

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Fluoxetina Jaba 20 mg Cápsulas,

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém cloridrato de fluoxetina, equivalente a 20 mg de fluoxetina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas azul claro e turquesa claro.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Adultos:

Episódios Depressivos Major.

Perturbação Obsessivo-Compulsiva.

Bulimia Nervosa: Fluoxetina Jaba está indicado como complemento da psicoterapia destinada à redução da ingestão compulsiva e actividade purgativa.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Para administração oral apenas para adultos.

Episódios Depressivos Major

Adultos e idosos: A dose aconselhada é 20 mg/dia. Se necessário, a dose deve ser revista e ajustada dentro de 3 a 4 semanas após o início da terapêutica e, depois deste período, de acordo com uma avaliação clínica adequada. Embora possa haver um aumento potencial de efeitos indesejáveis com doses mais elevadas, nalguns doentes com uma resposta insuficiente aos 20 mg, pode considerar-se um aumento gradual da dose até a um máximo de 60 mg (ver secção 5.1). O ajuste posológico deve ser feito com cuidado, tendo em conta cada doente individualmente, de modo a manter os doentes na dose efectiva mais baixa.

Os doentes com depressão devem ser tratados durante um período de pelo menos 6 meses, de modo a assegurar a remissão dos sintomas.

### Perturbação Obsessivo-Compulsiva

Adultos e idosos: A dose aconselhada é 20 mg/dia. Embora possa haver um aumento potencial de efeitos indesejáveis com doses mais elevadas, nalguns doentes, se ao fim de duas semanas não houver uma resposta suficiente aos 20 mg, a dose pode ser aumentada gradualmente até um máximo de 60 mg.

Se não se verificar qualquer melhoria no espaço de 10 semanas, deve reconsiderar-se o tratamento com fluoxetina. Se tiver sido obtida uma boa resposta terapêutica, pode continuar-se com o tratamento utilizando uma posologia ajustada individualmente. Embora não existam estudos sistemáticos para responder à pergunta sobre durante quanto tempo se deve continuar a terapêutica com fluoxetina, considerando que a Perturbação Obsessivo-Compulsiva é uma doença crónica, é razoável considerar a continuação da terapêutica para além das 10 semanas, em doentes que respondam à terapêutica. Devem fazer-se ajustes cuidadosos da dose numa base individual, de forma a manter o doente na dose mínima eficaz. Deve ser reavaliada periodicamente a necessidade do tratamento. Alguns clínicos defendem uma psicoterapia comportamental concomitante em doentes que respondam bem à farmacoterapia.

Na Perturbação Obsessivo-Compulsiva não foi demonstrada eficácia a longo prazo (superior a 24 semanas).

Bulimia Nervosa - Adultos e idosos: é recomendada uma dose de 60 mg/dia.

Na bulimia nervosa não foi demonstrada eficácia a longo prazo (superior a 3 meses).

Adultos - Todas as indicações: A dose recomendada pode ser aumentada ou diminuída. Doses superiores a 80 mg/dia não foram avaliadas sistematicamente.

A fluoxetina pode ser administrada como dose única ou em doses divididas durante ou fora das refeições.

Quando o tratamento é interrompido, as substâncias farmacologicamente activas permanecem no organismo durante semanas. Este facto deve ser tido em consideração quando se inicia ou interrompe o tratamento.

Idosos: Recomenda-se precaução no aumento da dose e a dose diária não deve, geralmente, exceder os 40 mg. A dose máxima recomendada é de 60 mg/dia.

Deve considerar-se uma dose mais baixa ou menos frequente (por ex. 20 mg, em dias alternados) em doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2) ou nos doentes em que a medicação concomitante poderá ter interacção com Fluoxetina Jaba (ver secção 4.5).

Sintomas de descontinuação observados quando se interrompe o tratamento com Fluoxetina Jaba: A interrupção abrupta deve ser evitada. Quando se interrompe o tratamento com Fluoxetina Jaba, a dose deve ser gradualmente reduzida durante um período de pelo menos uma ou duas semanas, de modo a reduzir o risco de reacções de descontinuação (ver secções 4.4 e 4.8). Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma diminuição da dose ou após interrupção do tratamento, então pode considerar-se

retomar a dose anteriormente prescrita. Subsequentemente o médico pode continuar a diminuir a dose, mas de uma forma mais gradual.

#### 4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à fluoxetina ou a qualquer dos excipientes.

Inibidores da Monoamino-Oxidase: Foram notificadas reacções graves, nalguns casos fatais, em doentes a tomar um inibidor selectivo da recaptação da serotonina (ISRS) em combinação com um inibidor da monoamino-oxidase (IMAO) e em doentes que tinham descontinuado recentemente um ISRS e começaram um IMAO. O tratamento com fluoxetina apenas deve ser iniciado 2 semanas após a descontinuação de um IMAO irreversível e no dia seguinte à descontinuação de um IMAO-A reversível.

Alguns casos apresentaram características semelhantes à síndrome da serotonina (que pode assemelhar-se à síndrome neuroléptica maligna e ser diagnosticada como tal). A ciproheptadina e o dantroleno podem beneficiar os doentes que desenvolvam estas reacções. Os sintomas de uma interacção com um IMAO incluem: hipertermia, rigidez, mioclonias, instabilidade autonómica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, alterações do estado mental que incluem confusão, irritabilidade e agitação extrema progredindo para delírio e coma.

Assim, a fluoxetina está contra-indicada em combinação com um IMAO não selectivo. De igual modo, devem decorrer, pelo menos, 5 semanas entre a interrupção da terapêutica com fluoxetina e o início da terapêutica com um IMAO. Se a fluoxetina tiver sido prescrita para uso crónico e/ou numa dose elevada, deverá considerar-se um intervalo mais longo entre as doses.

Apesar da combinação não ser recomendada, o tratamento com fluoxetina pode ser iniciado no dia seguinte à descontinuação de um IMAO reversível (p.ex. moclobemida).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Exantema e reacções alérgicas: têm sido notificados exantema, reacções anafilactóides e efeitos sistémicos progressivos, algumas vezes graves (envolvendo a pele, rins, fígado ou pulmões). No caso de aparecimento de exantema ou de outro fenómeno alérgico, para o qual não possa ser identificada uma etiologia alternativa, o tratamento com fluoxetina deve ser descontinuado.

Convulsões: As convulsões constituem um risco potencial da terapia com antidepressivos. Assim, tal como com outros antidepressivos, a fluoxetina deverá ser introduzida cautelosamente em doentes que têm história de convulsões. O tratamento deverá ser descontinuado em qualquer doente que desenvolva convulsões ou quando haja um aumento da frequência das convulsões. A fluoxetina deve ser evitada em doentes com perturbações convulsivas instáveis/epilepsia e os doentes com epilepsia controlada deverão ser cuidadosamente seguidos.

Mania: Os antidepressivos devem ser utilizados com precaução em doentes com história de mania/hipomania. Tal como com todos os antidepressivos, a fluoxetina deverá ser descontinuada em qualquer doente que desencadeie uma fase maníaca.

Função hepática/renal: A fluoxetina é extensamente metabolizada no fígado e excretada pelos rins. Uma dose inferior, por ex., administração em dias alternados, é recomendada em doentes com disfunção hepática significativa. Quando foi administrada fluoxetina 20 mg/dia durante 2 meses, a doentes com insuficiência renal grave (GFR<10 ml/min) em diálise, estes não demonstraram diferenças nos níveis plasmáticos de fluoxetina ou norfluoxetina, quando comparados com os controlos, com função renal normal.

Patologia cardíaca: Não foram observadas no ECG anomalias da condução que resultassem em paragem cardíaca, nos 312 doentes a quem foi administrada fluoxetina em ensaios clínicos com dupla ocultação. No entanto, recomenda-se precaução porque a experiência clínica em doença cardíaca aguda é limitada.

Perda de peso: Pode ocorrer perda de peso em doentes a tomar fluoxetina que é normalmente proporcional ao peso corporal no início do tratamento.

Diabetes: Em doentes com diabetes, o tratamento com um ISRS pode alterar o controlo da glicemia. Ocorreu hipoglicemia durante a terapêutica com fluoxetina e após a descontinuação desenvolveu-se hiperglicemia. Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou de hipoglicemiantes orais.

Suicídio/Ideação suicida/agravamento da situação clínica: A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, auto-agressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com suicídio). O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como, durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais Fluoxetina Jaba é prescrito podem estar associados ao aumento do risco de ideação/comportamentos relacionados com o suicídio.

Adicionalmente, estas situações podem ser co-mórbidas com os distúrbios depressivos major. Consequentemente, no tratamento de doentes com outros distúrbios psiquiátricos, deverão ser tomadas as mesmas precauções que aquando da terapêutica de doentes com distúrbios depressivos major.

Os doentes com história de pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio, que apresentem um grau significativo destes sintomas antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo por este motivo ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos, comparativamente aos doentes a tomar placebo. A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma monitorização rigorosa, em particular nos doentes de maior risco, especialmente na fase inicial do tratamento, ou na sequência de alterações psicológicas.

Os doentes, e os prestadores de cuidados de saúde dos doentes, devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação

clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e alterações não habituais de comportamento, e para procurar assistência médica imediatamente caso estes ocorram.

**Acatisia/agitação psicomotora:** O uso de fluoxetina tem sido associado com o desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma agitação subjectiva ou perturbadora desagradável e por uma necessidade de mobilização frequente e por uma incapacidade de estar sentado e de permanecer quieto. É possível que estes sintomas se manifestem durante as primeiras semanas de tratamento. Nos doentes que desenvolverem estes sintomas, o aumento de dose pode ser prejudicial.

**Sintomas observados na interrupção do tratamento com ISRSs:** São comuns sintomas de descontinuação quando se interrompe o tratamento, particularmente se a interrupção é abrupta (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos ocorreram acontecimentos adversos com a interrupção do tratamento em aproximadamente 60% dos doentes, tanto no grupo tratado com fluoxetina como no grupo tratado com placebo.

Destes acontecimentos adversos, foram considerados graves 17% no grupo tratado com fluoxetina e 12% no grupo tratado com placebo.

O risco de sintomas de descontinuação pode estar dependente de vários factores incluindo a duração e dose da terapêutica e a percentagem de redução da dose. Tonturas, perturbações sensoriais (incluindo parestesia), distúrbios do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), astenia, agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremores e cefaleias são as reacções mais frequentemente notificadas. Embora geralmente ligeiros a moderados, em alguns doentes estes sintomas podem ser de intensidade grave. Ocorrem habitualmente nos primeiros dias de interrupção do tratamento. Geralmente estes sintomas são auto limitados e resolvem-se em 2 semanas; nalguns indivíduos podem prolongar-se (2-3 meses ou mais). Assim aconselha-se que a dose de Fluoxetina Jaba seja gradualmente diminuída quando se interrompe o tratamento, durante um período de, pelo menos, uma ou duas semanas, de acordo com as necessidades do doente (ver “Sintomas de descontinuação observados quando se interrompe o tratamento com Fluoxetina Jaba”, secção 4.2).

**Hemorragia:** Foram notificadas anomalias hemorrágicas cutâneas tais como equimose e púrpura com ISRS. A equimose foi notificada como sendo um fenómeno pouco frequente durante o tratamento com fluoxetina. Foram notificadas, raramente, outras manifestações hemorrágicas (p.ex., hemorragias ginecológicas, hemorragias gastrointestinais e outras hemorragias cutâneas ou mucosas). É aconselhada precaução em doentes a tomar ISRS, particularmente em caso de utilização concomitante com anticoagulantes orais, medicamentos que se sabe afectarem a função plaquetária (p.ex., antipsicóticos atípicos como a clozapina, fenotiazinas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, AINEs) ou outros medicamentos que possam aumentar o risco de hemorragia bem como em doentes com história de perturbações hemorrágicas.

**Terapia Electroconvulsiva (TEC):** Têm sido raramente notificados episódios convulsivos prolongados em doentes a tomar fluoxetina e submetidos a TEC, pelo que devem ser tomadas precauções.

Hipericão: Um aumento dos efeitos serotoninérgicos, tais como a síndrome da serotonina, pode ocorrer quando são utilizados concomitantemente Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina e preparações à base de plantas contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*).

Em ocasiões raras, o desenvolvimento de síndrome da serotonina ou de casos do tipo síndrome neuroléptica maligna têm sido notificados em associação ao tratamento com fluoxetina, mais especificamente quando administrada em associação com outros fármacos serotoninérgicos (L-triptofano, entre outros) e/ou neurolépticos. Uma vez que destas síndromes podem resultar condições que potencialmente colocam a vida em risco, o tratamento com fluoxetina deve ser descontinuado se tais episódios (caracterizados por conjuntos de sintomas como hipertermia, rigidez, mioclonias, instabilidade autonómica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, alterações do estado mental incluindo confusão, irritabilidade, agitação extrema progredindo para delírio e coma) ocorrerem e deverá ser iniciado tratamento sintomático de suporte.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Só foram efectuados estudos de interacção em adultos.

Semi-vida: As elevadas semi-vidas de eliminação da fluoxetina e do seu principal metabolito, a norfluoxetina, deverão ser tidas em conta (ver secção 5.2) quando se consideram interações medicamentosas por razões de farmacodinâmica ou farmacocinética (p.ex., quando se muda da fluoxetina para outros antidepressivos).

Inibidores da Monoamino-Oxidase: (ver secção 4.3).

Combinações não recomendadas: IMAO-A (ver secção 4.3)

Combinações que requerem precauções na utilização:

IMAO-B (selegilina): Risco de síndrome da serotonina. É recomendada monitorização clínica.

Fenitoína: Quando combinada com a fluoxetina, foram observadas alterações dos níveis séricos. Em alguns casos ocorreram manifestações de toxicidade. Deverá ter-se em consideração a utilização de esquemas conservadores de titulação do fármaco concomitante e proceder à monitorização clínica.

Fármacos Serotoninérgicos: A co-administração com fármacos serotoninérgicos (ex.: tramadol, triptanos) pode aumentar o risco de síndrome da serotonina. O uso com triptanos acarreta um risco adicional de vasoconstrição coronária e hipertensão.

Lítio e triptofano: Têm sido notificados casos de síndrome da serotonina quando os ISRS são administrados com lítio ou triptofano e, por isso, o uso concomitante de fluoxetina com estes fármacos deve ser feito com precaução. Quando a fluoxetina é usada em combinação com o lítio, é necessária uma monitorização clínica mais cuidada e frequente.

Isoenzima CYP2D6: Dado que o metabolismo da fluoxetina utiliza o sistema isoenzimático do citocromo hepático CYP2D6 (como os antidepressivos tricíclicos e outros antidepressivos selectivos da serotonina), a terapêutica concomitante com

fármacos também metabolizados por este sistema enzimático pode levar a interações medicamentosas. A terapêutica concomitante com fármacos predominantemente metabolizados por esta isoenzima, e que possuem um índice terapêutico estreito (tal como a flecainida, encainida, carbamazepina e antidepressivos tricíclicos) deve ser iniciada com ou ajustada à dose mais baixa do intervalo terapêutico. O mesmo se aplica se tiver tomado fluoxetina nas 5 semanas anteriores.

Anticoagulantes orais: A alteração dos efeitos anticoagulantes (valores laboratoriais e/ou sinais e sintomas clínicos), sem um padrão consistente, mas incluindo um aumento de hemorragia, foi notificada com pouca frequência quando a fluoxetina foi administrada concomitantemente com anticoagulantes orais. Os doentes em terapêutica com varfarina, devem ser objecto de monitorização cuidadosa da coagulação quando iniciarem ou descontinuarem a fluoxetina (ver secção 4.4 Hemorragia).

Terapêutica Electroconvulsiva (TEC): Foram notificados raramente casos de convulsões prolongadas em doentes a tomar fluoxetina e a fazer terapêutica electroconvulsiva, sendo por isso aconselhável cuidado.

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 ISRS não é aconselhável.

Hipericão: à semelhança dos outros ISRS, podem ocorrer interações farmacodinâmicas entre a fluoxetina e o produto à base de plantas erva de S. João (*Hypericum perforatum*), que poderão resultar num aumento de efeitos indesejáveis.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez:

Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) durante a gravidez, em especial na parte final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN). O risco observado foi de aproximadamente 5 casos por 1000 gravidezes. Na população em geral ocorrem um a dois casos de HPPN por 1000 gravidezes.

Além disso, embora a fluoxetina possa ser usada durante a gravidez, deve ter-se cuidado quando se prescrever fluoxetina a mulheres grávidas, especialmente durante o final da gravidez ou imediatamente antes do início do trabalho de parto, visto terem sido notificados os seguintes efeitos em recém-nascidos: irritabilidade, tremor, hipotonia, choro persistente, dificuldade de sucção e em dormir.

Estes sintomas podem indicar tantos efeitos serotoninérgicos como síndrome de abstinência. O intervalo de tempo para a ocorrência e a duração destes sintomas pode estar relacionado com a longa semi-vida da fluoxetina (4-6 dias) e do seu metabolito activo, norfluoxetina (4-16 dias).

Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de malformações cardiovasculares associadas ao uso de fluoxetina durante o primeiro trimestre de gravidez. O mecanismo é ainda desconhecido. No seu conjunto, os dados indicam que o risco de um recém-nascido apresentar malformações cardiovasculares na sequência da

exposição materna à fluoxetina é de 2/100, enquanto a taxa esperada para estas malformações é de aproximadamente 1/100 na população geral.

**Aleitamento:** A fluoxetina e o seu metabolito, norfluoxetina são excretados no leite materno humano. Têm sido notificados acontecimentos adversos em crianças a serem amamentadas. No caso de o tratamento com fluoxetina ser considerado necessário, a descontinuação da amamentação deverá ser considerada; no entanto, se se mantiver a amamentação, deve ser prescrita a dose mínima eficaz de fluoxetina.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Apesar de se ter demonstrado que a fluoxetina não afecta o desempenho psicomotor em voluntários saudáveis, qualquer fármaco psicoactivo pode comprometer o discernimento ou as capacidades. Os doentes devem ser avisados para evitarem conduzir automóveis ou operar com máquinas potencialmente perigosas até estarem razoavelmente certos que o fármaco não afecta o seu desempenho.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis podem diminuir em intensidade e frequência com a continuação do tratamento e, em geral, não implicam a interrupção da terapêutica.

Conforme descrito para outros ISRS, verificaram-se os seguintes efeitos indesejáveis:

**Organismo como um todo:** Hipersensibilidade (ex.: prurido, exantema, urticária, reacção anafilactóide, vasculite, reacção do tipo doença do soro, angioedema) (ver secções 4.3.e 4.4.), arrepios, síndrome da serotonina, fotossensibilidade e, muito raramente, Eritema Multiforme que pode progredir para Síndrome de Stevens-Johnson ou Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell).

**Aparelho Digestivo:** Doenças gastrintestinais (ex.: diarreia, náusea, vómitos, disfagia, dispepsia e perturbações do paladar), xerostomia. Foram notificados, raramente, testes anómalos da função hepática, muito raramente hepatite idiossincrática.

**Sistema nervoso:** Cefaleias, alterações do sono (ex.: sonhos anormais, insónia), tonturas, anorexia, fadiga (ex.: sonolência, torpor), euforia, movimento anormal transitório (ex.: contracções musculares, ataxia, tremores, mioclonias), convulsões e raramente agitação psicomotora/acatisia (ver secção 4.4). Alucinações, reacções maníacas, confusão, agitação, ansiedade e sintomas associados (ex.: nervosismo), concentração e processo de raciocínio diminuídos (ex.: despersonalização), ataques de pânico, ideação e comportamento suicida (estes sintomas podem ser devidos à doença subjacente), muito raramente Síndrome da Serotonina, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio (estes sintomas podem dever-se a doença subjacente).

Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com Fluoxetina Jaba ou imediatamente após a sua descontinuação (ver secção 4.4)

**Aparelho geniturinário:** Retenção urinária, aumento da frequência urinária.

**Função reprodutiva:** Disfunção sexual (ejaculação demorada ou ausência de ejaculação, anorgasmia), priapismo, galactorreia.



Outros: Alopecia, bocejo, alterações visuais (por ex. visão turva, midríase), sudorese, vasodilatação, artralgia, mialgia, hipotensão postural, equimoses. Outras manifestações hemorrágicas (ex.: hemorragias ginecológicas, hemorragias gastrintestinais e outras hemorragias cutâneas ou mucosas) foram raramente notificadas (ver secção 4.4 Hemorragia).

Hiponatremia: Foi raramente notificada hiponatremia (incluindo sódio sérico inferior a 110 mmol/l), que parece ser reversível quando a fluoxetina é descontinuada. Alguns destes casos foram possivelmente devidos à Síndrome de Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética. A maioria das notificações foi associada a doentes idosos e em doentes tratados com diuréticos ou com qualquer outra diminuição da volémia.

Aparelho respiratório: Faringite, dispneia. Foram raramente notificados eventos pulmonares (incluindo processos inflamatórios de histopatologia variada e/ou fibrose). A dispneia pode ser o único sintoma precedente.

Sintomas de descontinuação observados com a interrupção do tratamento com fluoxetina: A interrupção da fluoxetina leva frequentemente a sintomas de descontinuação. Tonturas, perturbações sensoriais (incluindo parestesia), perturbações do sono (incluindo insónia e sonhos intensos), astenia, agitação ou ansiedade, náuseas e/ou vômitos, tremores e cefaleias são as reacções mais frequentemente notificadas. Geralmente, estes acontecimentos são ligeiros a moderados e são auto-limitados; no entanto, nalguns doentes podem ser graves e/ou prolongados (ver secção 4.4). É por isso aconselhável que quando o tratamento com Fluoxetina Jaba deixar de ser necessário, seja efectuada uma interrupção com diminuição gradual da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeitos de classe:

Dados epidemiológicos, sobretudo de estudos conduzidos em doentes com idade igual ou superior a 50 anos, evidenciam um risco aumentado de fracturas ósseas em doentes a tomar inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo subjacente a este risco é ainda desconhecido.

#### 4.9 Sobredosagem

Os casos de sobredosagem devidos unicamente à fluoxetina têm em geral um desenvolvimento moderado. Os sintomas em casos de sobredosagem incluem, náuseas, vômitos, convulsões, disfunções cardiovasculares que variam de arritmias assintomáticas a paragem cardíaca, disfunções pulmonares e sinais de alteração do SNC desde excitação ao coma. Foram extremamente raros, os casos de mortes atribuídas à sobredosagem unicamente com fluoxetina. Recomenda-se a monitorização dos sinais cardíacos e vitais, juntamente com medidas de suporte gerais e sintomáticas. Desconhece-se a existência de um antídoto específico para a fluoxetina.

É pouco provável que a diurese forçada, diálise, hemoperfusão e exsanguíneo-transfusão, sejam benéficas. O carvão activado, que poderá ser utilizado juntamente com sorbitol, pode ser tanto ou mais eficaz que a emese ou lavagem. Na presença duma sobredosagem, deve considerar-se a possibilidade da existência de múltiplos fármacos. Poderá ser necessário um período suplementar de observação clínica cuidada para doentes que tenham tomado uma quantidade excessiva de antidepressivos tricíclicos, no caso de estarem a tomar, ou terem tomado recentemente fluoxetina.

#### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.3 Sistema nervoso central. Psicofármacos. Anti-depressores.

Código ATC: N06A B03.

A fluoxetina é um inibidor selectivo da recaptação da serotonina e supõe-se que seja esse factor o responsável pelo seu mecanismo de acção. A fluoxetina não tem praticamente afinidade para outros receptores tais como  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ - e  $\beta$ -adrenérgicos serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos e receptores GABA.

Episódios Depressivos Major: Foram realizados ensaios clínicos em doentes com episódios depressivos major versus placebo e controlos activos. Fluoxetina Jaba mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo, tal como demonstrado pela Escala Depressiva de Hamilton (HAM-D). Nestes estudos, Fluoxetina Jaba atingiu uma taxa de resposta e de remissão significativamente superior (definida por uma diminuição de 50% na escala HAM-D), quando comparado com placebo.

Resposta à terapêutica: Nos estudos com dose fixa em doentes com depressão major, a curva de resposta é plana, sugerindo que, em termos de eficácia, não há vantagem de utilizar doses mais altas do que as recomendadas. No entanto, faz parte da experiência clínica que um aumento gradual da dose pode ser benéfico para alguns doentes.

Perturbação Obsessivo-Compulsiva: Em ensaios de curta duração (inferior a 24 semanas), a fluoxetina demonstrou ser significativamente mais eficaz que o placebo. Verificou-se efeito terapêutico com uma dose de 20 mg/dia, mas doses superiores (40 a 60 mg/dia) apresentaram uma taxa de resposta superior. Em ensaios de longa duração (fase de extensão de três ensaios clínicos de curta duração e um de prevenção da recaída) a eficácia não foi demonstrada.

Bulimia Nervosa: Em ensaios de curta duração (inferior a 16 semanas), em doentes em ambulatório a cumprir os critérios do DSM-III.R para a bulimia nervosa, a fluoxetina a 60 mg/dia demonstrou ser significativamente mais eficaz do que o placebo na redução da ingestão compulsiva e da actividade purgativa. No entanto, quanto à eficácia a longo prazo, não pode ser retirada nenhuma conclusão.

Dois estudos controlados com placebo foram realizados em doentes com Perturbação Disfórica Pré-menstrual (PDPM) diagnosticada de acordo com os critérios da DSM-IV. As doentes incluídas teriam de apresentar sintomas suficientemente graves de modo a comprometer a vida social e profissional, assim como a relação com os outros. Foram excluídas doentes a utilizar contracepção oral. No primeiro estudo com 20 mg/dia continuamente durante 6 ciclos, observaram-se melhorias no parâmetro de eficácia primário (irritabilidade, ansiedade e disforia). No segundo estudo, com uma dose intermitente em fase lútea (20 mg diariamente durante 14 dias) durante 3 ciclos foram observadas melhorias no parâmetro de eficácia primário (valor do Registo Diário de Gravidade de Problemas). No entanto, conclusões definitivas quanto à eficácia e duração do tratamento não podem ser extraídas destes estudos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

**Absorção:** A fluoxetina é bem absorvida a partir do tracto gastrointestinal após administração oral. A biodisponibilidade não é afectada pela ingestão de alimentos.

**Distribuição:** A fluoxetina liga-se extensamente às proteínas do plasma (95%) e é largamente distribuída (Volume de Distribuição: 20 - 40 l/Kg). O estado estacionário das concentrações plasmáticas atinge-se após várias semanas de tratamento. As concentrações plasmáticas no estado estacionário após tratamento prolongado são semelhantes às concentrações observadas após 4 a 5 semanas.

**Metabolismo:** A fluoxetina tem um perfil farmacocinético não-linear com efeito de primeira passagem hepático. A concentração plasmática máxima é, em geral, atingida em 6 a 8 horas após administração. A fluoxetina é extensamente metabolizada pela enzima polimórfica CYP2D6. A fluoxetina é metabolizada principalmente pelo fígado no seu metabolito activo norfluoxetina (dimetilfluoxetina), por desmetilação.

**Excreção:** A semi-vida de eliminação da fluoxetina é de 4-6 dias e a da norfluoxetina é de 4-16 dias. Estas longas semi-vidas são responsáveis pela persistência do fármaco durante 5-6 semanas após descontinuação. A excreção é feita principalmente (cerca de 60%) pelos rins. A fluoxetina é excretada no leite materno.

**Populações de Risco:**

**Idosos:** Parâmetros cinéticos não são alterados em idosos saudáveis quando comparados com indivíduos mais jovens;

**Insuficiência hepática:** Em caso de insuficiência hepática (cirrose alcoólica), as semividas da fluoxetina e norfluoxetina são aumentadas para 7 e 12 dias, respectivamente.

Deve ser considerada a diminuição de dose ou de frequência de administração.

**Insuficiência renal:** Após administração de uma dose única de fluoxetina a doentes com insuficiência renal ligeira, moderada ou grave (anúria), os parâmetros cinéticos não se alteraram em comparação com voluntários sãos. No entanto, após administração repetida pode ser observado um aumento da concentração plasmática no estado estacionário.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos “in vitro” e realizados em animais, não houve evidência de carcinogenicidade, mutagenicidade ou diminuição da fertilidade.

Num estudo toxicológico em ratos CD jovens, a administração de 30 mg/kg/dia de cloridrato de fluoxetina do dia 21 ao dia 90 após o nascimento, resultou em degeneração testicular irreversível e necrose, vacuolação do epitélio do epidídimo, imaturidade e inactividade do aparelho reprodutor das fêmeas e diminuição da fertilidade.

Verificaram-se atrasos na maturação sexual nos machos (10 a 30 mg/kg/dia) e nas fêmeas (30 mg/kg/dia). Desconhece-se qual o significado destes achados para o ser humano. Ratos aos quais foram administrados 30 mg/kg também tiveram comprimento do fémur diminuído comparativamente com os controlos e degeneração musculoesquelética, necrose e regeneração. Com 10 mg/kg/dia, os níveis plasmáticos atingidos em animais foram aproximadamente 0,8 a 8,8 vezes (fluoxetina) e 3,6 a 23,2 vezes (norfluoxetina) os observados habitualmente nas crianças. Com 3 mg/kg/dia, os

níveis plasmáticos atingidos nos animais foram aproximadamente 0,04 a 0,5 vezes (fluoxetina) e 0,3 a 2,1 vezes (norfluoxetina) os habitualmente atingidos nas crianças.

Estudos em ratinhos jovens indicaram que a inibição do transportador da serotonina inibe o crescimento da formação óssea. Este achado parece ser suportado pelos achados clínicos. A reversibilidade deste efeito não ficou estabelecida.

Outro estudo em ratinhos jovens (tratados do dia 4 ao dia 21 após o nascimento) demonstrou que a inibição do transportador da serotonina teve efeitos de longa duração no comportamento dos ratinhos. Não existe informação se este efeito foi reversível. A relevância clínica deste achado não ficou demonstrada.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Amido pré-gelificado.

Cápsulas de gelatina n.º 2 (cabeça azul clara e corpo turquesa claro):

Azul brilhante (E133)

Dióxido de titânio (E171)

Gelatina.

Tinta de impressão das cápsulas - OPACODE S-1-8152 HV:

Óxido de ferro negro (E172)

Lecitina (soja) (E322)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas de Fluoxetina Jaba são acondicionadas em blisters de PVC/Aclar e Alumínio. Embalagens de 10, 30 ou 60 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati S.A.  
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3  
2740-298 Porto Salvo

#### 8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Os números de registo do medicamento são os seguintes:

Nº de registo: 4911095 - 10 cápsulas, 20 mg, blisters de PVC/Aclar e Alumínio.

Nº de registo: 4911194 - 30 cápsulas, 20 mg, blisters de PVC/Aclar e Alumínio.

Nº de registo: 4911293 - 60 cápsulas, 20 mg, blisters de PVC/Aclar e Alumínio.

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de Fevereiro de 2004

Data da última renovação: 22 de Julho de 2009

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Dezembro de 2010