

Daforin
Cloridrato de fluoxetina

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Cápsula gelatinosa dura
10 mg

Comprimido revestido
20 mg

Solução oral
20 mg/ ml

Daforin®
cloridrato de fluoxetina

APRESENTAÇÕES

Cápsulas gelatinosas
cloridrato de fluoxetina 10 mg
Caixas com 20 cápsulas.

Comprimidos revestidos
cloridrato de fluoxetina 20 mg
Caixas com 20 e 30 comprimidos

Solução oral
cloridrato de fluoxetina 20 mg/ml
Frasco conta-gotas com 20 ml de solução.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

cloridrato de fluoxetina 11,18* mg

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio.

*Equivalente a 10 mg de fluoxetina

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de fluoxetina 22,36* mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, óleo vegetal hidrogenado, etilcelulose, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio, cloreto de metileno.

*Equivalente a 20 mg de fluoxetina

Cada ml de solução oral contém:

cloridrato de fluoxetina 22,36* mg

Excipientes: sacarina sódica, propilenoglicol, metabisulfito de sódio, EDTA dissódico diidratado, essência de abacaxi, álcool etílico, água purificada.

*Equivalente a 20 mg de fluoxetina

Equivalência em gotas/ml: cada ml de Daforin® equivale a 20 gotas.

Equivalência em mg/gota: cada gota de Daforin® equivale a 1 mg.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Depressão:

Doses Diárias - A eficácia de fluoxetina para o tratamento de pacientes com depressão (18 anos ou mais) foi comprovada em estudos clínicos placebo-controlados de 5 e 6 semanas. A fluoxetina mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo conforme mensurado pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). A fluoxetina também foi significativamente mais eficaz que o placebo na sub-pontuação da HAM-D para humor deprimido, distúrbio do sono e subfator de ansiedade. Dois estudos clínicos controlados de 6 semanas (N = 671, randomizados), comparando a fluoxetina 20 mg e placebo, mostraram que a fluoxetina 20 mg em doses diárias é eficaz no tratamento de pacientes idosos (60 anos de idade ou mais) com depressão. Nesses estudos a fluoxetina produziu uma taxa de resposta e de remissão significativamente mais altas e definidas, respectivamente, por uma diminuição de 50% na pontuação da HAM-D e uma pontuação total de avaliação na HAM-D menor ou igual a 8. A fluoxetina foi bem tolerada e a taxa de interrupção do tratamento devido a eventos adversos não foi diferente entre a fluoxetina (12%) e o placebo (9%). Um estudo foi conduzido envolvendo pacientes ambulatoriais deprimidos que responderam ao final de uma fase inicial de tratamento aberto de 12 semanas com fluoxetina 20 mg/dia (pontuação modificada da HAMD-17 menor ou igual a 7 durante cada uma das 3 últimas semanas de tratamento aberto e ausência de depressão pelos critérios da DSM-III-R). Estes pacientes (N = 298) foram randomizados para continuarem no estudo duplo-cego com fluoxetina 20 mg/dia ou com placebo. Em 38 semanas (50 semanas totais), uma taxa de remissão estatisticamente mais baixa (definida como sintomas suficientes para atender a um diagnóstico de depressão por 2 semanas ou pontuação modificada da HAMD-17 maior ou igual a 14 por 3 semanas) foi observada em pacientes tomando fluoxetina comparada com aqueles usando placebo.

Doses Semanais para manutenção / continuação do tratamento — Um estudo a longo prazo foi conduzido, envolvendo pacientes adultos ambulatoriais de acordo com os critérios da DSM-IV para depressão, que responderam por 3 semanas consecutivas, ao final de 13 semanas de um tratamento aberto com fluoxetina 20 mg uma vez ao dia. Esses pacientes foram randomizados em um tratamento de continuação semanal, duplo-cego, com fluoxetina administrada semanalmente versus fluoxetina 20 mg administrado uma vez ao dia ou placebo. Fluoxetina administrado semanalmente e fluoxetina 20 mg administrado diariamente demonstraram eficácia superior (tendo um período significativamente mais longo de remissão dos sintomas depressivos), comparados ao placebo, por um período de 25 semanas.

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

YBOCS, comparado com uma redução de 1 unidade para os pacientes com placebo. Apesar de não ter havido indicação de relação dose-resposta para a eficácia no Estudo 1, esta relação foi observada no Estudo 2, com respostas numericamente melhores nos dois grupos de dose mais alta.

Bulimia Nervosa: A eficácia de fluoxetina para o tratamento da bulimia foi demonstrada em dois grupos de estudo paralelos, multicêntricos, de 8 semanas e um grupo de estudo de 16 semanas com pacientes ambulatoriais de acordo com os critérios do DSM-IV para bulimia. Os pacientes nos estudos de 8 semanas receberam 20 ou 60 mg/dia de fluoxetina ou placebo pela manhã. Os pacientes no estudo de 16 semanas receberam uma dose fixa de 60 mg/dia de fluoxetina (uma vez ao dia) ou placebo. Os pacientes nesses 3 estudos tinham bulimia de moderada a grave, com frequências medianas de episódios de compulsão alimentar e vômito, variando de 7 a 10 e de 5 a 9 por semana, respectivamente. Nesses 3 estudos, fluoxetina 60 mg, mas não o de 20 mg, foi estatisticamente superior ao placebo, reduzindo o número de episódios de compulsão alimentar e vômito por semana. O efeito estatisticamente superior das 60 mg versus placebo estava presente logo na Semana 1 e persistiu durante cada estudo. A redução nos episódios bulímicos relacionada à fluoxetina pareceu ser independente da depressão inicial, conforme avaliada pela escala de Depressão de Hamilton. Em um desses 3 estudos, o efeito do tratamento, conforme medido pelas diferenças entre fluoxetina 60 mg e placebo, sobre a redução mediana do início da frequência dos comportamentos bulímicos até o final, variou de 1 a 2 episódios por semana para os episódios de compulsão alimentar e de 2 a 4 episódios por semana para vômito. O tamanho do efeito foi relacionado à frequência inicial, em reduções maiores vistas em pacientes com frequências iniciais mais altas. Embora alguns pacientes tenham deixado de apresentar episódios de compulsão alimentar e comportamentos purgativos como um resultado de tratamento, para a maioria, o benefício foi uma redução parcial na frequência dos episódios de compulsão alimentar e comportamentos purgativos.

Em um estudo a longo prazo, 150 pacientes reunindo os critérios (DSM-IV) para bulimia nervosa, subtipo purgativo, que tiveram resposta na fase do tratamento agudo, duplo-cego, de 8 semanas com fluoxetina 60 mg/dia, foram randomizados para a continuação da fluoxetina 60 mg/dia ou placebo por até 52 semanas de observação para remissão. A resposta durante a fase duplo-cega foi definida pelo alcance de pelo menos uma diminuição de 50% na frequência de vômito, quando comparada à inicial. A remissão durante a fase duplo-cega foi definida como um retorno persistente da frequência de vômito inicial ou julgamento médico sobre a recidiva da doença. Os pacientes que continuaram recebendo fluoxetina 60 mg/dia apresentaram um tempo significativamente mais longo em remissão sobre as 52 semanas subsequentes comparando-se com aqueles que receberam placebo.

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

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

Em um grupo de estudo duplo-cego, paralelo de dose intermitente de 3 meses de duração, as pacientes (N = 260, randomizadas) foram tratadas com fluoxetina 10 mg/dia, fluoxetina 20 mg/dia ou placebo. Iniciou-se o tratamento com a fluoxetina ou o placebo 14 dias antes do início previsto da menstruação e continuado até o dia do fluxo menstrual. A eficácia foi avaliada com o Relato Diário da Gravidade dos Problemas (DRSP), um instrumento dependente da avaliação e colaboração da paciente, que se espelha nos critérios de diagnóstico para TDPM, conforme indicado no DSM — IV, e inclui avaliações para humor, sintomas físicos e outros sintomas. A fluoxetina 20 mg/dia mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo, conforme mensurado pela pontuação do DRSP. A fluoxetina 10 mg/dia não mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo nesse estudo. A média da pontuação total do DRSP diminuiu 38% para a fluoxetina 20 mg/dia, 35% para a fluoxetina 10 mg/dia e 30% para o placebo.

No 1 grupo de estudo duplo-cego, paralelo de dose contínua de 6 meses de duração, envolvendo 320 pacientes, doses fixas de fluoxetina 20 e 60 mg/dia administradas diariamente durante o ciclo menstrual, mostraram ser significativamente mais eficazes que o placebo, conforme mensurado por uma pontuação total de Escala Visual Análoga (VAS) (incluindo humor e sintomas físicos). A média da pontuação total da VAS diminuiu 7% no tratamento com placebo, 36% no tratamento com fluoxetina 20 mg e 39% no tratamento com fluoxetina 60 mg. A diferença entre as doses de 20 e 60 mg não foi estatisticamente significante.

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

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

Referência Bibliográfica:

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Farmacodinâmica:

A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, sendo este seu suposto mecanismo de ação. A fluoxetina praticamente não possui afinidade com outros receptores tais como α_1 -, α_2 - e β -adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos H₁, muscarínicos e receptores do GABA.

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

Farmacocinética:

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

Daforin[®] é contraindicado para pacientes em uso de pimozida.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

Gravidez – O uso de fluoxetina após a vigésima semana de gestação pode estar associado ao aumento de risco de hipertensão pulmonar persistente no recém nascido.

Os dados de um grande número de gestantes expostas à fluoxetina não indicaram o aparecimento de reações adversas tanto na gravidez quanto, especialmente, na saúde do feto/recém-nascido. Entretanto, deve-se ter cuidado com o uso da fluoxetina durante a gestação, particularmente no final da gravidez, quando os sintomas transitórios de retirada da droga (Ex. tremores transitórios, dificuldade na alimentação, taquipnéia e irritabilidade) foram raramente relatados em neonatos após o uso da droga próximo ao termo. A fluoxetina pode ser administrada durante a gravidez se os benefícios do tratamento justificarem o risco potencial desta droga.

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

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

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas – Daforin® pode interferir na capacidade de julgamento, pensamento e ação. Portanto, durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

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

Categoria de risco C: Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento – Medicamento

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

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

Drogas com ação no sistema nervoso central - foram observadas alterações nos níveis sanguíneos de fenitoína, carbamazepina, haloperidol, clozapina, diazepam, alprazolam, lítio, imipramina e desipramina e, em alguns casos, manifestações clínicas de toxicidade. Deve ser considerado o uso de esquemas conservadores de titulação de drogas concomitantes e monitorização do estado clínico.

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

Ligação às proteínas do plasma - devido ao fato de a fluoxetina estar firmemente ligada às proteínas do plasma, a administração de fluoxetina a um paciente que esteja tomando outra droga que seja firmemente ligada às proteínas plasmáticas pode causar uma mudança nas concentrações plasmáticas da mesma.

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

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

Interações Medicamento - Tratamento

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

Interações Medicamento – Substância Química

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

Interação Medicamento – Planta Medicinal

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C), lugar seco e proteger da luz.

O prazo de validade para os comprimidos e cápsulas é de 24 meses a partir da data de fabricação.

O prazo de validade para a solução oral é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Cápsulas 10 mg: Cápsula gelatinosa dura de cor azul, contendo granulado branco.

Comprimido revestido na cor branca, circular, biconvexo e monossectado.

Solução oral: solução límpida, incolor, com odor e sabor abacaxi.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

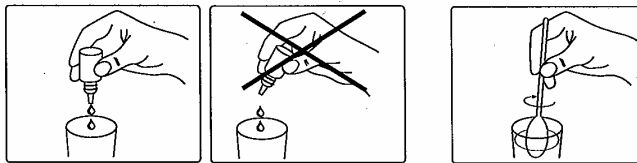
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Daforin[®] deve ser administrado por via oral.

Cada mililitro (ml) de solução oral contém 20mg de cloridrato de fluoxetina.

Para um uso correto, o frasco conta-gotas deverá ser mantido na posição vertical no momento da liberação do número de gotas prescrito pelo médico.

Após adicionar Daforin[®] gotas ao líquido, antes de beber, mexer bem com uma colher a fim de garantir uma mistura homogênea.



Depressão:

A dose inicial recomendada é de 20mg/dia – 1 comprimido ou 1 cápsula ou 20 gotas por dia.

Bulimia Nervosa:

A dose recomendada é de 60mg/dia – 3 comprimidos ou 3 cápsulas ou 60 gotas por dia.

Transtorno Obsessivo - Compulsivo (TOC):

A dose recomendada é de 20mg a 60mg/dia – 1 a 3 comprimidos ou cápsulas ou 20 a 60 gotas por dia.

Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM - TPM):

A dose recomendada é de 20mg/dia (1 comprimido ou 1 cápsula ou 20 gotas por dia) administrada continuamente (durante todos os dias do ciclo menstrual) ou intermitentemente (isto é, uso diário, com início 14 dias antes do início previsto da menstruação, até o primeiro dia do fluxo menstrual. A dose deverá ser repetida a cada novo ciclo menstrual).

Para Todas as Indicações:

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

Idade:

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

Para comprimidos e cápsulas:

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: Os casos de superdose de fluoxetina isolada geralmente têm uma evolução favorável. Os sintomas de superdose incluem náusea, vômito, convulsões, disfunção cardiovascular (variando desde arritmias assintomáticas até parada cardíaca), disfunção pulmonar e sinais de alteração do SNC (variando de excitação ao coma). Os relatos de morte por superdose de fluoxetina isolada têm sido extremamente raros.

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

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.3569.0598

Farm. Resp. Dr. Adriano Pinheiro Coelho – CRF/SP 22.883

Registrado por:

EMS SIGMA PHARMA LTDA.

C.N.P.J.: 00.923.140/0001-31
Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08 - Hortolândia/SP
CEP: 13.186-901
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Comprimidos:
EMS S/A
São Bernardo do Campo/SP

Cápsula e Solução Oral:
EMS S/A
Hortolândia/ SP

Telefone do SAC: 0800-191222

Venda Sob Prescrição Médica - Só Pode ser Vendido com Retenção da Receita.
Esse produto é controlado pela Portaria nº 344 de 12/05/1998 – Lista C1



Daforin
Cloridrato de fluoxetina

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Cápsula
20 mg

DAFORIN[®]
cloridrato de fluoxetina

APRESENTAÇÕES

DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) é apresentado na forma de cápsulas contendo 20 mg de fluoxetina, em embalagens contendo 10, 20, 30 e 60 cápsulas.

EXCLUSIVAMENTE PARA USO ORAL USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) contém:

cloridrato de fluoxetina*22,40 mg
excipientes** qsp1 cápsula

* equivalente a 20mg de fluoxetina.

** celulose microcristalina, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) é indicado para o tratamento da depressão, associada ou não a ansiedade, da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), incluindo tensão pré-menstrual (TPM), irritabilidade e disforia.

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Depressão

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

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

Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)

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

Bulimia Nervosa

A eficácia de cloridrato de fluoxetina para o tratamento de bulimia foi demonstrada em dois estudos de 8 semanas e um estudo de 16 semanas, multicêntricos, paralelos, em pacientes adultos que atendiam ao critério de bulimia na escala DSM-III-R. Os pacientes dos estudos de 8 semanas receberam 20 ou 60 mg/dia de cloridrato de fluoxetina ou placebo pela manhã. Os pacientes do estudo de 16 semanas receberam uma dose fixa de 60 mg/dia de cloridrato de fluoxetina ou placebo. Os pacientes nesses três estudos tinham bulimia de moderada a grave, com frequências medianas de episódios de compulsão alimentar e vômito, variando de 7 a 10 e de 5 a 9 por semana, respectivamente.

Nesses três estudos, cloridrato de fluoxetina 60 mg, mas não a dose de 20 mg, foi estatisticamente superior ao placebo, reduzindo o número de episódios de compulsão alimentar e vômito por semana. O efeito estatisticamente superior das 60 mg *versus* placebo foi observado logo na Semana 1 e persistiu durante cada estudo. A redução nos episódios bulímicos relacionada ao cloridrato de fluoxetina pareceu ser independente da depressão inicial, conforme avaliada pela escala de Depressão de Hamilton. Em um desses três estudos, o efeito do tratamento, conforme medido pelas diferenças entre cloridrato de fluoxetina 60 mg e placebo, na redução mediana do valor basal na frequência dos comportamentos bulímicos no final do estudo, variou entre 1 a 2 episódios por semana para compulsão alimentar e de 2 a 4 episódios por semana para vômito.

O tamanho do efeito foi relacionado à frequência inicial, com reduções maiores vistas em pacientes com frequências iniciais mais altas. Embora alguns pacientes tenham deixado de apresentar episódios de compulsão alimentar e comportamentos purgativos como um resultado de tratamento, para a maioria, o benefício foi uma redução parcial na frequência dos episódios de compulsão alimentar e comportamentos purgativos.

Em um estudo no longo prazo, 150 pacientes reunindo os critérios (DSM-IV) para bulimia nervosa, subtipo purgativo, que tiveram resposta na fase do tratamento agudo, simples-cego, de 8 semanas com cloridrato de fluoxetina 60 mg/dia, foram randomizados para seguir em outro estudo, sendo este duplo-cego, com administração de 60 mg de cloridrato de fluoxetina ou placebo por dia, e houve remissão em até 52 semanas. A resposta durante a fase simples-cega foi definida pelo alcance de pelo menos uma diminuição de 50% na frequência de vômito, quando comparada à inicial. A remissão durante a fase duplo-cega foi definida como um retorno persistente da

frequência de vômito inicial ou julgamento médico sobre a recidiva da doença. Os pacientes que continuaram recebendo cloridrato de fluoxetina 60 mg/dia apresentaram um tempo significativamente mais longo para remissão durante as 52 semanas subsequentes comparando-se com aqueles que receberam placebo.

Transtorno Disfórico Pré-menstrual (TDPM)

Os sintomas relacionados com TDPM incluem alterações do humor e sintomas físicos. Nos estudos clínicos cloridrato de fluoxetina mostrou ser eficaz no alívio das alterações do humor (tensão, irritabilidade e disforia) e dos sintomas físicos (cefaleia, edema e mastalgia) relacionados ao TDPM.

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

Em um grupo de estudos duplos-cegos, paralelo, de dose intermitente de 3 meses de duração, as pacientes (N= 260, randomizadas) foram tratadas com cloridrato de fluoxetina 10 mg/dia, cloridrato de fluoxetina 20 mg/dia ou placebo. Iniciou-se o tratamento com cloridrato de fluoxetina ou o placebo 14 dias antes do início previsto da menstruação e continuado até o 1º dia do fluxo menstrual. A eficácia foi avaliada com o Relato Diário da Gravidade dos Problemas (DRSP), um instrumento dependente da avaliação e colaboração da paciente, que se espelha nos critérios de diagnóstico para TDPM, conforme indicado no DSM-IV, e inclui avaliações para humor, sintomas físicos e outros sintomas. Cloridrato de fluoxetina 20 mg/dia mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo, conforme mensurado pela pontuação do DRSP. Cloridrato de fluoxetina 10 mg/dia não mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo nesse estudo. A média da pontuação total do DRSP diminuiu 38% para o cloridrato de fluoxetina 20 mg/dia, 35% para cloridrato de fluoxetina 10 mg/dia e 30% para o placebo.

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

No segundo estudo cruzado, duplo-cego, de dose contínua, as pacientes (N=19) foram tratadas diariamente com cloridrato de fluoxetina 20 mg a 60 mg/dia (dose média=27 mg/dia) e placebo durante o ciclo menstrual por um período de 3 meses cada. Cloridrato de fluoxetina foi significativamente mais eficaz que o placebo, conforme mensurado pelas alterações do ciclo folicular à fase lútea na pontuação total da EVA (humor, sintomas físicos e prejuízo social). A média da pontuação total EVA (aumento da fase folicular à lútea) foi 3,8 vezes mais alta durante o tratamento com placebo do que aquela observada durante o tratamento com o cloridrato de fluoxetina. Em outro grupo de estudo duplo-cego, paralelo, de dose contínua, pacientes com TDFLT (N=42) foram tratadas diariamente com cloridrato de fluoxetina 20 mg/dia, bupropiona 300 mg/dia ou placebo por 2 meses. Nem cloridrato de fluoxetina e nem a bupropiona mostraram ser superiores ao placebo em uma avaliação primária, isto é, a taxa de resposta.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Propriedades Farmacodinâmicas: A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, sendo este seu suposto mecanismo de ação. A fluoxetina praticamente não possui afinidade com outros receptores tais como α_1 , α_2 e β -adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos H_1 , muscarínicos e receptores do GABA. A etiologia do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) é desconhecida, porém esteroides endógenos envolvidos no ciclo menstrual parecem estar relacionados com a atividade serotoninérgica neuronal.

Propriedades Farmacocinéticas:

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

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

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade: A fluoxetina é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida à fluoxetina ou a qualquer um dos excipientes.

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

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de suicídio: A possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente à depressão e a outros transtornos psiquiátricos e pode persistir até que uma remissão significante ocorra. Assim como outras drogas de ação farmacológica similar (antidepressivos), casos isolados de ideação e comportamentos suicidas foram relatados durante o tratamento com DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) ou logo após a sua interrupção.

Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal entre DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) e a indução de tais eventos, algumas análises realizadas a partir de um grupo de estudos de antidepressivos em transtornos psiquiátricos encontraram um aumento do risco para ideação e/ou comportamento suicida nos pacientes pediátricos e jovens adultos (< 25 anos de idade), comparados ao placebo. Um acompanhamento mais próximo a pacientes de alto risco deve ser feito durante o tratamento. Os médicos devem incentivar os pacientes de todas as idades a relatarem quaisquer pensamentos ou sentimentos depressivos em qualquer fase do tratamento. Em uma análise de estudos controlados em adultos com transtorno depressivo maior, os fatores de risco para suicídio com ambos, placebo e cloridrato de fluoxetina, foram os seguintes:

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

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

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

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

Efeitos Cardiovasculares: Uma vez que o prolongamento do intervalo QT pode ser um potencial risco à exposição de fluoxetina em certas circunstâncias, a fluoxetina deve ser utilizada com precaução em pacientes com síndrome congênita do QT longo; síndrome do QT longo adquirida (por exemplo, devido ao uso concomitante de um medicamento que prolonga o QT); histórico familiar de prolongamento do QT; ou outras condições clínicas que predisõem à arritmias (por ex: hipocalcemia ou hipomagnesemia) ou exposição aumentada a fluoxetina (por ex: insuficiência hepática).

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

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

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

Controle Glicêmico: Em pacientes com diabetes, ocorreu hipoglicemia durante a terapia com DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) e hiperglicemia após a suspensão do medicamento. A dose de insulina e/ou hipoglicemiante oral deve ser ajustada, quando for instituído o tratamento com DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) e após sua suspensão.

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

Sangramento anormal: ISRSs e ISRSNs, incluindo a fluoxetina, podem aumentar o risco de sangramentos, incluindo sangramentos gastrointestinais (ver REAÇÕES ADVERSAS). Sendo assim, aconselha-se precaução a pacientes que tomam fluoxetina concomitantemente com anticoagulantes e/ou produtos medicinais que afetam a função plaquetária (por ex: AINEs e Aspirina®) e em pacientes com tendência a sangramentos.

Carcinogênese, Mutagênese e Danos à fertilidade: Não houve evidência de carcinogenicidade ou mutagênese a partir de estudos *in vitro* ou em animais. Não foram observados danos à fertilidade em animais adultos em doses até 12,5 mg/kg/dia [aproximadamente 1,5 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) em base de mg/m²]. Em um estudo toxicológico em ratos CD jovens, a administração de 30 mg/kg de cloridrato de fluoxetina (entre o 21º e o 90º dia após o nascimento), resultou em um aumento dos níveis séricos de creatinina quinase e aspartato aminotransferase (TGO), que foram acompanhadas microscopicamente através da degeneração da musculatura esquelética, necrose e regeneração.

Outros achados em ratos aos quais também foram administrados 30 mg/kg de cloridrato de fluoxetina constataram degeneração e necrose dos túbulos seminíferos dos testículos, vacuolização do epitélio do epidídimo dos ratos e imaturidade/ inatividade do trato reprodutivo das ratas.

As concentrações plasmáticas alcançadas nestes animais foram maiores quando comparadas às concentrações plasmáticas normalmente alcançadas em pacientes pediátricos (em animais que receberam 30 mg/kg, o aumento foi de aproximadamente 5 a 8 vezes para fluoxetina e de 18 a 20 vezes para norfluoxetina. Em animais que receberam 10 mg/kg, o aumento foi de aproximadamente 2 vezes para fluoxetina e 8 vezes para norfluoxetina). Após um período de recuperação de aproximadamente 11 semanas, foram realizadas avaliações de esperma em ratos que haviam sido medicados com 30 mg/kg de cloridrato de fluoxetina, que indicaram uma diminuição de aproximadamente 30% nas concentrações de esperma sem afetar sua morfologia ou motilidade.

Uma avaliação microscópica dos testículos e epidídimos destes ratos indicou que a degeneração testicular foi irreversível. Ocorreram atrasos na maturação sexual nos machos tratados com 10 mg/kg e nas fêmeas e machos tratados com 30 mg/kg. A relevância destes achados em seres humanos é desconhecida. Houve uma diminuição na extensão de crescimento do fêmur de ratos tratados com 30 mg/kg quando comparados com o grupo controle.

Gravidez (Categoria C): Resultados de um número de estudos epidemiológicos avaliando o risco de gestantes expostas ao cloridrato de fluoxetina foram inconsistentes e não apresentaram evidências conclusivas de um risco aumentado de malformação congênita. Entretanto, uma meta-análise sugere um risco potencial de defeitos cardiovasculares em bebês de mulheres expostas ao cloridrato de fluoxetina durante o primeiro trimestre da gravidez, comparado aos bebês de mulheres que não foram expostas ao cloridrato de fluoxetina.

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

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

Lactantes: cloridrato de fluoxetina é excretado no leite humano, portanto deve-se ter cuidado quando for administrado a mulheres que estejam amamentando.

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

Trabalho de parto e nascimento: O efeito de cloridrato de fluoxetina sobre o trabalho de parto e nascimento nos seres humanos é desconhecido.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas: DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) pode interferir na capacidade de julgamento, pensamento e ação. Portanto, durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Uso geriátrico: Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre pacientes idosos e jovens. Outros relatos de experiências clínicas não identificaram diferenças nas respostas de pacientes jovens ou idosos, mas uma sensibilidade maior de alguns indivíduos mais idosos não pode ser excluída.

Uso em pacientes diabéticos: cloridrato de fluoxetina pode alterar o controle glicêmico em pacientes diabéticos. Hipoglicemia pode ocorrer durante a terapia com cloridrato de fluoxetina, e hiperglicemia pode ocorrer após a interrupção do tratamento com DAFORIN (cloridrato de fluoxetina). O ajuste na dose de insulina e/ou hipoglicemiantes orais, assim como ocorre com outros tipos de medicamentos tomados concomitantemente por diabéticos, pode ser necessário quando a terapia com DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) é iniciada ou interrompida.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas metabolizadas pelo citocromo P4502D6: Devido ao potencial de cloridrato de fluoxetina em inibir a isoenzima do citocromo P4502D6, o tratamento com drogas predominantemente metabolizadas pelo sistema CYP2D6 e que tenham um índice terapêutico estreito deve ser iniciado com o limite mais baixo de dose, caso o paciente esteja recebendo cloridrato de fluoxetina concomitantemente ou a tenha recebido nas cinco semanas anteriores. Se cloridrato de fluoxetina for adicionado ao tratamento de um paciente que já esteja recebendo uma droga metabolizada pelo CYP2D6, a necessidade de diminuição da dose da medicação original deve ser considerada.

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

Ligação às proteínas do plasma: Devido ao fato de a fluoxetina estar firmemente ligada às proteínas do plasma, a administração de DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) a um paciente que esteja tomando outra droga que seja firmemente ligada à proteína pode causar uma mudança nas concentrações plasmáticas da mesma.

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

Tratamento eletroconvulsivo: Houve raros relatos de convulsões prolongadas em pacientes usando DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) e que receberam tratamento eletroconvulsivo.

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

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

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

Álcool: Em testes formais, cloridrato de fluoxetina não aumenta os níveis de álcool no sangue ou também não intensifica os efeitos do álcool. Entretanto, a combinação do tratamento de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e álcool não é aconselhável.

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

Ervas medicinais: Assim como outros ISRS, *Hypericum perforatum* pode interagir com DAFORIN (cloridrato de fluoxetina), aumentando os efeitos adversos, como a síndrome serotoninérgica.

Nicotina: Não há estudos que relatam a possibilidade de interação entre DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) e nicotina.

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

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz, calor e umidade. O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 24 meses. O produto deve ser mantido dentro de sua embalagem original até o momento do uso a fim de protegê-lo da luz e umidade.

DAFORIN (cloridrato de fluoxetina) é apresentado na forma de cápsulas de gelatina dura com corpo na cor branca e tampa na cor azul, contendo granulado na cor branca.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Caso o paciente deixe de tomar uma dose, deverá tomá-la assim que possível.

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

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

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

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

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

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

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

Como reportado com outros antidepressivos ISRS, foram relatadas as seguintes reações adversas com cloridrato de fluoxetina:

Reação muito comum (> 10%): diarreia, náusea, fadiga (incluindo astenia), dor de cabeça e insônia (incluindo despertar cedo, insônia inicial, insônia de manutenção).

Reação comum (> 1% e < 10%): palpitações, visão turva, boca seca, dispepsia, vômitos, calafrios, sensação de tremor, diminuição de peso, diminuição do apetite (incluindo anorexia), distúrbio de atenção, vertigem, disgeusia, letargia, sonolência (incluindo hipersonia e sedação), tremor, sonhos anormais (incluindo pesadelos), ansiedade, diminuição da libido (incluindo perda da libido), nervosismo, cansaço, distúrbio do sono, tensão, micções frequentes (incluindo polaciúria), distúrbios da ejaculação (incluindo falha na ejaculação, disfunção da ejaculação, ejaculação precoce, retardo na ejaculação, ejaculação retrógrada), sangramento ginecológico (incluindo hemorragia uterina e na cervix, disfunção uterina e sangramento, hemorragia genital, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorrea, hemorragia pós-menopausal, hemorragia uterina, hemorragia vaginal), disfunção erétil, bocejo, hiperidrose, prurido, erupção cutânea (incluindo eritema, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea provocada pelo calor, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea máculo-papular, erupção cutânea morbiliforme, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea eritematosa no cordão umbilical), urticária e rubor (incluindo fogachos).

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): midríase, disfagia, sensação de anormalidade, sensação de frio, sensação de calor, mal-estar, contusão, contração muscular, inquietação psicomotora, ataxia, distúrbios do equilíbrio, bruxismo, discinesia, mioclonia,

despersonalização, humor elevado, humor eufórico, alteração do orgasmo (incluindo anorgasmia), pensamento anormal, disúria, alopecia, suor frio, tendência aumentada para contusão e hipotensão.

Reação rara ($\geq 0,01$ e $< 0,1\%$): dor esofágica, reação anafilática, doença do soro, síndrome buco-glossal, convulsão, hipomania, mania, angioedema, equimose, reação de fotossensibilidade, vasculite e vasodilatação.

Não relatados: distúrbios na micção.

Relatos pós-comercialização: Secreção inapropriada do hormônio antidiurético, hepatite idiossincrática muito rara, síndrome serotoninérgica, priapismo, eritema multiforme, comprometimento da memória, disfunção sexual ocasionalmente após a descontinuação do uso, sangramento gastrointestinal [incluindo hemorragia das varizes esofágicas, sangramento gengival e da boca, hematêmese, hematoquezia, hematomas (intra-abdominal e peritoneal), hemorragia (anal, esofágica, gástrica, gastrointestinal superior e inferior, hemorroidal, peritoneal e retal), diarreia hemorrágica e enterocolites, diverticulite hemorrágica, gastrite hemorrágica, melena e úlcera hemorrágica (esofágica, gástrica e duodenal)], galactorreia e hiperprolactinemia.

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

SUPERDOSE

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

Tratamento: Recomenda-se a monitoramento dos sinais cardíacos e vitais, junto com as medidas sintomáticas gerais e de suporte. Não é conhecido antídoto específico. A diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusão provavelmente não serão benéficas. No tratamento da superdose deve ser considerada a possibilidade do envolvimento de múltiplas drogas.

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

Registro MS 1.3569.0598

Farm. Responsável: Adriano Pinheiro Coelho – CRF-SP nº 22.883

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Bairro Chácara Assay
Hortolândia-SP. CEP: 13.186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
Indústria Brasileira

Fabricado por:

EMS S/A.

Hortolândia-SP.

SAC– 0800- 191222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

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



Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
329729/11-2	(10269) – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009.	28/11/2011	28/11/2011	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado no bulário.
0805769/13-9	(10450) – SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/09/2013	24/09/2013	Alteração do texto de bula para adequação conforme as atualizações realizadas pelo referência, itens: - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?
NA	(10450) – SIMILAR – alteração do texto de bula	18/06/2014	18/06/2014	Inclusão das formas farmacêuticas comprimido revestido, cápsula gela dura e solução oral.