RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fluoxetina Nodepe 20 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 22,36 mg de Cloridrato de Fluoxetina, equivalente a 20 mg de fluoxetina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos:
Episódios Depressivos Major.
Perturbação Obsessivo-Compulsiva.
Bulimia Nervosa: Fluoxetina Nodepe está indicado como complemento da psicoterapia destinada à redução da ingestão compulsiva e actividade purgativa.

Crianças e adolescentes com 8 anos de idade ou mais:
Episódios depressivos major moderados a graves, quando a depressão não responde a 4-6 sessões de terapêutica psicológica. Em crianças e jovens com depressão moderada a grave, a medicação antidepressiva apenas deve ser feita em combinação com uma terapêutica psicológica concomitante.

4.2 Posologia e modo de administração

Para administração oral.

Episódios Depressivos Major
Adultos e idosos: A dose aconselhada é de 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 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 Obssessivo-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: recomenda-se 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.

Crianças e adolescentes com 8 anos de idade ou mais (episódios depressivos major moderados a graves):
O tratamento deve ser iniciado e monitorizado sob a supervisão de um especialista. A dose inicial é 10 mg/dia administrada sob a forma de 2,5 ml de solução oral. Ajustes de

dose devem ser feitos com cuidado, caso a caso, de modo a manter o doente na dose eficaz mais baixa.
Após uma ou duas semanas, a dose pode ser aumentada para 20 mg/dia. A experiência em ensaios clínicos com uma dose diária superior a 20 mg/dia é reduzida. Existem apenas dados escassos sobre tratamentos superiores a 9 semanas.

Crianças de baixo peso:
Devido aos níveis plasmáticos mais elevados em crianças de baixo peso poderá conseguir-se um efeito terapêutico com doses mais baixas (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).
Nas crianças que responderam ao tratamento, a necessidade de continuar com a terapêutica deve ser reavaliada ao fim de 6 meses. Se não se conseguir um benefício clínico, dentro de 9 semanas, devem considerar-se terapêuticas alternativas.

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

Deve considerar-se uma dose mais baixa ou menos frequente (p. ex. 20 mg, em dias alternados) em doentes com insuficiência hepática (ver 5.2 Propriedades farmacocinéticas) ou nos doentes em que a medicação concomitante poderá ter interacção com Fluoxetina Nodepe (ver 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção).

Sintomas de descontinuação observados quando se interrompe o tratamento com Fluoxetina Nodepe: A interrupção abrupta deve ser evitada. Quando se interrompe o tratamento com Fluoxetina Nodepe, 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 secção 4.4 Advertências e Precauções especiais de utilização e secção 4.8 Efeitos indesejáveis). 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.

A fluoxetina está contraindicada em combinação com inibidores da monoamino oxidase irreversíveis e não-seletivos (p.e. iproniazida) (ver secções 4.4 e 4.5).

A fluoxetina está contraindicada em combinação com metropolol, utilizado na insuficiência cardíaca (ver secção 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Foram observados com maior frequência comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e raiva) em ensaios clínicos com crianças e adolescentes que se encontravam a tomar antidepressivos, em comparação com os que se encontravam a tomar placebo. Fluoxetina Nodepe só deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idades entre os 8 e os 18 anos no tratamento de episódios depressivos major moderados a graves e não deve ser utilizado noutras indicações. Se, não obstante, com base na necessidade clínica, a decisão de tratamento for tomada, o doente deve ser rigorosamente monitorizado em relação ao aparecimento de sintomas de suicídio. Além disso, existem apenas escassos dados disponíveis relativos aos efeitos a longo prazo sobre a segurança em crianças e adolescentes, incluindo efeitos no crescimento, na maturação sexual, desenvolvimento cognitivo, emocional e comportamental (ver secção 5.3).

Num ensaio clínico de 19 semanas observou-se diminuição do aumento ponderal e da estatura em crianças e adolescentes tratados com fluoxetina (ver secção 4.8). Não ficou determinado se existe algum efeito na obtenção da estatura normal de adulto. Não pode ser excluída a possibilidade de haver um atraso da puberdade (ver secções 5.3 e 4.8). O crescimento e o desenvolvimento puberal (altura, peso e estádio TANNER), deverá por isso ser monitorizado durante e após o tratamento com fluoxetina. Se algum dos parâmetros estiver afectado deve consultar-se um pediatra.

Em ensaios clínicos realizados em crianças, foram notificadas com frequência mania e hipomania (ver secção 4.8). Por isso, recomenda-se uma monitorização regular do aparecimento de mania/hipomania. A fluoxetina deve ser interrompida em todos os doentes que entrem numa fase maníaca.
É importante que os médicos discutam cuidadosamente os riscos e os benefícios do tratamento com a criança/jovem e/ou com os seus pais.

Exantema e reações alérgicas
Exantema, reações anafilactóides e efeitos sistémicos progressivos, algumas vezes graves (envolvendo a pele, rins, fígado ou pulmões) têm sido notificados. 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.

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.

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.

Tamoxifeno
A fluoxetina, um potente inibidor do CYP2D6, pode levar a uma redução das concentrações de endoxifeno, um dos mais importantes metabolitos ativos do tamoxifeno. Por isso, sempre que possível, deve evitar-se tomar fluoxetina durante o tratamento com tamoxifeno (ver secção 4.5).

Efeitos cardiovasculares
Durante o período de pós-comercialização foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo torsades de pointes (ver secções 4.5, 4.8 e 4.9). A fluoxetina deve ser usada com precaução em doentes com algumas condições clínicas, tais como, síndrome congénita de prolongamento do intervalo QT, história na família de prolongamento do intervalo QT ou outras condições clínicas que predispõem para arritmias (p.e. hipocalemia, hipomagnesiemia, bradicardia, enfarte agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca não compensada) ou exposição aumentada à fluoxetina (p.e. compromisso hepático) ou uso concomitante com medicamentos conhecidos por induzir o prolongamento do intervalo QT e/ou torsade de pointes (ver secção 4.5). Se doentes com doença cardíaca estável forem tratados, deve considerar-se a revisão com ECG antes de começar o tratamento. Se ocorrerem sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento com fluoxetina, o tratamento deve ser interrompido e deve ser feito um ECG.

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 glicémia. Ocorreu hipoglicémia durante a terapêutica com fluoxetina e após a descontinuação desenvolveu-se hiperglicémia. Pode ser necessário ajustar a dose de insulina e/ou de hipoglicemiantes orais.

Suicídio/Ideação suicida/agravamento da situação clínica
A depressão está associada a um risco aumentado de ideias de suicídio, auto-agressão e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio). O risco persiste até ocorrer uma remissão significativa dos sintomas. Uma vez que podem não ocorrer melhorias durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. A experiência clínica indica que o risco de suicídio pode estar aumentado na fase inicial da recuperação.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais Fluoxetina Nodepe também é prescrito podem estar associados com um risco aumentado de ideação/comportamentos relacionados com o suicídio. Adicionalmente, estas situações podem ser co-mórbidas com episódios depressivos major. Consequentemente, no tratamento de doentes com outros distúrbios psiquiátricos, deverão ser tomadas as mesmas precauções que se verificam no tratamento de doentes com episódios depressivos major.

Doentes com história de pensamentos/comportamentos relacionados com 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 aprticular nos doentes de maior risco especialemte na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas.

Os doentes, e os prestadores de cuidados de saúde, devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e para procurar assistência médica imediatamente caso estes ocorram.

Acatísia/agitação psicomotora
O uso de fluoxetina tem sido associado com o desenvolvimento de acatísia, caracterizado 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 Efeitos indesejáveis). 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 vómitos, tremores e cefaleias são as reações mais frequentemente reportadas. 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 Nodepe 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 (veja "Sintomas de descontinuação observados quando se interrompe o tratamento com Fluoxetina", secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Os ISRS/ISRN podem aumentar o risco de hemorragia pós-parto (ver secções 4.6 e 4.8).

Hemorragia
Foram notificadas anomalias hemorrágicas cutâneas tais como equimose e purpura com ISRS. A equimose foi notificada como sendo um fenómeno pouco frequente durante o tratamento com fluoxetina. Foram notificadas, raramente, outras manifestações hemorrágicas (p.e., 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.e., 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.

Midríase
Foi notificada midríase em associação com fluoxetina; por isso, deve-se ter cuidado quando se prescreve fluoxetina a doentes com pressão intraocular aumentada ou a doentes com risco de glaucoma de ângulo fechado agudo.

Acontecimentos do tipo síndrome da serotonina ou síndrome neuroléptica maligna
Em ocasiões raras, o desenvolvimento de síndrome da serotonina ou de casos do tipo síndrome neuroléptico maligno 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 destes 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.

Inibidores da monoamino oxidase irreversíveis não-seletivos (p.e. iproniazida)
Foram notificadas reações graves, nalguns casos fatais, em doentes a tomar um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) em combinação com um inibidor da monoamino oxidase (IMAO) irreversível não-seletivo. Estes casos apresentaram características semelhantes à síndrome da serotonina (que pode assemelhar-se à síndrome neuroléptica maligna ou ser diagnosticada como tal). A ciproheptadina e o dantroleno podem beneficiar os doentes que desenvolvam estas reações. Os sintomas de uma interação 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 contraindicada em combinação com um IMAO irreversível não seletivo (ver secção 4.3). Devido ao facto de o efeito deste último se manter durante duas semanas, o tratamento com fluoxetina só deve ser iniciado 2 semanas após a interrupção da terapêutica com um IMAO irreversível não-seletivo. De igual modo, devem decorrer, pelo menos, 5 semanas entre a interrupção da terapêutica com fluoxetina e o início da terapêutica com um IMAO irreversível não-seletivo.

Disfunção sexual
Os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN)/inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) podem causar sintomas de disfunção sexual (ver secção 4.8). Foram notificados casos de disfunção sexual prolongada cujos sintomas persistiram apesar da descontinuação dos IRSN/ISRS.

Síndrome serotoninérgica
A administração concomitante de buprenorfina/opióides e de outros agentes serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pode resultar em síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver secção 4.5).

Caso o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos seja clinicamente justificado, aconselha-se a observação cuidadosa do doente, especialmente durante o início do tratamento e o aumento da dose.
Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações no estado mental, instabilidade autonómica, anomalias neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais.
Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, deve ser considerada a redução da dose ou a descontinuação da terapêutica em função da gravidade dos sintomas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Estudos de interação só foram efetuados 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 "Propriedades Farmacocinéticas") quando se consideram interações medicamentosas por razões de farmacodinâmica ou farmacocinética (p.ex., quando se muda da fluoxetina para outros antidepressivos).

Combinações contraindicadas

Inibidores da monoamino oxidase irreversíveis não-seletivos (p.e. iproniazida): Foram notificados casos de reações graves, nalguns casos fatais, em doentes a tomar um ISRS em combinação com um inibidor da monoamino oxidase (IMAO) irreversível não seletivo. Estes casos apresentaram características semelhantes à síndrome da serotonina (que pode assemelhar-se à síndrome neuroléptica maligna ou ser diagnosticada como tal). A ciproheptadina e o dantroleno podem beneficiar os doentes que desenvolvam estas reações. Os sintomas de uma interação 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 contraindicada em combinação com um IMAO irreversível não seletivo (ver secção 4.3). Devido ao facto de o efeito deste último se manter durante duas semanas, o tratamento com fluoxetina só deve ser iniciado 2 semanas após a interrupção da terapêutica com um IMAO irreversível não-seletivo. De igual modo, devem decorrer, pelo menos, 5 semanas entre a interrupção da terapêutica com fluoxetina e o início da terapêutica com um IMAO irreversível não-seletivo.

Metropolol utilizado na insuficiência cardíaca: o risco de ocorrência de efeitos adversos do metropolol, incluindo bradicardia excessiva, pode ser maior devido à inibição do seu metabolismo pela fluoxetina (ver secção 4.3).

Combinações não recomendadas:

Tamoxifeno: Foi notificada na literatura uma interação farmacocinética entre os inibidores de CYP2D6 e o tamoxifeno, demonstrando uma redução de 65-75% dos níveis plasmáticos de uma das formas mais ativas do tamoxifeno, o endoxifeno. Em alguns estudos foi notificada a redução da eficácia do tamoxifeno com a utilização concomitante de alguns antidepressivos. Como não pode ser excluída a redução do efeito do tamoxifeno, a coadministração com inibidores potentes de CYP2D6 (incluindo a fluoxetina) deve ser evitada sempre que possível (ver secção 4.4).

Álcool: Em testes formais, não se verificou que a fluoxetina aumentasse os níveis sanguíneos de álcool ou potenciasse os efeitos do álcool. No entanto, a combinação do álcool com o tratamento com ISRS não é aconselhável.

IMAO-A incluindo linezolida e cloreto de metiltionina (azul de metileno): Risco de síndrome da serotonina, incluindo diarreia, taquicardia, suores, tremores, confusão ou coma. Se não for possível evitar o uso concomitante destas substâncias ativas com

fluoxetina, deve proceder-se a um acompanhamento clínico cuidadoso, e os agentes concomitantes deverão ser iniciados nas menores doses recomendadas (ver secção 4.4).

Mequitazina: o risco de ocorrência de efeitos adversos da mequitazina (incluindo prolongamento do intervalo QT) pode ser maior devido à inibição do seu metabolismo pela fluoxetina.

Combinações que requerem precauções na utilização:

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 (lítio, tramadol, triptanos, triptofano, selegilina (IMAO-B), erva de S. João (Hypericum perforatum)): Têm sido notificados casos de síndrome da serotonina ligeira quando os ISRS são administrados com fármacos que também têm um efeito serotoninérgico. Por isso, o uso concomitante de fluoxetina com estes fármacos deve ser feito com precaução e com uma monitorização clínica mais cuidada e frequente (ver secção 4.4).

Prolongamento do intervalo QT: Não foram efetuados estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos entre a fluoxetina e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Não pode ser excluído um efeito aditivo da fluoxetina e destes medicamentos. Assim, a administração concomitante de fluoxetina com medicamentos que prolongam o intervalo QT, tais como antiarrítmicos Classe IA e III, antipsicóticos (p.e. derivados da fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepressivos tricíclicos, certos agentes antimicrobianos (p.e. esparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina), tratamento antimalária particularmente halofantrina, certos antihistamínicos (astemizole, mizolastina) deve ser efetuada com precaução (ver secções 4.4, 4.8 e 4.9).

Fármacos que afetam a hemostase (anticoagulantes orais, independentemente do seu mecanismo, antiagregantes plaquetários incluindo aspirina e AINEs): Risco acrescido de hemorragia. Deverá fazer-se monitorização clínica e uma monitorização mais frequente do INR com anticoagulantes orais. Pode ser indicado um ajuste da dose durante o tratamento com fluoxetina e depois da sua suspensão (ver secções 4.4 e 4.8).

Ciproheptadina: Foram notificados casos individuais de redução da ação antidepressiva da fluoxetina quando utilizada em combinação com ciproheptadina.

Fármacos indutores de hiponatremia: A hiponatremia é um efeito indesejável da fluoxetina. A sua utilização em combinação com outros agentes associados a hiponatremia (p.e. diuréticos, desmopressina, carbamazepina e oxcarbazepina) pode originar um risco acrescido (ver secção 4.8).

Fármacos que podem baixar o limiar epileptogénico: As convulsões são um efeito indesejável da fluoxetina. A sua utilização em combinações com outros agentes que possam baixar o limiar convulsivo (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, outros ISRS, fenotiazinas, butirofenonas, mefloquina, cloroquina, bupropiom, tramadol) pode originar um risco acrescido.

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 interacções 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.

Fluoxetina Nodepe deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com:
• Buprenorfina/opióides, pois o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, é acrescido (ver secção 4.4).

4.6 Fetilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:
Dados sobre um elevado número de mulheres grávidas expostas não indicam um efeito teratogénico da fluoxetina, no entanto a fluoxetina deve ser usada durante a gravidez com precaução, especialmente durante o final da gravidez ou imediatamente antes do início do trabalho de parto, visto terem sido notificados os seguintes efeitos adversos em recém-nascidos: irritabilidade, tremor, hipotonia, choro persistente, dificuldade de sucção e em dormir. Estes sintomas podem indicar tanto efeitos serotoninérgicos como síndrome de abstinência. O intervalo de tempo para a ocorrência e a duração destes sintomas pode estar relacionado com o elevado tempo de semi-vida da fluoxetina (4-6 dias) e do seu metabolito activo, norfluoxetina (4-16 dias).

Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de inibidores selectivos da recaptação 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 1000 gravidezes.

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.

Dados observacionais indicam um aumento do risco (inferior a duas vezes) de hemorragia pós-parto na sequência da exposição a ISRS/ISRN no mês que antecede o parto (ver secções 4.4 e 4.8).

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 psicoativo pode comprometer o discernimento e as suas capacidades. Os doentes devem ser avisados para evitarem conduzir automóveis ou operar com máquinas potencialmente perigosas até estarem certos que o fármaco não afecta o seu desempenho.

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes tratados com fluoxetina foram cefaleias, náusea, insónia, fadiga e diarreia. Os efeitos indesejáveis podem diminuir em intensidade e frequência com a continuação do tratamento e, em geral, não implicam a interrupção da terapêutica.

b. Lista das reações adversas em forma de tabela

A tabela abaixo lista as reações adversas observadas em adultos e na população pediátrica, tratados com fluoxetina. Algumas destas reações adversas são comuns às descritas para outros ISRS.
As frequências abaixo foram calculadas em estudos clínicos em adultos (n = 9.297) e notificações espontâneas.

Frequência calculada: muito frequente (≥1/10), frequente (≥1/100 a <1/10) pouco frequente (≥1/1.000 a < 1/100), raro (≥1/10.000 a <1/1.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos

				dados disponíveis)
Pouco frequente Raro Doenças do sangue e do sistema linfático				
			Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia	
Doenças do sistema imunitário				
			Reações anafiláticas Doença do soro	
Doenças endócrinas				
			Secreção inapropriada da hormona antidiurética	
Doenças do metabolismo e da nutrição				
	Diminuição do apetite1		Hiponatremia	
Perturbações do foro psiquiátrico				
Insónia2	Ansiedade Nervosismo Desassossego Tensão Diminuição da libido3 Perturbações do sono Sonhos estranhos4	Despersonalização Humor elevado Euforia Pensamentos estranhos Anomalias do orgasmo5 Bruxismo Ideação suicida e comportamento suicida6	Hipomania Mania Alucinações Agitação Ataques de pânico Confusão Disfemia Agressividade	
Doenças do sistema nervoso				
Cefaleias	Perturbação da atenção Tonturas Disgeusia Letargia Sonolência7 Tremores	Hiperatividade psicomotora Disquinésia Ataxia Distúrbios de equilíbrio Mioclonias Diminuição da memória	Convulsões Acatísia Síndrome bucoglossal Síndrome da serotonina	
Afeções oculares				
	Visão turva	Midríase		
Afeções do ouvido e do labirinto				
		Tinnitus		
Cardiopatias				
	Palpitações Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma		Arritmia ventricular incluindo torsades de pointes	

	(QTcF ≥450 msec)8			
Vasculopatias				
	Rubor9	Hipotensão	Vasculites Vasodilatação	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
	Bocejos	Dispneia Epistaxis	Faringite Acontecimentos pulmonares (incluindo processos inflamatórios de histopatologia variada e/ou fibrose)10	
Doenças gastrointestinais				
Diarreia Náuseas	Vómitos Dispepsia Xerostomia	Disfagia Hemorragia gastrointestinal11	Dor esofágica	
Afeções hepatobiliares				
			Hepatite idiossincrática	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Erupção cutânea12 Urticária Prurido Hiperidrose	Alopécia Aumento da tendência para contusões Suores frios	Angioedema Equimoses Reação de fotossensibilidade Púrpura Eritema multiforme Síndrome de StevensJohnson Necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Artralgia	Contrações musculares	Mialgia	
Doenças renais e urinárias				
	Aumento da ferquência urinária13	Disúria	Retenção urinária Perturbações da micção	
Doenças dos orgãos genitais e da mama				
	Hemorragia ginecológica 14 Disfunção eréctil	Disfunção sexual	Galactorreia Hiperprolactinemia Priapismo	hemorragia pós-parto*

	Distúrbios de ejaculação15			
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
Fadiga16	Sentir-se agitado Arrepios	Mal-estar geral Sentir-se estranho Sentir frio Sentir calor	Hemorragia das mucosas	
Exames complementares de diagnóstico				
	Perda de peso	Elevação das transaminases Elevação da gamaglutamiltransferase		

* Este acontecimento foi comunicado para a classe terapêutica dos ISRS/ISRN (ver secções 4.4 e 4.6).

1Inclui anorexia
2Inclui despertar muito cedo, insónia inicial, insónia intermédia
3Inclui perda da libido
4Inclui pesadelos
5Inclui anorgasmia
6Inclui suicídio, suicídio por depressão, automutilação intencional, ideação de automutilação, comportamento suicida, ideação suicida, tentativa de suicídio, pensamentos mórbidos, comportamento de automutilação. Estes sintomas podem ser devidos a uma doença subjacente
7Inclui hipersónia, sedação
8Baseado nos resultados dos ECG de estudos clínicos
9Inclui rubor
10Inclui atelectasias, doença pulmonar intersticial, pneumonite
11Inclui muito frequentemente hemorragias da gengivas, hematemese, hematoquésia, hemorragia retal, diarreia hemorrágica, melena e úlcera gástrica hemorrágica.
12Inclui eritema, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea associada ao calor, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea morbiliforme, erupção cutânea papular, erupção cutânea com prurido, erupção cutânea vesicular, eritema umbilical.
13Inclui polaquiúria.
14Inclui hemorragia do colo uterino, disfunção uterina, hemorragia uterina, hemorragia genital, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorragia, hemorragia pósmenopáusica, hemorragia uterina, hemorragia vaginal.
15Inclui ausência de ejaculação, perturbações da ejaculação, ejaculação prematura, atrasos na ejaculação, ejaculação retrógrada. 16Inclui astenia.

c. Descrição de reações adversas selecionadas

Suicídio/ideação suicida ou agravamento clínico: Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com fluoxetina ou imediatamente após a sua suspensão (ver secção 4.4).

Fraturas ósseas: Estudos epidemiológicos, efetuados principalmente em doentes com idade igual ou acima de 50 anos, mostraram um risco aumentado de fraturas ósseas em doentes a tomar ISRS e antidepressivos tricíclicos (TCA). Não se conhece o mecanismo que conduz a este risco.
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 vómitos, tremores e cefaleias são as reacções mais frequentemente reportadas. 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 Nodepe deixar de ser necessário, seja efectuada uma interrupção com diminuição gradual da dose (ver secção 4.2 e secção 4.4).

d. População pediátrica (ver secções 4.4 e 5.1)

Reações adversas que foram observadas especificamente ou com uma frequência diferente nesta população, estão descritas abaixo. A frequência destes acontecimentos baseia-se na exposição pediátrica em estudos clínicos (n=610).

Em ensaios clínicos em crianças, comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida), hostilidade (os acontecimentos notificados foram: raiva, irritabilidade, agressão, agitação, síndrome de ativação), reações maníacas incluindo mania e hipomania (sem episódios anteriores notificados neste grupo de doentes) e epistaxis, foram frequentemente notificados e foram observados com mais frequência em crianças e adolescentes tratados com antidepressivos comparativamente às tratadas com placebo.

Durante a utilização clínica também foram notificados casos isolados de atraso no crescimento.

Em ensaios clínicos em crianças, o tratamento com fluoxetina foi associado a uma diminuição dos níveis da fosfatase alcalina.

Durante a utilização clínica em crianças, foram notificados casos isolados de acontecimentos adversos que potencialmente indicam atraso no desenvolvimento sexual ou disfunção sexual (ver também secção 5.3).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco

do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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, vómitos, 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 geral e sintomáticas. Desconhece-se a existência de um antídoto específico para a fluoxetina.

É pouco provável que a diurese forçada, diálise, hemoperfusão e exsanguíneotransfusão, sejam benéficos. 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 Antidepressores ; Código ATC: N06AB03

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 α1-, α2- e β-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 Nodepe mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo, tal como demonstrado pela

Escala Depressiva de Hamilton (HAM-D). Nestes estudos, Fluoxetina Nodepe 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 Prémenstrual (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 continuadamente 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.

Episódios Depressivos Major (crianças e adolescentes): Foram efectuados ensaios clínicos em crianças e adolescentes com 8 anos de idade ou mais versus placebo. Em dois ensaios iniciais de curta duração, (Nome de fantasia) numa dose de 20 mg, demonstrou ser significativamente mais eficaz do que o placebo, de acordo com uma redução nos valores totais da Escala de Avaliação da Depressão na Criança -Revista (CDRS-R) e com os valores da Escala de Impressão Global da Melhoria Clínica (CGI-I). Em ambos os ensaios, em três avaliações diferentes efectuadas por pedopsiquiatras clínicos em exercício, os doentes preenchiam os critérios para Perturbação Depressiva Major moderada a grave (DSM-III ou DSM-IV). A eficácia nos ensaios de fluoxetina pode depender da inclusão duma população de doentes seleccionada (aquela que não teve recuperação espontânea num período de 3-5 semanas e cuja depressão persistiu apesar de uma atenção considerável). Existem apenas dados escassos sobre a segurança e eficácia para além de 9 semanas. De um modo geral, a eficácia da fluoxetina foi modesta.

As taxas de resposta (ponto final primário definido por uma diminuição de 30% na escala CDRS-R) demonstraram uma diferença estatisticamente significativa num dos dois ensaios iniciais (58% para a fluoxetina versus 32% para o placebo, p=0,013 e 65% para a fluoxetina versus 54% para o placebo, p=0,093). Nestes dois ensaios a média de alterações absolutas na escala CDRS-R do ponto inicial até ao ponto final foi 20 para a fluoxetina versus 11 para o placebo, p=0,002 e 22 para a fluoxetina versus 15 para o placebo, p<0,001.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: A fluoxetina é bem absorvida a partir do tracto gastrintestinal 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;
Crianças e adolescentes: A concentração média da fluoxetina em crianças é aproximadamente 2 vezes superior à observada nos adolescentes e a concentração média da norfluoxetina 1,5 vezes superior. O estado estacionário das concentrações plasmáticas está dependente do peso corporal e é mais elevada em crianças de baixo peso (ver 4.2 Posologia e modo de administração). Tal como nos adultos, a fluoxetina e a norfluoxetina acumulam-se extensivamente após doses orais múltiplas; o estado estacionário das concentrações plasmáticas foi atingido 3-4 dias após a toma da dose diária.
Insuficiência hepática:
Em caso de insuficiência hepática (cirrose alcoólica), as semi-vidas 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 de fertilidade com a fluoxetina.

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 músculoesquelética, 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

Celulose microcristalina (Avicel PH 101), Lactose monohidratada (64,5 mg), Amido de milho, Sílica coloidal anidra (Aerosil 200), Talco, Estearato de magnésio, Cápsula de gelatina dura nº 2 (gelatina, dióxido de titânio).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções particulares de conservação

Não conservar acima de 25ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cápsulas de gelatina dura nº 2, contendo um pó branco, inodoro, acondicionadas em placas de blister constituídas por PVC e película de alumínio, cuja junção é feita por termo-soldagem, inseridas em caixas de cartão referentes ao produto, junto com literatura. Embalagens contendo 10, 14, 20, 28, 30, 60 ou 500 cápsulas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aristo Pharma Iberia, SL
Calle Solana, 26 - Torrejon de Ardoz
28850 Madrid
Espanha

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

Embalagem de 10 cápsulas: 4538898
Embalagem de 14 cápsulas: 4467197
Embalagem de 20 cápsulas: 2050896
Embalagem de 28 cápsulas 4467296
Embalagem de 30 cápsulas: 4538997
Embalagem de 60 cápsulas: 2149391
Embalagem de 500 cápsulas: 4467395 (Uso Hospitalar)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

22.01.1992

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13.02.2025