for adicionado ao tratamento de um

paciente que já esteja recebendo uma droga metabolizada pelo CYP2D6, a necessidade de diminuição da dose da medicação original deve ser considerada.

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 monitoração do estado clínico. O uso concomitante de outras drogas com atividade serotoninérgica (exemplo: inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina, triptanos ou tramadol) podem resultar numa síndrome serotoninérgica.

Ligação às proteínas do plasma: devido ao fato de a fluoxetina estar firmemente ligada às proteínas do plasma, a administração de CLORIDRATO DE FLUOXETINA a um paciente que esteja tomando outra

droga que seja firmemente ligada à proteína pode causar uma mudança nas concentrações plasmáticas da mesma.

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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA e varfarina foram coadministrados.

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 o tratamento com CLORIDRATO DE FLUOXETINA.

Tratamento eletroconvulsivo: houve raros relatos de convulsões prolongadas em pacientes usando CLORIDRATO DE FLUOXETINA e que receberam tratamento eletroconvulsivo.

Meia-vida de eliminação: 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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA.

Tioridazina: 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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA ou, deve-se aguardar no mínimo 5

semanas após o término do tratamento com CLORIDRATO DE FLUOXETINA para se administrar a tioridazina.

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 recaptação 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 CLORIDRATO DE FLUOXETINA.

Álcool: em testes formais, CLORIDRATO DE FLUOXETINA não aumentou os níveis de álcool no sangue ou

intensificou os efeitos do álcool. Entretanto, a combinação do tratamento de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e álcool não é aconselhável.

Alimentos: CLORIDRATO DE FLUOXETINA pode ser administrado com alimentos sem que interações

medicamentosas ocorram.

Ervas medicinais: assim como outros ISRS, *Hypericum perforatum* pode interagir com

Modelo de texto de bula Profissional

CIMED

CLORIDRATO DE FLUOXETINA, aumentando os efeitos adversos, como a síndrome serotoninérgica.

Nicotina: não há estudos que relatam a possibilidade de interação entre 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

O cloridrato de fluoxetina deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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 do produto:

O cloridrato de fluoxetina é apresentado na forma de cápsulas gelatinosa dura (capa e corpo de coloração rosa).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

Não tomar mais que a quantidade de CLORIDRATO DE FLUOXETINA recomendada para período de 24 horas.

Depressão: a dose recomendada é de 20 mg/dia.

Bulimia Nervosa: a dose recomendada é de 60 mg/dia.

Transtorno Obsessivo-Compulsivo: a dose recomendada é de 20 mg/dia a 60 mg/dia.

Transtorno Disfórico Pré-menstrual: a dose recomendada é de 20 mg/dia administrada continuamente (durante todos os dias do ciclo menstrual) ou intermitentemente (isto é, uso diário, com início 14 dias antes do começo 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 partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como reportado com outros antidepressivos ISRS, foram relatadas as seguintes reações adversas com CLORIDRATO DE FLUOXETINA:

Reação muito comum (> 1/10): diarreia, náusea, fadiga (incluindo astenia), dor de cabeça e insônia (incluindo despertar cedo, insônia inicial e insônia de manutenção), síndrome gripal, faringite e sinusite.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): palpitações, visão turva, boca seca, dispepsia, vômitos, calafrios, sensação de tremor, diminuição de peso, prolongamento do intervalo QT (QTcF \geq 450 msec), diminuição do apetite (incluindo anorexia), distúrbio de atenção, vertigem, disgeusia, letargia, sonolência (incluindo hipersonia e seditação), tremor, sonhos anormais (incluindo

pesadelos), ansiedade, diminuição da libido (incluindo perda da libido), nervosismo, inquietação, distúrbio do sono, tensão, micções frequentes (incluindo polaciúria), distúrbios da ejaculação (incluindo falha na ejaculação, disfunção da ejaculação, ejaculação precoce, retardo na ejaculação e ejaculação retrógrada), sangramento ginecológico (incluindo hemorragia no colo uterino, disfunção do sangramento uterino, hemorragia genital, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorreia, hemorragia pós-menopausal, hemorragia uterina e hemorragia vaginal), disfunção erétil, bocejo, hiperidrose, prurido, erupção cutânea (incluindo eritema, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea provocada pelo calor, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea máculo-papular, erupção cutânea morbiliforme, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea eritematosa no cordão umbilical), urticária, rubor (incluindo fogachos) e labilidade emocional.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): midríase, disfagia, sensação de anormalidade, sensação de frio, sensação de calor, mal-estar, contusão, contração muscular, hiperatividade psicomotora (incluindo acatisia), ataxia, distúrbios do equilíbrio, bruxismo, discinesia, mioclonia, despersonalização, humor elevado, humor eufórico, alteração do orgasmo (incluindo anorgasmia), pensamento anormal, disúria, alopecia, suor frio, tendência aumentada para contusão, hipotensão, epistaxe, gastroenterite, hipertonia, aumento da libido, reação paranoica, arritmia, tontura, constipação, flatulência e febre.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): dor esofágica, reação anafilática, doença do soro, síndrome buco-glossal, convulsão, hipomania, mania, angioedema, equimose, reação de fotossensibilidade, vasculite, vasodilatação, edema de laringe, petéquias, púrpura e síndrome abdominal aguda.

Não relatados: distúrbios na micção.

Relatos pós-comercialização: secreção inapropriada do hormônio antidiurético, hepatite idiossincrática muito rara, síndrome serotoninérgica, priapismo, eritema multiforme, comprometimento da memória, disfunção sexual (ocasionalmente persistindo após a descontinuação do uso), sangramento gastrointestinal [incluindo hemorragia das varizes esofágicas, sangramento gengival e da boca, hematêmese, hematoquezia, hematomas (intra-abdominal e peritoneal), hemorragia (anal, esofágica, gástrica, gastrointestinal superior e inferior, hemorroidal, peritoneal e retal), diarreia hemorrágica e enterocolites, diverticulite hemorrágica, gastrite hemorrágica, melena e úlcera hemorrágica (esofágica, gástrica e duodenal)], galactorreia, hiperprolactinemia, anemia aplástica, fibrilação atrial, catarata, acidente vascular cerebral, icterícia colestática, pneumonia eosinofílica, ginecomastia, parada cardíaca, neurite óptica, pancreatite, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica e comportamento violento.

Sintomas de descontinuação: sintomas de descontinuação foram reportados quando o tratamento com CLORIDRATO DE FLUOXETINA foi interrompido. A interrupção abrupta do tratamento deve ser

evitada. Ao suspender o tratamento com CLORIDRATO DE FLUOXETINA, a dose deve ser gradualmente reduzida em

um período de pelo menos 1 a 2 semanas com o objetivo de minimizar os sintomas de descontinuação. Se sintomas intoleráveis ocorrerem durante o descalonamento da dose ou após a interrupção do tratamento, deve ser considerado reiniciar a última dose prescrita.

Subsequentemente, o médico deve tentar nova redução da dose, porém de forma mais lenta. Os sintomas mais comuns reportados incluem tontura, alterações do sono, distúrbios sensoriais, parestesia, ansiedade, agitação, astenia, confusão, dor de cabeça e irritabilidade.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Modelo de texto de bula Profissional

CIMED

10. SUPERDOSE

Sintomas: os casos de superdose de CLORIDRATO DE FLUOXETINA isolado 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 sistema nervoso central (variando de excitação ao coma). Os relatos de morte por superdose de CLORIDRATO DE FLUOXETINA isolado têm sido extremamente raros.

Tratamento: recomenda-se a monitoração dos sinais cardíacos e vitais, junto com as 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

Reg. MS.: 1.4381.0201

Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra - CRF-MG 10.883

Fabricado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/MG
CEP 37558-608 - CNPJ 02.814.497/0002-98

Registrado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Rua Engenheiro Prudente, 121 - São Paulo/SP
CEP 01550-000 - CNPJ 02.814.497/0001-07
Indústria Brasileira

Esse produto é controlado pela Portaria nº 344 de 12/05/1998 - Lista C1

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

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/09/2018	0918381/18-7	10459- GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2018	0918381/18-7	10459- GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2018	. Para quê este medicamento é indicado? .Como este medicamento funciona? .Quando não devo usar este medicamento? .O que devo saber antes de usar este medicamento? . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? . Como devo usar este medicamento? . O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? . Quais os males que este medicamento pode me causar? . o que fazer se alguém usar uma quantidade	VP/VPS	Todas apresentações

Modelo de Bula do PROFISSIONAL



							maior do que a indicada deste medicamento? . Indicações . Resultados de eficácia . Características farmacológicas . Contra – indicações . Advertências e precauções . Interações medicamentosas . Cuidados de armazenamento do medicamento . Posologia e modo de usar . Reações adversas . Superdose		
---	---	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2019	0293368/19- 3	11019 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	01/04/2019	Dizeres legais	VP/VPS	Todas apresentações