

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DOS  
MEDICAMENTOS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
<b>Austria</b>	Eli Lilly Ges.m.b.H. Kölblgasse 8-10 A-1030 Wien Austria	Fluctine	20mg/5ml	Solução oral	Via oral
<b>Austria</b>	Eli Lilly Ges.m.b.H. Kölblgasse 8-10 A-1030 Wien Austria	Fluctine	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Bélgica</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat B-1000 Brussels Belgium	Prozac	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Bélgica</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 1000 Brussels Belgium	Prozac	20mg/5ml	Solução oral	Via oral
<b>Bélgica</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 1000 Brussels Belgium	Fontex	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Bélgica</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat B-1000 Brussels Belgium	Fluoxetine 'Lilly'	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>França</b>	Lilly France S.A.S. 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex France	Prozac	20 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
<b>França</b>	Lilly France S.A.S. 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex FRANCE	Prozac	20mg/5ml	Solução oral	Via oral
<b>França</b>	LICO SARL 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint Cloud, FRANCE	Fluoxétine RPG	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>França</b>	Lilly France S.A.S 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex, FRANCE	Fluoxétine Lilly	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Alemanha</b>	Lilly Deutschland GmbH Saalburgstr. 153 D-61350 Bad Homburg Germany	Fluctin	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Alemanha</b>	Lilly Deutschland GmbH Saalburgstr. 153 D-61350 Bad Homburg Germany	Fluctin	20 mg/5ml	Solução oral	Via oral
<b>Grécia</b>	Pharmaserve-Lilly S.A.C.I 15 <sup>th</sup> KLM National Road Athens-Lamia, 145 64 Kifissia, GREECE	Ladose	20mg/5ml	Solução oral	Via oral
<b>Grécia</b>	Pharmaserve-Lilly S.A.C.I 15 <sup>th</sup> KLM National Road Athens-Lamia, 145 64 Kifissia, GREECE	<i>Ladose</i>	20 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
<b>Irlanda</b>	Eli Lilly & Co Ltd Kingsclere road Basingstoke Hampshire RG21 6XA United Kingdom	Prozac	20mg/5mg	Solução oral	Via oral
<b>Irlanda</b>	Eli Lilly & Co Ltd Kingsclere road Basingstoke Hampshire RG21 6XA United Kingdom	Prozac	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Itália</b>	Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (Fi), ITALY	Prozac	20mg/5ml	Solução oral	Via oral
<b>Itália</b>	Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (Fi), ITALY	Prozac	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Luxemburgo</b>	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Prozac	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Luxemburgo</b>	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Fontex	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Luxemburgo</b>	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Prozac	20 mg/5 ml	Solução oral	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
<b>Portugal</b>	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 1, Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés - Portugal	Prozac	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Portugal</b>	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 1, Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés - Portugal	Prozac	20mg/5ml	Solução oral	Via oral
<b>Espanha</b>	Dista S.A., Avenida Industria 30 28108 Alcobendas – Madrid SPAIN	Prozac	20 mg/5 ml	Solução oral	Via oral
<b>Espanha</b>	Dista S.A., Avenida Industria 30 28108 Alcobendas – Madrid SPAIN	Prozac	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Suécia</b>	Eli Lilly Sweden AB Gustav III:s boulevard 42, P.O. Box 721 S-16927 Solna, SWEDEN	Fontex	20mg/5ml	Solução oral	Via oral
<b>Holanda</b>	Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten The Netherlands	Prozac	20mg/5ml	Solução oral	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
<b>Holanda</b>	Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten The Netherlands	Prozac	20 mg	Cápsula	Via oral
<b>Reino Unido</b>	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, ENGLAND	Prozac	20mg/5ml	Solução oral	Via oral
<b>Reino Unido</b>	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, ENGLAND	Prozac	20 mg	Cápsula	Via oral

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS APRESENTADOS PELA EMEA**

## **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS**

### **RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE PROZAC E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (CONSULTAR O ANEXO I)**

O Prozac encontra-se actualmente aprovado para o tratamento de episódios depressivos major, perturbações obsessivo-compulsivas e bulimia nervosa em adultos. O presente procedimento constitui uma consulta na sequência de um pedido de alteração, no âmbito do Procedimento de Reconhecimento Mútuo, visando o alargamento das indicações do Prozac de modo a incluir o tratamento de episódios depressivos major em crianças entre 8 e 17 anos de idade.

### **QUESTÕES RELATIVAS À EFICÁCIA**

A eficácia da fluoxetina em crianças e adolescentes no tratamento de episódios de depressão moderada a grave foi demonstrada em três estudos de curta duração (8 a 12 semanas de duração) controlados por placebo.

Dois destes ensaios foram patrocinados pelo titular da AIM (HCJE e X065) e foram analisados durante o procedimento de Reconhecimento Mútuo. O terceiro ensaio, designado Tratamento de Adolescentes com Depressão (TADS), foi patrocinado pelo National Institute of Mental Health (NIMH).

Em dois estudos (HCJE e TADS), a dose inicial de 10 mg/d foi aumentada para 20 mg/d ao fim de uma semana com um aumento opcional adicional para 40 mg/d num estudo. No estudo X065, a dose inicial foi de 20 mg/d, a qual, em caso de intolerância, podia ser reduzida para a mesma dose em dias alternados.

Os estudos clínicos realizados em crianças e adolescentes com episódios de depressão moderada a grave mostraram um efeito modesto, mas positivo, comparável ao que tem sido observado em adultos. A análise estratificada por idades em crianças e adolescentes não indicou qualquer diferença de intensidade dos efeitos entre estes dois grupos. Os dados farmacocinéticos indicam que, para uma dosagem semelhante, as crianças apresentam níveis séricos duas vezes superiores aos dos adolescentes. Esta diferença foi amplamente justificada pelo peso.

Num dos estudos de curta duração, os doentes que responderam ao tratamento (num total de 40 doentes) foram incluídos num estudo de 32 semanas de prevenção de recaída controlado por placebo. Registou-se um número significativamente maior (o dobro) de recaídas entre os doentes a tomar placebo comparativamente com os que estavam a tomar fluoxetina. Contudo, os dados sobre a manutenção dos efeitos são limitados.

A fim de garantir a restrição do tratamento a doentes semelhantes aos incluídos no estudo, a indicação foi restringida a doentes que não reagiram a várias sessões de psicoterapia e que devem receber um tratamento conjugado com psicoterapia.

A dose inicial aprovada foi de 10 mg/dia administrada em 2,5 ml de Prozac na sua formulação líquida. Os ajustes da dose devem ser feitos com cuidado, caso a caso, para manter o doente na dose mínima eficaz. Só após uma a duas semanas, é que a dose poderá ser aumentada para 20 mg/dia.

### **QUESTÕES RELATIVAS À SEGURANÇA**

Em termos de dados não clínicos, os estudos em ratos e ratinhos identificaram várias áreas que suscitam preocupação, nomeadamente os efeitos no desenvolvimento sexual, crescimento, toxicidade testicular e efeitos neurocomportamentais potenciais a longo prazo. A pertinência destes dados para uma criança deprimida não pode ser determinada; contudo, o titular da AIM comprometeu-se a realizar estudos suplementares para aprofundar o estudo do mecanismo destes efeitos.

Relativamente ao **comportamento emocional**, as dificuldades de condução de um estudo clínico apresentam problemas relacionados com a definição e medição da variável do resultado (comportamento emocional), e problemas relacionados com a identificação de um grupo de controlo adequado. Por conseguinte, o titular da AIM comprometeu-se a estudar mais aprofundadamente a caracterização dos efeitos sobre os comportamentos emocionais especificados em ratos jovens.

Os dados pré-clínicos disponíveis sobre **crescimento** sugerem uma deficiência no desenvolvimento/crescimento ósseo de roedores jovens expostos à fluoxetina. Contudo, o CHMP considerou que o impacto da toxicidade acentuada observada no estudo em roedores jovens, assim como a relevância destes dados para crianças e adolescentes eram difíceis de avaliar. Além disso, a avaliação do estudo HCLS concebido para analisar o crescimento de crianças/adolescentes tratados com fluoxetina, em comparação com doentes não tratados com o mesmo diagnóstico, é tranquilizante no que diz respeito ao efeito da fluoxetina sobre o crescimento, uma vez que a fluoxetina não teve um impacto clinicamente significativo neste parâmetro.

Relativamente à **toxicidade testicular**, foram observados efeitos em ratos jovens em conjunto com outros sinais clínicos de toxicidade (numa dose superior à dose máxima tolerada) e a um nível de exposição que não seria tolerado cronicamente nos seres humanos. Contudo, na sequência do pedido do CHMP e a fim de investigar mais aprofundadamente os mecanismos de toxicidade testicular nos ratos, o titular da AIM concordou em realizar um novo estudo nos ratos destinado a explorar o mecanismo dos efeitos testiculares nos ratos. Os resultados deste estudo caracterizarão o desenvolvimento das lesões testiculares e a reversibilidade desses resultados em diferentes pontos temporais; e potencialmente identificarão alvos celulares específicos e/ou mecanismos neurohormonais envolvidos no desenvolvimento destas lesões.

Relativamente à **maturação sexual**, estudos realizados em animais deram indicações de atrasos relacionados com a dose no desenvolvimento sexual das fêmeas e dos machos. O titular da AIM sugeriu o envolvimento da inibição da GnRH induzida pela fluoxetina, agindo a fluoxetina como um disruptor endócrino. Contudo, o CHMP solicitou ao titular da AIM que realizasse um novo estudo em ratos jovens, para avaliar o estado neurohormonal do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPG) durante a maturação sexual de ratos jovens machos e fêmeas.

Os resultados deste estudo deverão permitir demonstrar se a fluoxetina está ou não associada a um efeito no eixo HPG dos ratos jovens.

O titular da AIM comprometeu-se igualmente a participar num estudo prospetivo controlado por placebo, o qual explorará os eventuais efeitos do tratamento com fluoxetina na maturação sexual.

O titular da AIM comprometeu-se ainda a utilizar os registos de alguns Estados-Membros que podem fornecer dados sobre os efeitos da fluoxetina na maturação sexual.

Relativamente aos **comportamentos suicidas**, o CHMP concluiu que a actual advertência que consta da informação do produto já informa médicos e pais da necessidade de monitorizar cuidadosamente os doentes quanto ao aparecimento de comportamento suicida, auto-agressão ou hostilidade, em especial no início do tratamento.

Em conclusão, embora subsistem algumas preocupações relacionadas com o crescimento, desenvolvimento puberal, hostilidade e comportamentos suicidas em crianças e adolescentes tratados com fluoxetina, a informação do produto foi reforçada com advertências adequadas para informar médicos e pais sobre a necessidade de monitorizar doentes quanto ao aparecimento destes sintomas.

O CHMP concluiu que os dados avaliados sobre a fluoxetina mostraram que este medicamento é eficaz em crianças e adolescentes com episódios de depressão moderada a grave. A relação entre benefícios e riscos da fluoxetina no tratamento da depressão em crianças e adolescentes é considerada favorável.

Tendo em conta os dados gerais apresentados por escrito e na explicação oral pelo titular da AIM, o CHMP recomendou a concessão da alteração aos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais foram definidos os Resumos das Características do Medicamento, Rotulagem e Folhetos Informativos constantes do Anexo III.

## FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETOS INFORMATIVOS

Considerando que:

- o CHMP examinou a questão relativa ao Prozac e denominações associadas (consultar o Anexo I) submetida à sua apreciação ao abrigo do n.º 12 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão,
- o CHMP reconheceu que a fluoxetina é eficaz em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 8 anos, na indicação de episódios de depressão moderada a grave, se a depressão for insensível à terapia psicológica após 4 a 6 sessões. A medicação anti-depressiva só deve ser administrada a uma criança ou um jovem com depressão moderada a grave em associação com uma terapia psicológica,
- o CHMP reconheceu que a informação do produto deve incluir advertências adequadas reforçadas destinadas a informar médicos e pais sobre a necessidade de monitorizar os doentes relativamente ao aparecimento de eventos relacionados com o crescimento, desenvolvimento puberal, hostilidade e comportamentos suicidas,
- o titular da AIM se comprometeu a realizar estudos pré-clínicos adicionais para explorar melhor o mecanismo dos efeitos no desenvolvimento sexual, toxicidade testicular e comportamento emocional observado nos ratos, e a discutir eventuais medidas de seguimento necessárias tendo em conta estes estudos,
- o CHMP reconheceu que a relação benefícios/risco da fluoxetina no tratamento de episódios de depressão moderada a grave em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 8 e 18 anos é favorável,

o CHMP recomendou a concessão da alteração nas Autorizações de Introdução no Mercado para as quais foram definidos os Resumos das Características do Medicamento, Rotulagem e os Folhetos Informativos constantes do Anexo III e nas condições estipuladas no Anexo IV.

### **ANEXO III**

#### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

**Nota: a informação relativa ao medicamento em referência é a que foi anexada à Decisão da Comissão no âmbito da arbitragem nos termos do nº 12 do artigo 6º relativa aos medicamentos que contêm fluoxetina. O texto era válido nessa ocasião.**

**Na sequência da Decisão da Comissão, as autoridades competentes dos Estados-Membros actualizarão a informação relativa ao medicamento conforme necessário. Por conseguinte, a informação relativa ao medicamento em referência pode não corresponder necessariamente ao texto actual.**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

(Nome de fantasia)<sup>®</sup> 20 mg, cápsulas

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

## 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

Cápsulas

<[A ser completado nacionalmente]>

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1. Indicações terapêuticas

#### Adultos:

Episódios Depressivos Major.

Perturbação Obsessivo-Compulsiva.

Bulimia Nervosa: (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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 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.

As formas farmacêuticas cápsulas e solução oral são bioequivalentes.

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 (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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 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 5.2 Propriedades farmacocinéticas) ou nos doentes em que a medicação concomitante poderá ter interacção com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> (ver 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

*Sintomas de descontinuação observados quando se interrompe o tratamento com (Nome de fantasia)<sup>®</sup>:* A interrupção abrupta deve ser evitada. Quando se interrompe o tratamento com (Nome de fantasia)<sup>®</sup>, 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.

*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

#### 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. (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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 estágio 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 reacções alérgicas: Exantema, reacções 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.

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 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: A depressão está associada a um risco aumentado de ideias de suicídio, auto-agressão e suicídio (acontecimentos relacionados com 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 estados psiquiátricos para os quais (Nome de fantasia)<sup>®</sup> também é prescrito podem estar associados com um risco aumentado de acontecimentos relacionados com o suicídio. Além disso, estas

patologias podem ser co-mórbidas com episódios depressivos major. Quando se tratam doentes com outros distúrbios psiquiátricos, devem ter-se as mesmas precauções que se verificam no tratamento de doentes com episódios depressivos major.

Doentes com história de acontecimentos relacionados com suicídio, os que exibem um grau significativo de ideação suicida antes de começar o tratamento são reconhecidos como tendo um maior risco de ideação suicida ou tentativas de suicídio, devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Além disso, há uma probabilidade maior de risco de comportamento suicida entre os jovens.

Os doentes (e aqueles que os acompanham) devem ser alertados para a necessidade de vigiar o aparecimento destes sintomas e para a necessidade de procurarem aconselhamento médico de imediato no caso destes sintomas se manifestarem.

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 vômitos, tremores e cefaleias são as reacções 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 (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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 (Nome de fantasia)<sup>®</sup>”, secção 4.2 Posologia e modo de administração).

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.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.

Hipericção: 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 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 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**

Estudos de interacção só foram efectuados 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).

Inibidores da Monoamino- Oxidase: (ver “Contra-indicações”).  
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 notificado 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 4.4. “Advertências e precauções especiais de utilização”, 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. Gravidez e aleitamento**

Gravidez: Dados sobre um elevado número de mulheres grávidas expostas não indicam um efeito teratogénico da fluoxetina. A fluoxetina pode ser usada durante a gravidez, mas 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 tanto 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).

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 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 4.3. Contra-indicações e 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização), arrepios, síndrome da serotonina, fotossensibilidade, muito raramente Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell).

Aparelho Digestivo: Doenças gastrintestinais (ex.: diarreia, náusea, vômitos, 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 Precauções especiais de utilização). 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.

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 gastrointestinais e outras hemorragias cutâneas ou mucosas) foram raramente notificadas (ver 4.4. “Advertências e precauções especiais de utilização”, 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 foram associadas 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 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 Precauções especiais de utilização). É por isso aconselhável que quando o tratamento com (Nome de fantasia)® deixar de ser necessário, seja efectuada uma interrupção com diminuição gradual da dose (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração e secção 4.4 Precauções especiais de utilização).

Crianças e adolescentes (ver secção Advertências e precauções especiais de utilização):

Em ensaios clínicos em crianças, comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade foram observados com mais frequência em crianças e adolescentes tratados com antidepressivos comparativamente às tratadas com placebo.

A segurança da fluoxetina não foi sistematicamente avaliada no tratamento crónico durante mais do que 19 semanas.

Em ensaios clínicos em crianças, foram notificadas reacções maníacas, incluindo mania e hipomania (2,6% dos doentes tratados com fluoxetina vs. 0% nos controlados com placebo), levando, na maioria dos casos, à interrupção do tratamento. Estes doentes não tinham tido episódios anteriores de hipomania/mania.

Após 19 semanas de tratamento, os doentes pediátricos tratados com fluoxetina num ensaio clínico, ganharam em média, 1,1 cm a menos em altura ( $p=0,004$ ) e 1,1 Kg a menos em peso ( $p=0,008$ ) do que os tratados com placebo. Durante a utilização clínica também foram notificados casos isolados de atraso no crescimento.

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).

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

## 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 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

Categoria Fármaco-terapêutica: 2.9.3 Anti-depressores. Código ATC: N06A B03.

A fluoxetina é um inibidor selectivo da recaptção 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. (Nome de fantasia)<sup>®</sup> mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo, tal como demonstrado pela Escala Depressiva de Hamilton (HAM-D). Nestes estudos, (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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 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.

**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 preenchem 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 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;
- 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 ou mutagenicidade.

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 inatividade 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

#### Cápsulas

Amido em pó fluido

Dimeticone

#### *Componentes da cápsula:*

Azul-patenteado V (E131)

Óxido de ferro amarelo (E132)

Dióxido de titânio (E171)

Gelatina

#### *Componentes da tinta de impressão:*

##### *Formulação 1:*

Goma-laca

Propilenoglicol

Hidróxido de amónio

Óxido de ferro preto

*Formulação 2:*

Goma-laca

Lecitina de soja

Anti-espuma DC 1510

Óxido de ferro preto

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

<[A ser completado nacionalmente]>

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

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

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

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

<[A ser completado nacionalmente]>

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

<[A ser completado nacionalmente]>

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

<[A ser completado nacionalmente]>

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

(Nome de fantasia)<sup>®</sup> 20 mg/5ml, solução oral

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 5 ml de solução oral contém cloridrato de fluoxetina equivalente a 20 mg de fluoxetina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral

<[A ser completado nacionalmente]>

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1. Indicações terapêuticas

#### **Adultos:**

Episódios Depressivos Major.

Perturbação Obsessivo-Compulsiva.

Bulimia Nervosa: (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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 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.

As formas farmacêuticas cápsulas e solução oral são bioequivalentes.

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 (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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 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 5.2 Propriedades farmacocinéticas) ou nos doentes em que a

medicação concomitante poderá ter interacção com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> (ver 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

*Sintomas de descontinuação observados quando se interrompe o tratamento com (Nome de fantasia)<sup>®</sup>* : A interrupção abrupta deve ser evitada. Quando se interrompe o tratamento com (Nome de fantasia)<sup>®</sup>, 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.

*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**

#### **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. (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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 estágio 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 reacções alérgicas: Exantema, reacções 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.

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 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: A depressão está associada a um risco aumentado de ideias de suicídio, auto-agressão e suicídio (acontecimentos relacionados com 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 estados psiquiátricos para os quais (Nome de fantasia)<sup>®</sup> também é prescrito podem estar associados com um risco aumentado de acontecimentos relacionados com o suicídio. Além disso, estas patologias podem ser co-mórbidas com episódios depressivos major. Quando se tratam doentes com outros distúrbios psiquiátricos, devem ter-se as mesmas precauções que se verificam no tratamento de doentes com episódios depressivos major.

Doentes com história de acontecimentos relacionados com suicídio, os que exibem um grau significativo de ideação suicida antes de começar o tratamento são reconhecidos como tendo um maior risco de ideação suicida ou tentativas de suicídio, devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Além disso, há uma probabilidade maior de risco de comportamento suicida entre os jovens.

Os doentes (e aqueles que os acompanham) devem ser alertados para a necessidade de vigiar o aparecimento destes sintomas e para a necessidade de procurarem aconselhamento médico de imediato no caso destes sintomas se manifestarem.

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 reacções 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 (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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 (Nome de fantasia)<sup>®</sup>, secção 4.2 Posologia e modo de administração).

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.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.

Hipericção: 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 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 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**

Estudos de interacção só foram efectuados 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).

Inibidores da Monoamino- Oxidase: (ver “Contra-indicações”).

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 notificado 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 4.4. “Advertências e precauções especiais de utilização”, 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.

**Hipericação:** 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. Gravidez e aleitamento**

**Gravidez:** Dados sobre um elevado número de mulheres grávidas expostas não indicam um efeito teratogénico da fluoxetina. A fluoxetina pode ser usada durante a gravidez, mas 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 tanto 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).

**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 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 4.3. Contra-indicações e 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização), arrepios, síndrome da serotonina, fotossensibilidade, muito raramente 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 Precauções especiais de utilização). 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.

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

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

Outros: Alopécia, bocejo, alterações visuais (por ex. visão turva, midríase), sudorese, vasodilatação, artralgia, mialgia, hipotensão postural, equimoses. Outras manifestações hemorrágicas (ex.: hemorragias ginecológicas, hemorragias gastrointestinais e outras hemorragias cutâneas ou mucosas) foram raramente notificadas (ver 4.4. “Advertências e precauções especiais de utilização”, 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 foram associadas 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 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 Precauções especiais de utilização). É por isso aconselhável que quando o tratamento com (Nome de fantasia)® deixar de ser necessário, seja efectuada uma interrupção com diminuição gradual da dose (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração e secção 4.4 Precauções especiais de utilização).

Crianças e adolescentes (ver secção Advertências e precauções especiais de utilização): Em ensaios clínicos em crianças, comportamentos relacionados com o suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade foram observados com mais frequência em crianças e adolescentes tratados com antidepressivos comparativamente às tratadas com placebo.

A segurança da fluoxetina não foi sistematicamente avaliada no tratamento crónico durante mais do que 19 semanas.

Em ensaios clínicos em crianças, foram notificadas reacções maníacas, incluindo mania e hipomania (2,6% dos doentes tratados com fluoxetina vs. 0% nos controlados com placebo), levando, na maioria dos casos, à interrupção do tratamento. Estes doentes não tinham tido episódios anteriores de hipomania/mania.

Após 19 semanas de tratamento, os doentes pediátricos tratados com fluoxetina num ensaio clínico, ganharam em média, 1,1 cm a menos em altura ( $p=0,004$ ) e 1,1 Kg a menos em peso ( $p=0,008$ ) do que os tratados com placebo. Durante a utilização clínica também foram notificados casos isolados de atraso no crescimento.

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).

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

#### **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 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

Categoria Fármaco-terapêutica: 2.9.3 Anti-depressores.

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. (Nome de fantasia)<sup>®</sup> mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo, tal como demonstrado pela Escala Depressiva de Hamilton (HAM-D). Nestes estudos, (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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 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.

**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 preenchem 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 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;
- 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.

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 inatividade 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**

Ácido benzóico  
Sacarose  
Glicerina  
Aroma de hortelã (contendo 0,23% de álcool)  
Água purificada

### **6.5 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.6 Prazo de validade**

2 anos

### **6.7 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

<[A ser completado nacionalmente]>

A embalagem pode incluir uma colher/um copo medida ou uma seringa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

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

<[A ser completado nacionalmente]>

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

<[A ser completado nacionalmente]>

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

<[A ser completado nacionalmente]>

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

<[A ser completado nacionalmente]>

## **ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE (Nome de fantasia)® 20 MG CÁPSULAS**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

(Nome de fantasia)® 20 mg cápsulas

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

cloridrato de fluoxetina

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

<[A ser completado nacionalmente]>

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[A ser completado nacionalmente]>

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

(Nome de fantasia)<sup>®</sup> 20 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLSTERS das cápsulas de 20 mg**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

(Nome de fantasia)<sup>®</sup> 20 mg cápsulas

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

cloridrato de fluoxetina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

(os dias da semana serão impressos no alumínio de forma abreviada)

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DE (Nome de fantasia)® 20 mg/5 ml solução oral**

### **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

(Nome de fantasia)® 20 mg/5 ml de solução oral

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

cloridrato de fluoxetina

### **2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada 5 ml de solução oral contém cloridrato de fluoxetina equivalente a 20 mg de fluoxetina

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém sacarose. Leia o folheto informativo para informação adicional.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

### **7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

(Nome de fantasia)<sup>®</sup> 20 mg/5 ml

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DOS FRASCOS DE (Nome de fantasia)® 20 mg/5 ml solução oral**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

(Nome de fantasia)® 20 mg/5 ml de solução oral

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

cloridrato de fluoxetina

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada 5 ml de solução oral contém cloridrato de fluoxetina equivalente a 20 mg de fluoxetina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém sacarose. Leia o folheto informativo para informação adicional

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

<[A ser completado nacionalmente]>

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[A ser completado nacionalmente]>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

<[A ser completado nacionalmente]>

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

(Nome de Fantasia)<sup>®</sup> 20 mg cápsulas

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

fluoxetina (cloridrato)

### Leia atentamente este folheto antes de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup>

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### Neste Folheto:

1. O que é (Nome de fantasia)<sup>®</sup> e para que é utilizado
2. Antes de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup>
3. Como tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup>
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar (Nome de fantasia)<sup>®</sup>
6. Outras informações

## 1. O QUE É (Nome de fantasia)<sup>®</sup> E PARA QUE É UTILIZADO

(Nome de fantasia)<sup>®</sup> pertence a um grupo de medicamentos antidepressivos chamados inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS).

Este medicamento é utilizado nas seguintes indicações:

Adultos:

- Episódios Depressivos Major.
- Perturbação Obsessivo-Compulsiva.
- Bulimia Nervosa: (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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. (Nome de fantasia)<sup>®</sup> só deve ser utilizado em crianças e jovens com depressão moderada a grave em combinação com uma terapêutica psicológica.

## 2. ANTES DE TOMAR (Nome de fantasia)<sup>®</sup>

Não tome (Nome de fantasia)<sup>®</sup> e fale com o seu médico ou farmacêutico nos seguintes casos:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à fluoxetina ou a qualquer outro componente de (Nome de fantasia)<sup>®</sup> Uma alergia pode incluir exantema, comichão, face ou lábios inchados ou dificuldade em respirar.
- Se está a tomar medicamentos conhecidos como inibidores não selectivos da monoamina oxidase ou inibidores reversíveis da monoamina oxidase de tipo A (também conhecidos como IMAO), os quais são também conhecidos por tratarem a depressão.

O tratamento com fluoxetina só deve ser iniciado 2 semanas após a interrupção de um IMAO irreversível (por ex: tranilcipromina).

No entanto o tratamento com fluoxetina pode ser iniciado no dia seguinte à interrupção de certos IMAOs chamados reversíveis IMAO-A (por ex: moclobemida)

Não tome nenhum IMAO durante pelo menos 5 semanas após a interrupção da terapêutica com (Nome de fantasia)®. Se o (Nome de fantasia)® lhe tiver sido prescrito para um período longo e/ou em doses elevadas, deve ser considerado um intervalo maior pelo seu médico. Exemplos de IMAOs incluem nialamida, iproniazida, selegilina, moclobemida, fenilzina, tranilcipromina, isocarboxazida e toloxatone.

Tome especial cuidado com (Nome de fantasia)® e fale com o seu médico ou farmacêutico se:

- Desenvolver exantema ou outra reacção alérgica (tal como comichão, face ou lábios inchados ou dificuldade em respirar), pare imediatamente de tomar as cápsulas e contacte o seu médico o mais rapidamente possível;
- Tiver epilepsia ou tiver tido convulsões no passado; se tiver uma convulsão ou tiver um aumento na frequência das convulsões, contacte o seu médico imediatamente, dado que pode necessitar de descontinuar a fluoxetina;
- Se sofreu de mania no passado; se teve um episódio maníaco, contacte de imediato o seu médico, pode ter de descontinuar o uso da fluoxetina;
- Tiver diabetes (o seu médico pode necessitar de ajustar a sua dose de insulina ou o seu tratamento anti-diabético);
- Tiver problemas de fígado (o seu médico pode necessitar de ajustar a sua dose);
- Tiver problemas cardíacos;
- Estiver a tomar diuréticos (comprimidos que activam a secreção urinária), especialmente se for idoso;
- Estiver a fazer TEC (Terapia Electroconvulsiva);
- Tiver um historial de perturbações hemorrágicas ou desenvolver equimoses ou hemorragias inesperadas;
- Estiver a utilizar medicamentos que afectem a coagulação do sangue (ver “Tomar (Nome de fantasia)® com outros medicamentos”).
- Começar a ter febre, rigidez muscular ou tremor, alterações do estado mental incluindo confusão, irritabilidade e agitação extrema; pode sofrer do chamado síndrome da serotonina ou síndrome neuroléptico maligno. Embora esta síndrome raramente ocorra podem resultar condições que potencialmente coloquem a vida em risco, contacte o seu médico imediatamente, o uso de fluoxetina pode necessitar de ser descontinuado.
- Tiver ideias de suicídio ou de fazer mal a si próprio. A depressão está associada a um risco aumentado de ideias de suicídio, auto-agressão e suicídio (acontecimentos relacionados com suicídio). O risco persiste até haver uma melhoria na sua doença. Dado que podem passar 3 a 4 semanas até que se verifique essa melhoria, o seu médico monitorizá-lo-á de perto no início do tratamento com fluoxetina. Outros estados psiquiátricos para os quais (Nome de fantasia)® é receitado, podem também estar associados com um risco aumentado de acontecimentos

relacionados com o suicídio. As mesmas precauções devem ser tomadas quando se tratam doentes com outros distúrbios psiquiátricos.

### **Utilização em crianças e adolescentes com idades entre os 8 e os 18 anos de idade:**

Doentes com menos de 18 anos de idade quando tomam este tipo de medicamentos, têm um risco aumentado de efeitos secundários, tais como tentativa de suicídio, ideação suicida e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e raiva). (Nome de fantasia)<sup>®</sup> 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 (em combinação com uma terapêutica psicológica concomitante) e não deve ser utilizado noutras indicações. Além disso, existem apenas escassos dados disponíveis relativos aos efeitos do (Nome de fantasia)<sup>®</sup> sobre a segurança a longo prazo no crescimento, na maturação sexual, desenvolvimento cognitivo, emocional e comportamental, neste grupo etário.

Apesar disso, o seu médico pode receitar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> a doentes com menos de 18 anos com depressão moderada a grave, em combinação com uma terapêutica psicológica concomitante, porque pensa ser o melhor para eles. Se o seu médico tiver receitado (Nome de fantasia)<sup>®</sup> a um doente com menos de 18 anos e quiser discutir isto, volte a consultar o seu médico. Se algum dos sintomas acima indicados se desenvolver ou se agravar quando doentes com menos de 18 anos estiverem a tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup>, deve informar o seu médico.

(Nome de fantasia)<sup>®</sup> não deve ser utilizado no tratamento de crianças com menos de 8 anos.

### **Tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> com outros medicamentos**

Por favor informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente (até à cinco semanas atrás) outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Este medicamento pode afectar o modo como outros medicamentos actuam (interacção). Pode ocorrer uma interacção com:

- Inibidores da Monoamino-Oxidase (utilizados para tratar a depressão). IMAOs não selectivos e IMAOs de tipo A (moclobemida) não devem ser utilizados com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> dado que podem ocorrer reacções graves ou mesmo fatais (síndrome da serotonina) (ver secção “Não tome (Nome de fantasia)<sup>®</sup> ...”). IMAOs de tipo B (selegilina) podem ser utilizados com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> desde que o seu médico o siga com cuidado.
- Lítio, triptofano; existe um risco aumentado de síndrome da serotonina quando estes medicamentos são co-administrados com (Nome de fantasia)<sup>®</sup>. Quando a fluoxetina é utilizada em combinação com lítio, o seu médico far-lhe-á exames com mais frequência.
- Fenitoína (para a epilepsia); dado que (Nome de fantasia)<sup>®</sup> pode influenciar os níveis sanguíneos deste medicamento, o seu médico pode precisar de introduzir a fenitoína com mais cuidado e efectuar exames médicos quando a tomar com (Nome de fantasia)<sup>®</sup>.
- Clozapina; (utilizada para tratar determinadas perturbações mentais), tramadol (um analgésico) ou triptanos (para as enxaquecas); existe um risco aumentado de hipertensão.
- Flecainida ou encainida (para problemas cardíacos), carbamazepina (para a epilepsia), antidepressivos tricíclicos (por exemplo, imipramina, desipramina e amitriptilina); dado que (Nome de fantasia)<sup>®</sup> pode provocar alterações nos níveis sanguíneos destes medicamentos, o seu médico pode ter necessidade de diminuir a dose destes medicamentos quando os administrar com (Nome de fantasia)<sup>®</sup>.

- Varfarina e outros medicamentos utilizados para tornar o sangue fino; (Nome de fantasia)<sup>®</sup> pode alterar o efeito destes medicamentos no sangue. Se o tratamento com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> é iniciado ou terminado quando estiver a tomar varfarina, o seu médico irá necessitar de realizar determinados testes.
- Não deve começar a tomar hipericão (erva de S. João) enquanto estiver a ser tratado com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> dado que isto pode resultar num aumento de efeitos secundários. Se já estiver a tomar a erva de S. João quando começar a tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> pare de tomar a erva de S. João e informe o seu médico na próxima visita.

### **Tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> com alimentos e bebidas**

- Pode tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> com ou sem alimentos, conforme preferir.
- Deve evitar o álcool enquanto estiver a tomar este medicamento

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

#### **Gravidez**

Informação recolhida até à data não indica um risco aumentado quando utilizado durante a gravidez. No entanto, deve ter-se cuidado quando se utilizar durante a gravidez, especialmente durante a parte final da gravidez ou mesmo antes do parto, dado que os seguintes efeitos secundários foram reportados em recém nascidos: irritabilidade, tremor, fraqueza nos músculos, choro persistente, dificuldade de sucção ou em dormir.

#### **Aleitamento**

A fluoxetina é excretada no leite materno e pode provocar efeitos secundários nos bebés. Apenas deve amamentar se for absolutamente necessário. Se continuar a amamentar, o seu médico pode receitar-lhe uma dose mais baixa de fluoxetina.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento pode afectar o seu discernimento ou a sua coordenação. Não conduza nem utilize máquinas sem consultar o seu médico ou farmacêutico.

## **3. COMO TOMAR (Nome de fantasia)**

Tome sempre (Nome de fantasia)<sup>®</sup> de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose habitual de (Nome de fantasia)<sup>®</sup> é:

- **Depressão:** a dose recomendada é 20 mg por dia. O seu médico reajustará a sua dose se necessário dentro de 3 ou 4 semanas do início do tratamento. Quando necessário a dose pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 60 mg. A dose deve ser aumentada com cuidado de modo a assegurar que você toma a dose eficaz mais baixa. Você pode não se sentir melhor imediatamente após ter começado a tomar o seu medicamento para a depressão. Isto é normal pois uma melhoria nos sintomas da depressão pode verificar-se só após as primeiras semanas de tratamento. Os doentes com depressão devem ser tratados durante um período de pelo menos 6 meses.

- Bulimia nervosa: a dose recomendada é 60 mg por dia.
- Perturbação Obsessivo-Compulsiva: a dose recomendada é 20 mg por dia. O seu médico reajustará a sua dose se necessário após duas semanas de tratamento. Quando adequado a dose pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 60 mg. Se não se notar melhoras dentro de 10 dias, deve reconsiderar-se o tratamento com (Nome de fantasia)<sup>®</sup>.
- Crianças e adolescentes com idades entre os 8 e os 18 anos de idade: o tratamento deve ser iniciado e monitorizado por um especialista. A dose inicial é 10 mg/dia (administrada sob a forma de 2,5 ml de (Nome de fantasia) solução oral). Após uma ou duas semanas o seu médico pode aumentar a dose para 20 mg/dia. A dose deve ser aumentada com cuidado, de modo a assegurar que você toma a dose eficaz mais baixa. Crianças de baixo peso podem precisar de doses mais baixas. O seu médico deve considerar a necessidade de continuar o tratamento para além de seis meses. Se não tiver melhorado, o seu tratamento deve ser reavaliado.

Se for idoso, o seu médico aumentará a dose com mais cuidado e a dose diária geralmente não deve ultrapassar os 40 mg. A dose máxima é 60 mg por dia.

Se tiver um problema de fígado ou se estiver a fazer outra medicação que possa influenciar a fluoxetina, o seu médico pode decidir receitar-lhe uma dose mais baixa ou aconselhá-lo a tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> em dias alternados.

#### **Modo de administração:**

- Engula as cápsulas com um golo de água. Não mastigue as cápsulas.

#### **Se tomar mais (Nome de fantasia)<sup>®</sup> do que deveria**

- Se tomar cápsulas a mais, dirija-se ao serviço de urgência do Hospital mais próximo ou informe o seu médico imediatamente.
- Leve consigo a embalagem de (Nome de fantasia)<sup>®</sup> se puder.

Os sintomas de sobredosagem incluem: náuseas, vômitos, convulsões, problemas cardíacos (tais como batimentos cardíacos irregulares e paragem cardíaca), problemas pulmonares e alterações do estado mental que podem ir da agitação ao coma.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup>**

- Se se esquecer de tomar uma dose, não se preocupe. Tome a próxima dose no dia a seguir, à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.
- Tomar o seu medicamento à mesma hora todos os dias pode ajudá-lo a lembrar-se de o tomar regularmente.

#### **Se parar de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup>**

**Não deixe de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> sem o conselho do seu médico.** É importante que continue a tomar o seu medicamento

- Não deixe de tomar o seu medicamento sem perguntar primeiro ao seu médico, mesmo que comece a sentir-se melhor.
- Certifique-se que não deixa acabar as cápsulas.

Se parar de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> poderá notar os efeitos secundários seguintes: tonturas, sensação de formigueiro (agulhas e alfinetes); distúrbios do sono (sonhos intensos, pesadelos, dificuldade em dormir); sentir-se agitado e inquieto; um cansaço ou fraqueza anormal; sentir-se ansioso; náuseas/vómitos (sentir-se enjoado ou ficar enjoado) tremores; dor de cabeça.

A maioria dos doentes acha que, quando se deixa de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> os sintomas são normalmente ligeiros a moderados e desaparecem em poucas semanas. Se tiver alguns sintomas quando parar o tratamento com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> consulte o seu médico.

Quando parar de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> o seu médico ajudá-lo-á a reduzir a dose gradualmente, durante uma ou duas semanas – Isto deve ajudá-lo a superar possíveis sintomas de privação.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de ((Nome de fantasia)<sup>®</sup> fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, (Nome de fantasia)<sup>®</sup> pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

- Se tiver exantema ou uma reacção alérgica tal como comichão, lábios/língua inchados ou pieira/falta de ar, pare de tomar as cápsulas de imediato e informe o seu médico.
- Se se sentir agitado e sentir que não consegue estar quieto sentado ou de pé, pode sofrer de acatísia; aumentar a sua dose de (Nome de fantasia)<sup>®</sup> pode fazê-lo sentir-se pior. Se tiver estes sintomas, **contacte o seu médico**.
- **Contacte o seu médico imediatamente** se a sua pele começar a ficar vermelha e formar bolhas ou descamar. Isto é muito raro.

Alguns doentes tiveram:

- Uma combinação de sintomas (conhecidos como síndrome de serotonina) incluindo febre inexplicável com respiração ou batimentos cardíacos rápidos, sudação ou rigidez muscular ou tremores, confusão, agitação extrema ou sonolência (apenas raramente);
- Sentimentos de fraqueza, sedação ou confusão, na maior parte nos idosos e em doentes (idosos) que tomam diuréticos (comprimidos que activam a secreção urinária);
- Ereção prolongada e dolorosa;
- Irritabilidade e agitação extrema.

**Se detectar algum dos efeitos secundários acima mencionados, fale com o seu médico imediatamente.**

Se tiver algum dos sintomas seguintes e estes o incomodarem, ou se mantiverem durante algum tempo, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Organismo como um todo:** arrepios, fotossensibilidade, perda de peso.

**Aparelho Digestivo:** diarreia e distúrbios do estômago, vómitos, indigestão, dificuldades em engolir ou alterações do paladar ou secura de boca. Testes anómalos da função hepática, foram raramente reportados, com casos muito raros de hepatite.

**Sistema nervoso:** Dores de cabeça, alterações do sono ou sonhos anormais, tonturas, falta de apetite, fadiga, euforia, movimentos involuntários, ataques, agitação extrema, alucinações, comportamento incomum, confusão, agitação, ansiedade, nervosismo, falta de concentração e processo de raciocínio diminuído, ataques de pânico ou ideação e comportamentos de auto mutilação.

**Aparelho geniturinário e função reprodutora:** dificuldade em urinar ou aumento da frequência urinária, disfunção sexual, erecções prolongadas e produção de leite.

**Aparelho respiratório:** Faringite, falta de ar. Foram raramente reportados problemas pulmonares (incluindo processos inflamatórios de histopatologia variada e/ou fibrose).

**Outros:** Perda de cabelo, bocejo, visão turva, feridas ou hemorragias inexplicáveis, suores, afrontamentos, sentir-se tonto quando está de pé, ou dores nas articulações ou nos músculos, níveis baixos de sódio no sangue.

A maioria destes efeitos secundários têm tendência a desaparecer com a continuação do tratamento.

**Adicionalmente em crianças e adolescentes (8-18 anos)** – a fluoxetina pode atrasar o crescimento ou atrasar a maturação sexual.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR (Nome de fantasia)<sup>®</sup>

Manter fora do alcance e da vista das crianças

- Não utilize (Nome de fantasia)<sup>®</sup> após o prazo de validade impresso na embalagem exterior a seguir a VAL.
- Conservar as cápsulas a temperatura inferior a 25° C.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de (Nome de fantasia)<sup>®</sup>

A substância activa é o cloridrato de fluoxetina.

Os outros componentes das cápsulas são: amido em pó fluido e dimeticone.

O invólucro da cápsula é feita de gelatina, azul-patenteado V (E131), óxido de ferro amarelo (E132), dióxido de titânio (E171). A tinta preta edível consiste em goma-laca, propilenoglicol, hidróxido de amónio, óxido de ferro preto (E172) (formulação 1), ou goma-laca, lecitina de soja, anti-espuma DC 1510, óxido de ferro preto (E172) (formulação 2).

### Qual o aspecto de (Nome de fantasia)<sup>®</sup> e conteúdo da embalagem

<[A ser completado nacionalmente]>

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

Áustria : Fluctine

Bélgica: Prozac, Fontex, Fluoxetine “Lilly”

França: Prozac, Fluoxétine Lilly

Alemanha: Fluctin

Grécia: Ladose

Irlanda, Itália, Holanda, Portugal, Espanha, Reino Unido: Prozac,

Luxemburgo: Prozac, Fontex

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

<[ A ser completado nacionalmente]>

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

(Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral 20 mg/5 ml

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

fluoxetina (cloridrato)

### Leia atentamente este folheto antes de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### Neste Folheto:

1. O que é (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral e para que é utilizado
2. Antes de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral
3. Como tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral
6. Outras informações

## 1. O QUE É (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral E PARA QUE É UTILIZADO

(Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral pertence a um grupo de medicamentos antidepressivos chamados inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS).

Este medicamento é utilizado nas seguintes indicações:

Adultos:

- Episódios Depressivos Major.
- Perturbação Obsessivo-Compulsiva.
- Bulimia Nervosa: (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral 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. (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral só deve ser utilizado em crianças e jovens com depressão moderada a grave em combinação com uma terapêutica psicológica.

## 2. ANTES DE TOMAR (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral

Não tome (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral e fale com o seu médico ou farmacêutico nos seguintes casos:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à fluoxetina ou a qualquer outro componente de (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral. Uma alergia pode incluir exantema, comichão, face ou lábios inchados ou dificuldade em respirar.

- Se está a tomar medicamentos conhecidos como inibidores não selectivos da monoamina oxidase ou inibidores reversíveis da monoamina oxidase de tipo A (também conhecidos como IMAOs), os quais são também conhecidos por tratarem a depressão.

O tratamento com fluoxetina só deve ser iniciado 2 semanas após a interrupção de um IMAO irreversível (por ex: tranilcipromina).

No entanto o tratamento com fluoxetina pode ser iniciado no dia seguinte à interrupção de certos IMAOs chamados reversíveis IMAO-A (por ex: moclobemida)

Não tome nenhum IMAO durante pelo menos 5 semanas após a interrupção da terapêutica com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral . Se o (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral lhe tiver sido prescrito para um período longo e/ou em doses elevadas, deve ser considerado um intervalo maior pelo seu médico. Exemplos de IMAOs incluem nialamida, iproniazida, selegilina, moclobemida, fenilzina, tranilxipromina, isocarboxazida e toloxatone.

Tome especial cuidado com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral e fale com o seu médico ou farmacêutico se:

- Desenvolver exantema ou outra reacção alérgica (tal como comichão, face ou lábios inchados ou dificuldade em respirar), pare imediatamente de tomar as cápsulas e contacte o seu médico o mais rapidamente possível;
- Tiver epilepsia ou tiver tido convulsões no passado; se tiver uma convulsão ou tiver um aumento na frequência das convulsões, contacte o seu médico imediatamente, dado que pode necessitar de descontinuar a fluoxetina;
- Se sofreu de mania no passado; se teve um episódio maníaco, contacte de imediato o seu médico, pode ter de descontinuar o uso da fluoxetina;
- Tiver diabetes (o seu médico pode necessitar de ajustar a sua dose de insulina ou o seu tratamento anti-diabético);
- Tiver problemas de fígado (o seu médico pode necessitar de ajustar a sua dose);
- Tiver problemas cardíacos;
- Estiver a tomar diuréticos (comprimidos que activam a secreção urinária), especialmente se for idoso;
- Estiver a fazer TEC (Terapia Electroconvulsiva);
- Tiver um historial de perturbações hemorrágicas ou desenvolver equimoses ou hemorragias inesperadas;
- Estiver a utilizar medicamentos que afectem a coagulação do sangue (ver “Tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral com outros medicamentos”).
- Começar a ter febre, rigidez muscular ou tremor, alterações do estado mental incluindo confusão, irritabilidade e agitação extrema; pode sofrer do chamado síndrome da serotonina ou síndrome neuroléptico maligno. Embora esta síndrome raramente ocorra podem resultar condições que potencialmente coloquem a vida em risco, contacte o seu médico imediatamente, o uso de fluoxetina pode necessitar de ser descontinuado.

- Tiver ideias de suicídio ou de fazer mal a si próprio. A depressão está associada a um risco aumentado de ideias de suicídio, auto-agressão e suicídio (acontecimentos relacionados com suicídio). O risco persiste até haver uma melhoria na sua doença. Dado que podem passar 3 a 4 semanas até que se verifique essa melhoria, o seu médico monitorizá-lo-á de perto no início do tratamento com fluoxetina. Outros estados psiquiátricos para os quais (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral é receitado, podem também estar associados com um risco aumentado de acontecimentos relacionados com o suicídio. As mesmas precauções devem ser tomadas quando se tratam doentes com outros distúrbios psiquiátricos.
- Se o seu médico lhe tiver dito que você tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento

### **Utilização em crianças e adolescentes com idades entre os 8 e os 18 anos de idade:**

Doentes com menos de 18 anos de idade quando tomam este tipo de medicamentos, têm um risco aumentado de efeitos secundários, tais como tentativa de suicídio, ideação suicida e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e raiva). (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral 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 (em combinação com uma terapêutica psicológica concomitante) e não deve ser utilizado noutras indicações. Além disso, existem apenas escassos dados disponíveis relativos aos efeitos do (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral sobre a segurança a longo prazo no crescimento, na maturação sexual, desenvolvimento cognitivo, emocional e comportamental neste grupo etário.

Apesar disso, o seu médico pode receitar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral a doentes com menos de 18 anos com depressão moderada a grave, em combinação com uma terapêutica psicológica concomitante, porque pensa ser o melhor para eles. Se o seu médico tiver receitado (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral a um doente com menos de 18 anos e quiser discutir isto, volte a consultar o seu médico. Se algum dos sintomas acima indicados se desenvolver ou se agravar quando doentes com menos de 18 anos estiverem a tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral, deve informar o seu médico.

(Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral não deve ser utilizado no tratamento de crianças com menos de 8 anos.

### **Tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral com outros medicamentos**

Por favor informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente (até à cinco semanas atrás) outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Este medicamento pode afectar o modo como outros medicamentos actuam (interacção). Pode ocorrer uma interacção com:

- Inibidores da Monoamino-Oxidase (utilizados para tratar a depressão). IMAOs não selectivos e IMAOs de tipo A (moclobemida) não devem ser utilizados com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral dado que podem ocorrer reacções graves ou mesmo fatais (síndrome da serotonina) (ver secção “Não tome (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral . IMAOs de tipo B (selegilina) podem ser utilizados com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral desde que o seu médico o siga com cuidado.
- Lítio, triptofano; existe um risco aumentado de síndrome da serotonina quando estes medicamentos são co-administrados com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral. Quando a fluoxetina é utilizada em combinação com lítio, o seu médico far-lhe-á exames com mais frequência.
- Fenitoína (para a epilepsia); dado que (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral pode influenciar os níveis sanguíneos deste medicamento, o seu médico pode precisar de introduzir a fenitoína com mais cuidado e efectuar exames médicos quando a tomar com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral .
- Clozapina; (utilizada para tratar determinadas perturbações mentais), tramadol (um analgésico) ou triptanos (para as enxaquecas); existe um risco aumentado de hipertensão.

- Flecainida ou encainida (para problemas cardíacos), carbamazepina (para a epilepsia), antidepressivos tricíclicos (por exemplo, imipramina, desipramina e amitriptilina); dado que (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral pode provocar alterações nos níveis sanguíneos destes medicamentos, o seu médico pode ter necessidade de diminuir a dose destes medicamentos quando os administrar com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral.
- Varfarina e outros medicamentos utilizados para tornar o sangue fino; ((Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral pode alterar o efeito destes medicamentos no sangue. Se o tratamento com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral é iniciado ou terminado quando estiver a tomar varfarina, o seu médico irá necessitar de realizar determinados testes.
- Não deve começar a tomar hipericão (erva de S. João) enquanto estiver a ser tratado com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral dado que isto pode resultar num aumento de efeitos secundários. Se já estiver a tomar a erva de S. João quando começar a (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral, pare de tomar a erva de S. João e informe o seu médico na próxima visita.

### **Tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral com alimentos e bebidas**

- Pode tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral com ou sem alimentos, conforme preferir.
- Deve evitar o álcool enquanto estiver a tomar este medicamento

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

#### **Gravidez**

Informação recolhida até à data não indica um risco aumentado quando utilizado durante a gravidez. No entanto, deve ter-se cuidado quando se utilizar durante a gravidez, especialmente durante a parte final da gravidez ou mesmo antes do parto, dado que os seguintes efeitos secundários foram reportados em recém nascidos: irritabilidade, tremor, fraqueza nos músculos, choro persistente, dificuldade de sucção ou em dormir.

#### **Aleitamento**

A fluoxetina é excretada no leite materno e pode provocar efeitos secundários nos bebés. Apenas deve amamentar se for absolutamente necessário. Se continuar a amamentar, o seu médico pode receitar-lhe uma dose mais baixa de fluoxetina.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento pode afectar o seu discernimento ou a sua coordenação. Não conduza nem utilize máquinas sem consultar o seu médico ou farmacêutico.

## **3. COMO TOMAR (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral**

Tome sempre (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A dose habitual de (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral é:

- Depressão: a dose recomendada é 20 mg por dia. O seu médico reajustará a sua dose se necessário dentro de 3 ou 4 semanas do início do tratamento. Quando necessário a dose pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 60 mg. A dose deve ser aumentada com cuidado de modo a assegurar que você toma a dose eficaz mais baixa. Você pode não se sentir

melhor imediatamente após ter começado a tomar o seu medicamento para a depressão. Isto é normal pois uma melhoria nos sintomas da depressão pode verificar-se só após as primeiras semanas de tratamento. Os doentes com depressão devem ser tratados durante um período de pelo menos 6 meses.

- Bulimia nervosa: a dose recomendada é 60 mg por dia.
- Perturbação Obsessivo-Compulsiva: a dose recomendada é 20 mg por dia. O seu médico reajustará a sua dose se necessário após duas semanas de tratamento. Quando adequado a dose pode ser gradualmente aumentada até um máximo de 60 mg. Se não se notar melhoras dentro de 10 dias, deve reconsiderar-se o tratamento com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral
- Crianças e adolescentes com idades entre os 8 e os 18 anos de idade: o tratamento deve ser iniciado e monitorizado por um especialista. A dose inicial é 10 mg/dia (administrada sob a forma de 2,5 ml de (Nome de fantasia) solução oral). Após uma ou duas semanas o seu médico pode aumentar a dose para 20 mg/dia. A dose deve ser aumentada com cuidado, de modo a assegurar que você toma a dose eficaz mais baixa. Crianças de baixo peso podem precisar de doses mais baixas. O seu médico deve considerar a necessidade de continuar o tratamento para além de seis meses. Se não tiver melhorado, o seu tratamento deve ser reavaliado.

Se for idoso, o seu médico aumentará a dose com mais cuidado e a dose diária geralmente não deve ultrapassar os 40 mg. A dose máxima é 60 mg por dia.

Se tiver um problema de fígado ou se estiver a fazer outra medicação que possa influenciar a fluoxetina, o seu médico pode decidir receitar-lhe uma dose mais baixa ou aconselhá-lo a tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral em dias alternados.

#### **Modo de administração:**

- Medir a quantidade correcta do medicamento utilizando um copo medida, seringa ou colher medida e depois beber.

#### **Se tomar mais (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral do que deveria**

- Se tomar demais, dirija-se ao serviço de urgência do Hospital mais próximo ou informe o seu médico imediatamente.
- Leve consigo o frasco de (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral se puder.

Os sintomas de sobredosagem incluem: náuseas, vômitos, convulsões, problemas cardíacos (tais como batimentos cardíacos irregulares e paragem cardíaca), problemas pulmonares e alterações do estado mental que podem ir da agitação ao coma.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral**

- Se se esquecer de tomar uma dose, não se preocupe. Tome a próxima dose no dia a seguir, à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.
- Tomar o seu medicamento à mesma hora todos os dias pode ajudá-lo a lembrar-se de o tomar regularmente.

#### **Se parar de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral :**

**Não deixe de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral sem o conselho do seu médico.** É importante que continue a tomar o seu medicamento.

- Não deixe de tomar o seu medicamento sem perguntar primeiro ao seu médico, mesmo que comece a sentir-se melhor.
- Certifique-se que não deixa acabar a solução oral.

Se parar de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral poderá notar os efeitos secundários seguintes: tonturas, sensação de formigueiro (agulhas e alfinetes); distúrbios do sono (sonhos intensos, pesadelos, dificuldade em dormir); sentir-se agitado e inquieto; um cansaço ou fraqueza anormal; sentir-se ansioso; náuseas/vómitos (sentir-se enjoado ou ficar enjoado) tremores; dor de cabeça.

A maioria dos doentes acha que, quando se deixa de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral os sintomas são normalmente ligeiros a moderados e desaparecem em poucas semanas. Se tiver alguns sintomas quando parar o tratamento com (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral consulte o seu médico.

Quando parar de tomar (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral, o seu médico ajudá-lo-á a reduzir a dose gradualmente, durante uma ou duas semanas – Isto deve ajudá-lo a superar possíveis sintomas de privação.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

- Se tiver exantema ou uma reacção alérgica tal como comichão, lábios/língua inchados ou pieira/falta de ar, pare de tomar as cápsulas de imediato e informe o seu médico.
- Se se sentir agitado e sentir que não consegue estar quieto sentado ou de pé, pode sofrer de acatísia; aumentar a sua dose de (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral pode fazê-lo sentir-se pior. Se tiver estes sintomas, **contacte o seu médico**.
- **Contacte o seu médico imediatamente** se a sua pele começar a ficar vermelha e formar bolhas ou descamar. Isto é muito raro.

Alguns doentes tiveram:

- Uma combinação de sintomas (conhecidos como síndrome de serotonina) incluindo febre inexplicável com respiração ou batimentos cardíacos rápidos, sudação ou rigidez muscular ou tremores, confusão, agitação extrema ou sonolência (apenas raramente);
- Sentimentos de fraqueza, sedação ou confusão, na maior parte em idosos e em doentes (idosos) que tomam diuréticos (comprimidos que activam a secreção urinária);
- Ereção prolongada e dolorosa;
- Irritabilidade e agitação extrema.

**Se detectar algum dos efeitos secundários acima mencionados, fale com o seu médico imediatamente.**

Se tiver algum dos sintomas seguintes e estes o incomodarem, ou se mantiverem durante algum tempo, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Organismo como um todo:** arrepios, fotossensibilidade, perda de peso.

**Aparelho Digestivo:** diarreia e distúrbios do estômago, vômitos, indigestão, dificuldades em engolir ou alterações do paladar ou secura de boca. Testes anómalos da função hepática, foram raramente reportados, com casos muito raros de hepatite.

**Sistema nervoso:** Dores de cabeça, alterações do sono ou sonhos anormais, tonturas, falta de apetite, fadiga, euforia, movimentos involuntários, ataques, agitação extrema, alucinações, comportamento incomum selvagem, confusão, agitação, ansiedade, nervosismo, falta de concentração e processo de raciocínio diminuído, ataques de pânico ou ideação e comportamentos de auto mutilação.

**Aparelho geniturinário e função reprodutora:** dificuldade em urinar ou aumento da frequência urinária, disfunção sexual, ereções prolongadas e produção de leite.

**Aparelho respiratório:** Faringite, falta de ar. Foram raramente reportados problemas pulmonares (incluindo processos inflamatórios de histopatologia variada e/ou fibrose).

**Outros:** Perda de cabelo, bocejo, visão turva, feridas ou hemorragias inexplicáveis, suores, afrontamentos, sentir-se tonto quando está de pé, ou dores nas articulações ou nos músculos, níveis baixos de sódio no sangue.

A maioria destes efeitos secundários têm tendência a desaparecer com a continuação do tratamento.

**Adicionalmente em crianças e adolescentes (8-18 anos)** – a fluoxetina pode atrasar o crescimento ou atrasar a maturação sexual.

(Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral contém açúcar, que pode ser prejudicial para os dentes.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral

Manter fora do alcance e da vista das crianças

- Não utilize (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral após o prazo de validade impresso na embalagem exterior a seguir a VAL.
- Conservar as cápsulas a temperatura inferior a 25° C.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de (Nome de fantasia)<sup>®</sup> solução oral

A substância activa é o cloridrato de fluoxetina.

Os outros componentes são: ácido benzóico, sacarose, glicerina, aroma de hortelã (contendo 0,23% de álcool), água purificada.

**Qual o aspecto de (Nome de fantasia)® solução oral e conteúdo da embalagem**

<[A ser completado nacionalmente]>

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

Áustria : Fluctine

Bélgica, França, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Holanda, Portugal, Espanha, Reino Unido: Prozac

Alemanha: Fluctin

Grécia: Ladose

Suécia: Fontex

<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

<[To be completed nationally]>

**ANEXO IV**

**CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de referência, assegurarão o cumprimento das seguintes condições pelo titulares da AIM:

### **1. Estudos toxicológicos:**

Os titulares da AIM deve realizar os seguintes estudos e comunicar os resultados ao Estado-Membro de referência:

- Estudo em ratos jovens para avaliar o estado neurohormonal do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPG) durante a maturação sexual de ratos jovens machos e fêmeas CD que receberam fluoxetina.
- Estudo em ratos jovens para caracterizar o desenvolvimento e a reversibilidade potencial da toxicidade testicular (ou seja, avaliações neurohormonais e histopatológicas) em ratos CD machos juvenis a que foi administrada fluoxetina.
- Estudo em ratos jovens para caracterizar os efeitos relativos aos comportamentos emocionais especificados. Neste estudo, a fluoxetina será administrada a ratos CD desde o 33.º dia após o nascimento até o 62.º dia após o nascimento com avaliações no labirinto em zero elevado, teste de natação forçada e teste de inibição pré-pulso, uma vez durante o tratamento e 2 meses após o tratamento.

### **2. Avaliação clínica do efeito da fluoxetina na maturação sexual**

- Estudo prospectivo controlado por placebo do NIMH: os titulares da AIM comprometeram-se a analisar as possibilidades de incluir a avaliação do efeito da fluoxetina na maturação sexual em crianças entre 8 e 12 anos de idade no âmbito do protocolo que está a ser desenvolvido sob os auspícios do National Institute de Mental Health (NIMH) nos Estados Unidos, bem como a discutir com os investigadores do estudo o aperfeiçoamento da concepção do ensaio mediante o alargamento da duração do seguimento e o aumento do intervalo de idade superior dos doentes deste estudo. Os titulares da AIM comprometem-se a transmitir este protocolo ao Estado-Membro de referência assim que possível.

Os titulares da AIM comprometem-se a investigar se os registos dos Estados-Membros podem ser utilizados para fornecer dados suscetíveis de avaliação sobre os efeitos da fluoxetina na maturação sexual.