

PROYECTO DE PROSPECTO

Neupax 20 - 40 **Fluoxetina 20 - 40 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA Psi. IV



FÓRMULA

Neupax 20: cada Comprimido Recubierto contiene: Fluoxetina (como Fluoxetina Clorhidrato) 20 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Carboximetilcelulosa Reticulada, Talco, Estearato de Magnesio, Lactosa, Amarillo Ocaso FCF CI 15.985, Opadry II YS-30-18056 white (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Neupax 40: cada Comprimido Recubierto contiene: Fluoxetina (como Fluoxetina Clorhidrato) 40 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Carboximetilcelulosa Reticulada, Talco, Estearato de Magnesio, Lactosa, Rojo Punzó 4R, Opadry II YS-30-18056 white (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

(*1) Opadry II YS-30-18056 White está compuesto por Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

(*2) Opadry II YS-19-19054 Clear está compuesto por Hipromelosa, Maltodextrina, Triacetina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepressivo. Código ATC: N06AB03.

INDICACIONES

Neupax está indicado para el:

Según criterio de DSM IV:

- tratamiento agudo y de mantenimiento del trastorno depresivo mayor.
- tratamiento agudo y de mantenimiento de las obsesiones y compulsiones en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).
- tratamiento agudo y de mantenimiento de los episodios de ingesta excesiva de alimentos (atracones) y vómitos en pacientes con bulimia nerviosa moderada a severa.
- tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM).

La eficacia de Fluoxetina en tratamientos a largo plazo, esto es, por más de 6 meses, no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios controlados con placebo. Por lo tanto, el médico que decida usar Fluoxetina por períodos prolongados, debe evaluarla periódicamente.

utilidad del tratamiento a largo plazo para cada paciente en particular (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

- tratamiento agudo del trastorno de angustia con o sin agorafobia, según es definido en DSM-IV.

La combinación de Fluoxetina y olanzapina está indicada para el tratamiento de:

Según criterio de DSM IV:

- episodios depresivos agudos asociados con el trastorno bipolar I.
- depresión resistente al tratamiento (trastorno depresivo mayor en pacientes que no responden a dos pruebas terapéuticas independientes de diferentes dosis de antidepresivos y de duración adecuada en el episodio actual).

La monoterapia con Fluoxetina no está indicada para el tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I o el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Si bien se desconoce el mecanismo exacto de acción de Fluoxetina, se presume que la acción antidepresiva de la Fluoxetina está relacionada con su capacidad para inhibir la captación neuronal de serotonina en el sistema nervioso central (SNC).

Farmacodinamia

Los estudios a dosis clínicamente relevantes en seres humanos han demostrado que Fluoxetina bloquea la captación de la serotonina en las plaquetas humanas. Los estudios en animales también sugieren que Fluoxetina es un inhibidor mucho más potente de la recaptación de serotonina que de noradrenalina. Se ha planteado la hipótesis de que el antagonismo de los receptores muscarínicos, histaminérgicos y alfa 1-adrenérgicos se asocia con varios efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares de los fármacos antidepresivos tricíclicos clásicos (ATC). Fluoxetina se une a estos y a otros receptores de membrana del tejido cerebral de manera mucho menos potente in vitro que los fármacos tricíclicos.

Farmacocinética

Biodisponibilidad sistémica: luego de una sola dosis oral de 40 mg de Fluoxetina, las concentraciones plasmáticas máximas de 15 a 55 ng/ml se observan después de 6 a 8 horas.

Las comidas no parecen afectar la biodisponibilidad sistémica de Fluoxetina, aunque podrían retardar su absorción en 1 a 2 horas, lo cual probablemente no tiene significación clínica. Por lo tanto, Fluoxetina puede ser administrada con o sin alimentos.

Unión a proteínas: en el rango de concentración de 200 a 1000 ng/ml, aproximadamente el 94,5% de Fluoxetina está unida a proteínas séricas humanas in vitro, incluyendo albúmina y alfa-1 glicoproteína. La interacción entre Fluoxetina y otras drogas con alta unión a proteínas plasmáticas, no ha sido completamente evaluada pero podría ser importante.

Enantiómeros: Fluoxetina es una mezcla racémica (50/50) de los enantiómeros *R*-fluoxetina y *S*-fluoxetina. En modelos animales ambos enantiómeros son inhibidores específicos y potentes de la recaptación de serotonina con actividad farmacológica equivalente. El enantiómero *S*-fluoxetina es eliminado más lentamente y es el enantiómero predominante presente en plasma en el estado estacionario.

Metabolismo: Fluoxetina es extensamente metabolizada en el hígado a norfluoxetina y otros metabolitos no identificados. El único metabolito activo identificado, norfluoxetina, es formado por la desmetilación de Fluoxetina. En modelos animales, la *S*-norfluoxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina y tiene actividad esencialmente equivalente a la *R*-fluoxetina o *S*-fluoxetina. *R*-norfluoxetina es significativamente menos

potente que el fármaco original en la recaptación de serotonina. La ruta principal de eliminación parece ser por metabolismo hepático a metabolitos inactivos excretados por el riñón.

Variabilidad en el metabolismo: un subgrupo (aproximadamente 7%) de la población tiene menor actividad de las enzimas del sistema citocromo P-450 2D6 (CYP2D6) que metabolizan fármacos. Dichos individuos son denominados "metabolizadores lentos" de fármacos tales como debrisoquina, dextrometorfano y antidepresivos tricíclicos. En un estudio que incluyó enantiómeros marcados y no marcados administrados en forma de racemato, estos individuos metabolizaron la *S*-fluoxetina con menor velocidad y presentaron concentraciones mayores de la misma. En consecuencia, las concentraciones de *S*-norfluoxetina en estado estacionario fueron menores. El metabolismo de *R*-fluoxetina en estos metabolizadores lentos parece normal. En comparación con metabolizadores normales, la suma total de las concentraciones en plasma de los 4 enantiómeros activos, en estado estacionario, no fue significativamente mayor en los metabolizadores lentos. Por lo tanto, las actividades farmacodinámicas netas fueron esencialmente las mismas. Vías alternativas, no saturables (no dependientes de 2D6) contribuyen también al metabolismo de Fluoxetina. Esto explica la manera en que Fluoxetina logra una concentración estable en estado estacionario en lugar de aumentar ilimitadamente. Como el metabolismo de Fluoxetina, al igual que el de varios otros fármacos incluyendo a los antidepresivos tricíclicos y a otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, involucra al sistema CYP2D6, el tratamiento concomitante con fármacos que también son metabolizados por dicho sistema enzimático puede causar interacciones farmacológicas (ver "Interacciones medicamentosas").

Acumulación y eliminación lenta: la eliminación relativamente lenta de Fluoxetina (vida media de eliminación de 1 a 3 días después de la administración aguda y de 4 a 6 días después de la administración crónica) y su metabolito activo, norfluoxetina (vida media de eliminación de 4 a 16 días después de la administración aguda y crónica), lleva a una acumulación significativa de esas especies activas con el uso crónico y se retrasa la llegada al estado estacionario incluso cuando es usado a dosis fija (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Después de 30 días de tratamiento a dosis de 40 mg/día se han observado concentraciones plasmáticas de Fluoxetina en el rango de 91 a 302 ng/ml y de norfluoxetina en el rango de 72 a 258 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de Fluoxetina fueron más altas que las previstas en los estudios de dosis única, ya que el metabolismo de la Fluoxetina no es proporcional a la dosis. Norfluoxetina, sin embargo, parece tener farmacocinética lineal. Su vida media terminal promedio luego de una sola dosis fue de 8,6 días y luego de dosis múltiples fue de 9,3 días. Los niveles en el estado de equilibrio luego de la administración prolongada son similares a los niveles observados a las 4-5 semanas.

La prolongada vida media de eliminación de Fluoxetina y norfluoxetina, aseguran que, aún cuando se interrumpe la administración, el principio activo persistirá en el organismo por semanas (dependiendo de las características individuales del paciente, el régimen de dosis previo, y de la duración del tratamiento previo al momento de la discontinuación). Esto puede tener consecuencias potenciales cuando se requiere su discontinuación o cuando se prescriben fármacos que podrían interactuar con Fluoxetina y norfluoxetina después de la discontinuación del fármaco.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Por ser el hígado el principal sitio del metabolismo, la insuficiencia hepática puede afectar la eliminación de Fluoxetina. La vida media de eliminación de Fluoxetina se halló prolongada en un estudio en pacientes cirróticos, con un promedio de 7,6 días, comparado con el de 2 ó 3

IF-2020-38263326-APN-DEMA-ANMAT

días observado en sujetos sin enfermedad hepática; la eliminación de norfluoxetina fue además retardada, con un promedio de duración de 12 días para pacientes cirróticos comparados con los 7 a 9 días en sujetos sanos. Esto sugiere que el uso de Fluoxetina en pacientes con enfermedad hepática debe ser realizado con precaución. Si se indica Fluoxetina en pacientes con enfermedad hepática, debe utilizarse una dosis menor o menos frecuente (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN-Poblaciones especiales”).

Insuficiencia renal

En pacientes con depresión sometidos a diálisis, Fluoxetina administrada en dosis diarias de 20 mg, por 2 meses, produjo concentraciones plasmáticas de Fluoxetina y norfluoxetina en estado estacionario comparables con las observadas en pacientes con función renal normal. Si bien existe la posibilidad de que los metabolitos de Fluoxetina excretados por vía renal puedan acumularse en niveles mayores en pacientes con disfunción renal severa, no es necesario el uso de forma rutinaria de una dosis menor o menos frecuente en pacientes con insuficiencia renal (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN-Poblaciones especiales”).

Pacientes de edad avanzada

En sujetos sanos de edad avanzada (>65 años), los parámetros farmacocinéticos de una dosis única de Fluoxetina no presentan diferencias significativas en comparación con sujetos sanos jóvenes. Sin embargo, dada la prolongada vida media y el comportamiento no lineal del fármaco, el estudio de dosis únicas no permite descartar la posibilidad de alteraciones farmacocinéticas en los pacientes de edad avanzada, particularmente si presentan enfermedades sistémicas o se encuentran recibiendo otros tratamientos concomitantes. Los efectos de la edad sobre el metabolismo de Fluoxetina se han estudiado en pacientes de edad avanzada deprimidos sanos (≥ 60 años de edad) que recibieron 20 mg de Fluoxetina durante 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas de Fluoxetina más norfluoxetina combinadas fueron de $209,3 \pm 85,7$ ng/ml al final de 6 semanas. No se observó ningún patrón de reacciones adversas inusual asociado a la edad en los pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes

En pacientes pediátricos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor o TOC las concentraciones medias de Fluoxetina en el estado estacionario tras la administración de Fluoxetina 20 mg/día en niños de 6 a <13 años fueron 2 veces más altas que en los adolescentes de 13 a <18 años (171 y 86 ng/ml, respectivamente). Las concentraciones medias de norfluoxetina en el estado estacionario en los niños fueron 1,5 veces más altas que en adolescentes (195 y 113 ng/ml, respectivamente). Estas diferencias pueden explicarse casi enteramente por diferencias en el peso corporal. No se observaron diferencias asociadas al género en la farmacocinética de Fluoxetina. Se observaron concentraciones medias más altas de Fluoxetina y norfluoxetina en estado estacionario en niños en relación con las observadas en adultos; sin embargo, estas concentraciones estaban dentro del rango de concentraciones observadas en la población adulta. Al igual que sucede en adultos, Fluoxetina y norfluoxetina se acumularon ampliamente después de la administración oral de dosis múltiples y las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron dentro de las 3 a 4 semanas de administración de dosis diarias.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología de orientación se aconseja:

IF-2020-38263326-APN-DEMANMAT

Trastorno depresivo mayor

Tratamiento inicial

Adultos: se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día, administrada por la mañana. Se puede considerar un aumento de la dosis si después de varias semanas de iniciado el tratamiento no se observa una mejoría clínica. Dosis mayores a 20 mg/día podrían ser administradas una vez al día (por la mañana) o dos veces al día (es decir a la mañana y medio día), sin superar la dosis máxima de 80 mg/día.

Durante los estudios clínicos controlados con Fluoxetina que avalan su eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, se administraron dosis en el rango de 20-80 mg/día por las mañanas. Los estudios que compararon 20, 40 y 60 mg/día de Fluoxetina contra placebo indican que 20 mg/día es una dosis suficiente para obtener una respuesta satisfactoria en la mayoría de los casos.

Pacientes pediátricos (niños y adolescentes de 8 a 18 años): la dosis inicial recomendada es de 10 ó 20 mg/día. La dosis de 10 mg podrá administrarse únicamente con la mitad de un comprimido recubierto de **Neupax 20** (el cual se puede dividir en mitades iguales). Luego de 1 semana con una dosis de 10 mg/día, se debe incrementar la dosis a 20 mg/día. Sin embargo, debido a los niveles plasmáticos más elevados en los niños de menor peso, la dosis inicial y la dosis objetivo en este grupo pueden ser de 10 mg/día. Se debe considerar un aumento de la dosis a 20 mg/día después de varias semanas si no se observa una mejoría clínica. En los ensayos clínicos controlados a corto plazo (8 a 9 semanas) con Fluoxetina que avalan su eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, los pacientes recibieron dosis de Fluoxetina de 10 a 20 mg/día.

Todos los pacientes: al igual que se observa con otros medicamentos efectivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, el efecto terapéutico pleno puede ser observado luego de 4 o más semanas de tratamiento. Se debe reevaluar periódicamente al paciente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Cambio de los pacientes a un antidepresivo tricíclico (ATC): puede ser necesario reducir la dosis del ATC, y es posible que las concentraciones del ATC en plasma deban ser monitoreadas temporalmente cuando Fluoxetina es administrada conjuntamente o se ha suspendido recientemente (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

Tratamiento inicial

Adultos: se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día de Fluoxetina, administrada por la mañana. Se puede considerar un aumento de la dosis si es que luego de varias semanas después de iniciado el tratamiento no se observa una mejoría clínica. El efecto terapéutico pleno puede alcanzarse recién al cabo de 5 semanas o más de tratamiento. La administración de dosis diarias totales superiores a 20 mg puede darse en dosis únicas por la mañana o dos veces al día (es decir mañana y medio día). Se recomienda una dosis de 20 a 60 mg/día. Sin embargo, dosis de hasta 80 mg/día han sido bien toleradas en estudios abiertos en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo. La dosis máxima no debe exceder los 80 mg/día.

Durante los estudios clínicos controlados que avalan la eficacia de Fluoxetina en el tratamiento del TOC, se administraron dosis fijas diarias de 20, 40 ó 60 mg de Fluoxetina o placebo. En uno de los estudios, no fue demostrada la relación dosis-respuesta para efectividad.

Pacientes pediátricos (niños y adolescentes de 7 a 17 años): en niños y adolescentes de mayor peso, se recomienda una dosis inicial de 10 mg/día. La dosis de 10 mg podrá administrarse únicamente con la mitad de un comprimido recubierto de **Neupax 20** (el cual se puede dividir en mitades iguales). Luego de 2 semanas, se debe aumentar la dosis a 20

IF-2020-38263326-APN-DEMANMAT

mg/día. Se debe considerar la posibilidad de incrementos de dosis adicionales después de varias semanas si no se observa mejoría clínica. Se recomienda un rango de dosis de 20 a 60 mg/día.

En los niños de menor peso, se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 10 mg/día. Considerar la posibilidad de aumentos de dosis adicionales después de varias semanas si no se observa mejoría clínica. Se recomienda un rango de dosis de 20 a 30 mg/día. La experiencia con dosis diarias superiores a 20 mg/día es menor, y no hay experiencia con dosis superiores a 60 mg/día.

En el ensayo clínico controlado de Fluoxetina que avala su efectividad en el tratamiento del TOC, los pacientes recibieron dosis de Fluoxetina en el rango de 10 a 60 mg/día.

Reevaluar periódicamente al paciente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Bulimia nerviosa

Tratamiento inicial

Se recomienda una dosis de 60 mg/día, administrada por la mañana. En algunos pacientes puede ser aconsejable llegar a esta dosis mediante titulación gradual a lo largo de varios días. No se han estudiado en forma sistemática dosis superiores a 60 mg/día.

Durante los estudios clínicos controlados que avalan la efectividad de Fluoxetina en el tratamiento de la bulimia nerviosa, se administraron dosis diarias de 20 ó 60 mg. Tan sólo la dosis de 60 mg mostró superioridad estadísticamente significativa frente al placebo en reducir la frecuencia de episodios de ingesta excesiva de alimentos y vómitos.

Reevaluar periódicamente al paciente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Trastorno disfórico premenstrual (TDPM)

Se recomienda una dosis de 20 mg/día administrados en forma continua (cada día del ciclo menstrual) o en forma intermitente (desde 14 días antes del inicio de la menstruación hasta el primer día de la misma y repitiéndola con cada ciclo). El régimen posológico debe ser determinado por el médico basado en las características individuales de cada paciente. En un estudio que compara dosis continuas de Fluoxetina 20 y 60 mg/día contra placebo, ambas dosis probaron efectividad, pero no hubo beneficio adicional estadísticamente significativo para la dosis de 60 mg/día comparada con la de 20 mg/día. No han sido sistemáticamente estudiadas en pacientes con TDPM dosis de Fluoxetina superiores a 60 mg/día. La dosis máxima de Fluoxetina no debe exceder los 80 mg/día.

La eficacia de Fluoxetina en el TDPM se mantiene durante periodos de hasta 6 meses con una dosis de 20 mg/día administrada de forma continua y de hasta 3 meses con una dosis de 20 mg/día administrada de forma intermitente. Debe reevaluarse periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad de tratamiento continuo.

Trastorno de angustia con o sin agorafobia

Tratamiento inicial

Se recomienda una dosis inicial de 10 mg/día. La dosis de 10 mg podrá administrarse únicamente con la mitad de un comprimido recubierto de **Neupax 20** (el cual puede dividirse en mitades iguales). Después de una semana, se deberá incrementar la dosis a 20 mg/día. Se puede considerar un aumento de la dosis después de varias semanas de iniciado el tratamiento si es que no se observa una mejoría clínica. No se han estudiado en forma sistemática dosis superiores a 60 mg/día en pacientes con trastorno de angustia.

Durante los estudios clínicos controlados con Fluoxetina que avalan su efectividad en el tratamiento del trastorno de angustia, se administraron dosis en el rango de 10-60 mg/día. La dosis administrada más frecuentemente en los estudios clínicos de dosis flexible fue de

IF-2020-38263326-APN-DEMANMAT

20 mg/día. Reevaluar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad de tratamiento continuo.

Combinación de Fluoxetina y olanzapina para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I:

Adultos: se recomienda administrar Fluoxetina en combinación con olanzapina por vía oral una vez al día por la noche, independientemente de las comidas, comenzando generalmente con 5 mg de olanzapina por vía oral y 20 mg de Fluoxetina. Si se indicaran ajustes de dosis, pueden realizarse de acuerdo con la eficacia y tolerancia, dentro de los rangos de dosis de olanzapina por vía oral entre 5 y 12,5 mg y Fluoxetina entre 20 y 50 mg.

Se demostró eficacia antidepresiva con olanzapina y Fluoxetina en combinación con un rango de dosis de olanzapina de 6 a 12 mg y Fluoxetina de 25 a 50 mg. La seguridad en la coadministración de dosis superiores a 18 mg de olanzapina con 75 mg de Fluoxetina no ha sido evaluada en estudios clínicos.

El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Pacientes pediátricos (niños y adolescentes de 10 a 17 años): se recomienda administrar olanzapina y Fluoxetina en combinación una vez al día por la noche, comenzando generalmente con 2,5 mg de olanzapina y 20 mg de Fluoxetina. Se deben realizar ajustes de la dosis, si está indicado, de acuerdo con la eficacia y tolerancia. La seguridad de la coadministración de dosis superiores a 12 mg de olanzapina con 50 mg de Fluoxetina no ha sido evaluada en estudios clínicos pediátricos. El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

La monoterapia con Fluoxetina no está indicada para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I.

Combinación de Fluoxetina y olanzapina en depresión resistente al tratamiento

Esta es definida como un trastorno depresivo mayor en pacientes que no responden a dos tratamientos separados de diferentes antidepresivos de dosis y duración adecuadas durante un mismo episodio. En estos casos se recomienda administrar la Fluoxetina en combinación con olanzapina por vía oral una vez al día por la noche, independientemente de las comidas, comenzando generalmente con 5 mg de olanzapina por vía oral y 20 mg de Fluoxetina. Si se indicaran ajustes de dosis, pueden realizarse de acuerdo con la eficacia y tolerancia, dentro de los rangos de dosis de olanzapina por vía oral entre 5 y 20 mg y Fluoxetina entre 20 y 50 mg. Se ha demostrado eficacia antidepresiva con olanzapina y Fluoxetina en combinación con un rango de dosis de olanzapina de 6 a 18 mg y Fluoxetina de 25 a 50 mg.

El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

La seguridad de la coadministración de dosis superiores a 18 mg de olanzapina con 75 mg de Fluoxetina no ha sido evaluada en estudios clínicos.

La monoterapia con Fluoxetina no está indicada para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento como se definió anteriormente.

Posología en poblaciones especiales

Tratamiento de mujeres embarazadas

El trastorno disfórico premestruo (TDPM) no existe en el embarazo. Para el resto de las indicaciones, al tratar a mujeres embarazadas con Fluoxetina, se debe evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento. Los recién nacidos expuestos a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN) al final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación enteral (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Uso en poblaciones especiales”).

IF-2020-3826326-APN-DEMANMAT

Pacientes de edad avanzada

Considerar una dosis menor o menos frecuente en personas de edad avanzada (ver “Uso en poblaciones especiales”).

Insuficiencia hepática

Al igual que con muchos otros medicamentos, se debe usar una dosis menor o menos frecuente en pacientes con insuficiencia hepática (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacocinética”).

Enfermedades concomitantes

Los pacientes con enfermedad concurrente o tratados con múltiples medicaciones concomitantes pueden requerir ajustes en la dosis (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Combinación de Fluoxetina y olanzapina

La dosis inicial de olanzapina por vía oral de 2,5-5 mg con 20 mg de Fluoxetina se debe utilizar en pacientes con riesgo de presentar hipotensión, pacientes con insuficiencia hepática, o pacientes que presentan una combinación de factores (sexo femenino, edad avanzada, no fumador), que podrían retrasar el metabolismo de la olanzapina o Fluoxetina en combinación, o aquellos pacientes que podrían ser farmacodinámicamente sensibles a olanzapina. La modificación de la dosis podría ser necesaria en pacientes que presentan una combinación de factores que podrían retrasar el metabolismo. Cuando esté indicado, el aumento de dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes. La combinación de Fluoxetina y olanzapina no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes mayores de 65 años de edad o en pacientes menores de 10 años de edad (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Formas de fraccionar los comprimidos de NEUPAX 20



Discontinuación del tratamiento

Han sido reportados síntomas asociados con la discontinuación de Fluoxetina, ISRS y ISRN (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Cambio de un paciente hacia o desde un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) destinado a tratar trastornos psiquiátricos

Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción del tratamiento con un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos y el inicio del tratamiento con Fluoxetina. En cambio, deben transcurrir al menos 5 semanas después de la interrupción del tratamiento con Fluoxetina antes de iniciar la administración de un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos (ver “CONTRAINDICACIONES”).

Uso de Fluoxetina con otros IMAO, como linezolid o azul de metileno

No se debe iniciar la administración de Fluoxetina en pacientes que estén siendo tratados con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa debido a que hay un mayor riesgo de presentar un síndrome serotoninérgico. En un paciente que requiere el tratamiento urgente de una enfermedad psiquiátrica deben considerarse otras intervenciones, incluida la hospitalización (ver “CONTRAINDICACIONES”).

IF-2020-38263326-APN-DEMANMAT

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo tratamiento con Fluoxetina puede requerir tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Si no se dispone de alternativas aceptables al tratamiento con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa y los beneficios potenciales del mismo se consideran superiores a los riesgos de síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, la administración de Fluoxetina debe suspenderse inmediatamente, pudiéndose administrar linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. En ese caso, se debe monitorear al paciente para detectar síntomas de síndrome serotoninérgico durante 5 semanas o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, lo que ocurra primero. El tratamiento con Fluoxetina puede reanudarse 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

El riesgo de la administración de azul de metileno por una vía distinta de la intravenosa o en dosis intravenosas muy inferiores a 1 mg/kg con Fluoxetina no está claro. No obstante, el médico debe ser consciente de la posibilidad de síntomas emergentes de síndrome serotoninérgico con dicho uso (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Fluoxetina o a alguno de los componentes de la fórmula.

Está contraindicado el uso concomitante de un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos con Fluoxetina o dentro de las 5 semanas luego de interrumpir el tratamiento con Fluoxetina. El uso de Fluoxetina dentro de los 14 días de interrumpir la administración de un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos y el inicio del tratamiento con Fluoxetina en un paciente tratado con un IMAO también está contraindicado. Iniciar tratamiento con un IMAO como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa también está contraindicado. Estas contraindicaciones son debidas a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Está contraindicado el uso concomitante con tioridazina o pimozida, dado que prolongan el intervalo QT. Fluoxetina puede incrementar los niveles de ambos a través de la inhibición del CYP2D6. Fluoxetina también puede prolongar el intervalo QT (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes

Pacientes, tanto adultos como niños, con trastorno depresivo mayor pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o una exacerbación de la ideación y conducta suicida o cambios inusuales en su conducta estén o no tomando antidepresivos. Dicho riesgo puede persistir aunque ocurra una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos otros desórdenes psiquiátricos, y estos desórdenes por sí mismos son los más fuertes predictores del suicidio. Existe desde hace mucho tiempo la preocupación de que los antidepresivos puedan jugar un rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y en la exacerbación de la ideación y conducta suicida en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Aunque estudios controlados con placebo a corto plazo con antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que éstos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con trastorno depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos, estudios controlados con placebo a corto plazo no mostraron aumento en el riesgo de suicidalidad en

IF-2020-3826326-APN-DEMANMAT

adultos mayores de 24 años de edad e incluso hubo una disminución en adultos mayores de 65 años tratados con antidepresivos.

Los estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, trastornos obsesivo-compulsivo u otros desórdenes psiquiátricos, incluyeron un total de 24 estudios de corto plazo con 9 antidepresivos en más de 4.400 pacientes.

Los estudios clínicos controlados con placebo en adultos con trastorno depresivo mayor u otros desórdenes psiquiátricos, incluyeron un total de 295 estudios de corto plazo (mediana de duración de 2 meses) con 11 antidepresivos en más de 77000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas entre los antidepresivos estudiados, pero una tendencia hacía el incremento de dicho riesgo en los pacientes adultos más jóvenes para casi todos los antidepresivos estudiados. Asimismo, se encontraron diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad entre las diferentes indicaciones evaluadas siendo el trastorno depresivo mayor la de más alta incidencia. Si bien existieron diferencias en el riesgo de suicidalidad entre los pacientes tratados con el antidepresivo y los tratados con placebo, éstas fueron relativamente estables entre los diferentes grupos etarios y las indicaciones evaluadas. Dichas diferencias (diferencia fármaco-placebo en el número de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes tratados) se observan en la Tabla 1.

Tabla 1: Diferencia en números de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes tratados

Rango de edad	Diferencia fármaco - placebo en el número de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes tratados
	Incrementos comparados con placebo
< 18 años	14 casos adicionales
18-24 años	5 casos adicionales
	Disminuciones comparadas con placebo
25-64 años	1 caso menos
≥ 65 años	6 casos menos

No hubo suicidios en ninguno de los estudios con pacientes pediátricos. Hubo algunos casos de suicidio en los estudios con pacientes adultos pero el número no fue suficiente como para llegar a una conclusión con relación al efecto del antidepresivo en dichos casos.

Se desconoce si el riesgo de ideación suicida se extiende al uso a largo plazo. Sin embargo, existe evidencia sustancial de los estudios de mantenimiento controlados con placebo en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para cualquier indicación, deben ser estrictamente observados respecto del empeoramiento clínico de su depresión, suicidalidad y cambios inusuales en su comportamiento especialmente al inicio de la terapia o cuando se realizan cambios de dosis (incrementos o disminuciones).

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos, niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

IF-2020-38263326-APN-DEMANMAT

Han sido reportados en pacientes adultos y en pacientes pediátricos tratados con antidepresivos ISRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartido, tanto para el trastorno depresivo mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas), los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deben ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descritos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

Síndrome serotoninérgico

Se ha reportado el desarrollo de Síndrome Serotoninérgico potencialmente fatal con ISRN e ISRS (incluida Fluoxetina) solos, pero particularmente, cuando se usan concomitantemente con fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptofano, buspirona, anfetaminas e hierba de San Juan) y con drogas que afectan el metabolismo de la serotonina (en particular, IMAO, tanto los destinados para el tratamiento de trastornos psiquiátricos como otros, como linezolid y azul de metileno por vía intravenosa).

El Síndrome Serotoninérgico puede incluir los siguientes síntomas: cambios del estado mental (agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, presión sanguínea lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), anomalías neuromusculares (temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (nausea, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser controlados ante la posible ocurrencia de este síndrome.

El uso concomitante de Fluoxetina con IMAO destinados a tratar trastornos psiquiátricos está contraindicado. Tampoco debe iniciarse la administración de Fluoxetina en un paciente que está siendo tratado con un IMAO como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa (ver “CONTRAINDICACIONES”). Todos los reportes acerca del azul de metileno que proporcionaron información sobre la vía de administración involucraron la administración intravenosa en el rango de dosis de 1 mg/kg a 8 mg/kg. Ningún reporte incluyó la administración de azul de metileno por otras vías distintas de la intravenosa o en dosis más bajas. Puede haber circunstancias en las que es necesario iniciar el tratamiento con un IMAO tal como linezolid o azul de metileno por vía intravenosa en un paciente que toma Fluoxetina. El tratamiento con Fluoxetina debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO (ver “CONTRAINDICACIONES” y ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Si el uso concomitante de Fluoxetina con otros fármacos serotoninérgicos, esta clínicamente justificado, los pacientes deben ser alertados de un posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico, en particular durante el inicio del tratamiento y cuando haya incrementos de dosis. El tratamiento concomitante debe interrumpirse inmediatamente si se producen los eventos descritos y debe iniciarse un tratamiento sintomático de soporte.

IF-2020-38263326-APN-DEMANMAT

Reacciones alérgicas y erupción cutáneas

En los ensayos clínicos para TDPM, el 4% de los pacientes tratados con Fluoxetina reportaron erupción cutánea y/o urticaria. Ninguno de estos casos se clasificó como serio y 2 de estos pacientes (ambos recibieron 60 mg) fueron retirados del tratamiento debido a erupción cutánea y/o urticaria.

Aproximadamente el 7% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos con Fluoxetina desarrollaron varios tipos de erupciones cutáneas y/o urticaria. De los casos que reportaron erupción cutánea y/o urticaria en ensayos clínicos previos a la comercialización, a casi un tercio se le suspendió el tratamiento debido a erupción cutánea y/o signos o síntomas sistémicos asociados con la misma: fiebre, leucocitosis, artralgias, edema, síndrome del túnel carpiano, dificultad respiratoria, linfadenopatía, proteinuria y elevación leve de las transaminasas. La mayoría de los pacientes mejoró rápidamente al discontinuar la Fluoxetina y/o con el tratamiento adyuvante con antihistamínicos o corticoides, reportándose la recuperación completa de todos los pacientes que presentaron estos eventos.

En los estudios clínicos previos a la comercialización, 2 pacientes presentaron una erupción cutánea sistémica grave. En ninguno de los 2 se pudo establecer un diagnóstico inequívoco, pero a un caso se lo consideró una vasculitis leucocitoclástica y al otro, un síndrome descamativo severo, considerado en forma alternativa como vasculitis o eritema polimorfo. Otros pacientes presentaron cuadros sistémicos sugestivos de enfermedad del suero.

Desde la introducción de la Fluoxetina, se han desarrollado reacciones sistémicas posiblemente relacionados con vasculitis, incluido el síndrome similar *lupus*, en pacientes con erupción cutánea. Aunque estas reacciones son raras, pueden ser graves, con compromiso pulmonar, renal o hepático. Se han reportado casos fatales en asociación con estas reacciones sistémicas.

Se han reportado reacciones anafilactoides, incluyendo broncoespasmo, angioedema, laringoespasmo y urticaria, solos o combinados.

Raras veces se han reportado reacciones pulmonares, incluyendo procesos inflamatorios con histopatología diversa y/o fibrosis. Estos eventos ocurrieron con disnea como único síntoma precedente.

Se desconoce si estas reacciones sistémicas poseen una causa subyacente común o si son debidos a etiologías o procesos patológicos, no habiéndose identificado una base inmunológica específica para los mismos.

Ante la aparición de erupción cutánea o de otros fenómenos posiblemente alérgicos, para los cuales no se pueda identificar una etiología alternativa, se deberá discontinuar el tratamiento con Fluoxetina.

Detección de trastorno bipolar y monitoreo de manía / hipomanía en los pacientes

Un episodio depresivo mayor puede ser la manifestación inicial del trastorno bipolar. Generalmente se acepta (si bien no establecido mediante ensayos clínicos controlados) que el tratamiento de tales episodios con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de que se precipite un episodio mixto / maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descriptos de empeoramiento clínico y riesgo de suicidio representan tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes deben ser examinados adecuadamente para determinar si tienen riesgo de trastorno bipolar, debiendo incluir evaluación detallada de antecedentes psiquiátricos, incluida la investigación de antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Debe tenerse en cuenta que la monoterapia con Fluoxetina no está indicada para el tratamiento de los episodios depresivos asociados al Trastorno Bipolar I.

IF-2020-38263326-APN-DEMANIA-MAT

En ensayos clínicos controlados en trastorno depresivo mayor se reportó manía / hipomanía en 0,1% de los pacientes tratados con Fluoxetina y en 0,1% de los pacientes con placebo. La activación de manía / hipomanía también se reportó en una pequeña proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otras drogas efectivas para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. En los ensayos en TOC se reportó manía / hipomanía en 0,8% de los pacientes tratados con Fluoxetina y en ningún paciente con placebo. No se reportó manía / hipomanía en ningún paciente participante de los ensayos clínicos en bulimia. Ningún paciente tratado con Fluoxetina en 4 ensayos clínicos en TDPM reportó manía / hipomanía. En el total de ensayos clínicos de Fluoxetina realizados en pacientes con diversos diagnósticos el 0,7% de los pacientes reportaron manía / hipomanía. La activación de la manía / hipomanía puede ocurrir con fármacos usados para tratar la depresión, especialmente en pacientes predispuestos al trastorno bipolar I.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados en trastorno depresivo mayor, se informaron convulsiones (o reacciones descriptas que posiblemente han sido convulsiones) en el 0,1% de los pacientes tratados con Fluoxetina y el 0,2% de los pacientes con placebo. Ningún paciente informó convulsiones en ensayos clínicos controlados en TOC o bulimia. Ningún paciente tratado con Fluoxetina en ensayos clínicos de TDPM presentó convulsiones. En el total de ensayos clínicos de Fluoxetina realizados en pacientes con diversos diagnósticos el 0,2% de los pacientes informaron convulsiones. El porcentaje es similar al asociado con otros fármacos eficaces en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

La Fluoxetina por lo tanto debe ser utilizada con precaución en sujetos con antecedentes de convulsiones.

Alteraciones del apetito y peso

Una pérdida significativa de peso, especialmente en pacientes deprimidos de bajo peso o bulímicos, puede ser un resultado indeseable del tratamiento con Fluoxetina.

En ensayos clínicos controlados en trastorno depresivo mayor, el 11% de los pacientes tratados con Fluoxetina y el 2% de los pacientes con placebo informaron anorexia (pérdida del apetito). Se informó pérdida de peso en el 1,4% de los pacientes tratados con Fluoxetina y en el 0,5% de los pacientes con placebo. Sin embargo, solo en raras ocasiones los pacientes interrumpieron el tratamiento con Fluoxetina debido a la anorexia o a la pérdida de peso.

En ensayos clínicos en TOC, el 17% de los pacientes tratados con Fluoxetina y el 10% de los pacientes con placebo informaron anorexia y un paciente debió interrumpir el tratamiento.

En ensayos clínicos controlados en bulimia nerviosa, el 8% de los pacientes tratados con 60 mg de Fluoxetina y el 4% de los pacientes con placebo informaron anorexia. Los pacientes tratados con 60 mg de Fluoxetina perdieron en promedio 0,45 kg en comparación con una ganancia de 0,16 kg en los pacientes con placebo.

En ensayos clínicos controlados en TDPM, los pacientes tratados con Fluoxetina informaron cambios en el apetito y el peso (ver Tabla 2).

Debe monitorearse el cambio en el peso durante el tratamiento con Fluoxetina.

Tabla 2: Reacciones adversas emergentes del tratamiento (apetito y peso alterado): incidencia en los ensayos clínicos controlados en TDPM

Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas			
Reacción adversa	20 mg (continua e intermitente)	60 mg (continua)	Placebo (combinados)
Anorexia	4%	13%	2%
Pérdida de peso (>7%)	7%	12%	3%

IF-2020-28263370-APN-DEMAN-MA-T

Aumento de peso (>7%)	8%	6%	1%
--------------------------	----	----	----

En los ensayos clínicos de Fluoxetina controlados para otras indicaciones aprobadas, también se han reportado cambios en el apetito y peso (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Sangrado anormal

Los ISRN e ISRS, incluyendo Fluoxetina, podrían incrementar el riesgo de reacciones de sangrado. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), warfarina y otros anticoagulantes podrían aumentar dicho riesgo. Estudios epidemiológicos subsecuentes han demostrado la asociación entre el uso de dichas drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Las reacciones de sangrado relacionadas con ISRN e ISRS pueden variar desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente fatales. Asimismo, los pacientes deben ser advertidos acerca del uso concomitante de Fluoxetina y AINE, ácido acetilsalicílico, warfarina u otras drogas que afecten la coagulación (ver “Interacciones medicamentosas”).

Glaucoma de ángulo estrecho

La dilatación de la pupila que se produce luego del uso de muchos fármacos antidepresivos, incluyendo Fluoxetina, puede desencadenar una crisis de cierre angular en un paciente con ángulos estrechos anatómicos que no presenta una iridectomía.

Hiponatremia

Se ha reportado hiponatremia durante el tratamiento con ISRN e ISRS, incluyendo Fluoxetina. En muchos de los casos, dicha hiponatremia se presenta como resultado de un síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. Se han reportado casos con valores de sodio sérico menores a 110 mmol/L los cuales son reversibles cuando se discontinúa Fluoxetina. Los pacientes de edad avanzada, aquellos que están tomando diuréticos o quienes tienen depleción de volumen por alguna causa podrían tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia. Se debe considerar la discontinuación de Fluoxetina y una intervención médica apropiada en pacientes con hiponatremia sintomática.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, afectación de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que podría terminar en caídas. Casos más severos y/o agudos han sido asociados con alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Ansiedad e insomnio

En estudios clínicos controlados en trastorno depresivo mayor, el 12% al 16% de los pacientes tratados con Fluoxetina y el 7% al 9% de los pacientes con placebo reportaron ansiedad, nerviosismo e insomnio. En ensayos clínicos controlados en TOC, se reportó insomnio en el 28% de los pacientes tratados con Fluoxetina y en el 22% de los pacientes con placebo y ansiedad en el 14% de los pacientes tratados con Fluoxetina y en el 7% de los pacientes con placebo. En ensayos clínicos controlados en bulimia nerviosa, se reportó insomnio en el 33% de los pacientes tratados con 60 mg de Fluoxetina y en el 13% de los pacientes con placebo. Se reportó ansiedad y nerviosismo en el 15% y el 11%, respectivamente, de los pacientes tratados con 60 mg de Fluoxetina y en el 9% y el 5% de los pacientes con placebo. Entre las reacciones adversas más comunes asociadas con la discontinuación (incidencia de por lo menos el doble comparada con la del placebo y al menos 1% para Fluoxetina) en estudios clínicos con Fluoxetina fueron ansiedad (2% en TOC), insomnio (1% en indicaciones combinadas y 2% en bulimia nerviosa) y nerviosismo (1% en trastorno depresivo mayor).

En 2 ensayos clínicos controlados en TDPM, los pacientes tratados con Fluoxetina reportaron ansiedad, nerviosismo e insomnio (ver Tabla 3).

IF-2020-38263326-APN-DEMANMAT

Tabla 3: Reacciones adversas emergentes del tratamiento (ansiedad e insomnio): incidencia en ensayos clínicos controlados en TDPM

Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas			
Reacciones adversas	20 mg (continua e intermitente)	60 mg (continua)	Placebo (continuados)
Ansiedad	3%	9%	4%
Nerviosismo	5%	9%	3%
Insomnio	9%	26%	7%

Ansiedad, nerviosismo e insomnio estuvieron asociados con la discontinuación de Fluoxetina (ver Tabla 4).

Tabla 4. Ansiedad, nerviosismo e insomnio: tasas de discontinuación del tratamiento en los ensayos clínicos en TDPM.

Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas			
Reacciones adversas	20 mg (continua e intermitente)	60 mg (continua)	Placebo (continuados)
Ansiedad	0%	6%	1%
Nerviosismo	1%	0%	0,5%
Insomnio	1%	4%	0,5%

En los ensayos clínicos de Fluoxetina para otras indicaciones aprobadas la ansiedad, el nerviosismo e insomnio han sido una de las reacciones adversas más frecuentes (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Prolongación del intervalo QT

Se han reportado casos poscomercialización de prolongación de intervalo QT y arritmia ventricular incluido *Torsades de Pointes* en pacientes tratados con Fluoxetina.

Fluoxetina debe ser usada con precaución en pacientes con síndrome de intervalo QT prolongado congénito, historia previa de intervalo QT prolongado, historia familiar de síndrome de intervalo QT prolongado o muerte súbita cardíaca; y cualquier otra condición que predisponga a la prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular. Dichas condiciones incluyen uso concomitante de drogas que prolongan el intervalo QT, hipopotasemia o hipomagnesemia, infarto de miocardio reciente, falla cardíaca descompensada, bradiarritmias y otras arritmias significativas; y condiciones que predispongan al incremento en la exposición a Fluoxetina (sobredosis, daño hepático, uso de inhibidores del citocromo CYP2D6, condición de metabolizador lento del CYP2D6 o uso de otras drogas de alta unión a proteínas plasmáticas).

Fluoxetina es principalmente metabolizada por el CYP2D6. pimozida y tioridazina están contraindicadas para ser usadas junto con Fluoxetina (ver “CONTRAINDICACIONES”). Debe evitarse el uso concomitante de fármacos que se conoce prolongan el intervalo QT. Estos incluyen antipsicóticos específicos (por ejemplo ziprasidona, iloperidona, clorpromazina, mesoridazina, droperidol); antibióticos específicos (por ejemplo eritromicina, gatifloxacina, moxifloxacina, sparfloxacina); antiarrítmicos clase IA (por ejemplo quinidina, procainamida); antiarrítmicos clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol); y otros medicamentos (por ejemplo pentamidina, levometadil acetato, metadona, halofantrina, mefloquina, dolasetron mesilato, probucol o tacrolimus).

Debe considerarse realizar una evaluación del electrocardiograma (ECG) y monitoreo periódico de dicho ECG si se inicia tratamiento con Fluoxetina en pacientes con factores de riesgo para prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular. Se debe considerar discontinuar el tratamiento con Fluoxetina y proceder a una evaluación cardíaca si los pacientes desarrollan signos y síntomas consistentes con arritmia ventricular.

IF-2020-38165326-APN-DEMANMAT

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica con Fluoxetina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes, es limitada. Por ello, Fluoxetina debe administrarse con precaución en pacientes con afecciones que puedan modificar el metabolismo y las respuestas hemodinámicas.

Cardiovascular: Fluoxetina no ha sido evaluada en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos han sido sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos realizados antes de la comercialización. Sin embargo, en una evaluación retrospectiva de los ECG de pacientes que recibieron Fluoxetina no se observaron anomalías de la conducción que resultaran en bloqueo cardíaco. Se observó reducción de la frecuencia cardíaca en aproximadamente 3 latidos / minuto.

Control glucémico: en pacientes con diabetes, Fluoxetina puede alterar el control glucémico. Se ha observado hipoglucemia durante el tratamiento con Fluoxetina y se ha desarrollado hiperglucemia después de la suspensión del mismo. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o hipoglucemiantes orales al iniciar o suspender el tratamiento con Fluoxetina.

Efecto sobre la habilidad para manejar y utilizar maquinaria

Al igual que todo medicamento psicoactivo, Fluoxetina puede disminuir las capacidades de juicio, pensamiento o la habilidad motriz, por lo que deberá indicarse a los pacientes la precaución de evitar manejar un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que tengan un grado de certeza razonable de que su desempeño no está afectado.

Vida media de eliminación larga

Debido a la prolongada vida media de Fluoxetina y su metabolito principal, norfluoxetina, los cambios en la dosis no se verán reflejados a nivel plasmático sino luego de varias semanas afectando las estrategias tanto para encontrar la dosis final como para la discontinuación del tratamiento. Esto hace que potencialmente se puedan tener consecuencias cuando se prescriben medicamentos que puedan interactuar con Fluoxetina después de la suspensión de la misma.

Discontinuación del tratamiento

Durante la fase posterior a la comercialización de Fluoxetina y de otros ISRS e ISRN, han surgido reportes de los siguientes eventos adversos que ocurrieron después de la discontinuación, especialmente en forma abrupta: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, vértigo, alteraciones de los sentidos (por ej. parestesias símil descarga eléctrica), ansiedad, confusión, cefalea, letargia, labilidad emocional, insomnio e hipomanía. Aunque estas reacciones son por lo general autolimitadas, se han reportado síntomas serios de discontinuación. Se deberá controlar la aparición de estos síntomas en pacientes a los cuales se les suspenda el tratamiento con Fluoxetina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis y evitar la suspensión abrupta, siempre que sea posible. Si ocurrieran síntomas no tolerados por el paciente después de reducir la dosis o discontinuar el tratamiento, se podrá considerar la posibilidad de reinstaurar la dosis previamente prescrita. Posteriormente se podrá continuar con la reducción de la dosis, pero más gradualmente. Las concentraciones plasmáticas de Fluoxetina y norfluoxetina disminuyen gradualmente después de concluir el tratamiento, lo cual puede minimizar el riesgo de síntomas de discontinuación.

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “CONTRAINDICACIONES”).

Drogas activas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC): se recomienda precaución al administrar Fluoxetina en forma concomitante con fármacos activos a nivel del SNC. En la

IF-2020-38265326-APN-DEMA/ANMAT

evaluación de casos individuales, se recomienda usar dosis iniciales menores del medicamento concomitante, usar esquemas conservadores de titulación y monitoreo de la condición clínica.

Medicamentos serotoninérgicos u otros medicamentos o sustancias con actividad serotoninérgica (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “CONTRAINDICACIONES”).

Drogas que interfieren con la hemostasia (AINE, ácido acetilsalicílico, warfarina, etc): la liberación de la serotonina por las plaquetas juega un papel importante en la hemostasia. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de drogas que interfieren en la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Dichos estudios también han demostrado que el uso de AINE o ácido acetilsalicílico potencian el riesgo de sangrado. Se han reportado alteraciones en el efecto anticoagulante, incluyendo incremento del sangrado, cuando se coadministraron ISRN o ISRS y warfarina. La coagulación de los pacientes que reciban tratamiento con warfarina y a quienes se inicie o suspenda Fluoxetina debe ser vigilada estrechamente.

Tratamiento electroconvulsivo (TEC): no existen ensayos clínicos que establezcan el beneficio del uso combinado del TEC y Fluoxetina. Ha habido raramente reportes de convulsiones prolongadas en pacientes tomando Fluoxetina y recibiendo tratamiento electroconvulsivo.

Potencial de otros fármacos para afectar a Fluoxetina

Medicamentos fuertemente unidos a proteínas plasmáticas: debido a que Fluoxetina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, podría producirse un evento adverso producto del desplazamiento de Fluoxetina por otro medicamento que también presente alta unión a las proteínas plasmáticas.

Potencial de Fluoxetina para afectar otros fármacos

Pimozida: el uso concomitante con Fluoxetina está contraindicado. Pimozida prolonga el intervalo QT. Fluoxetina puede incrementar los niveles de pimozida a través de la inhibición del CYP2D6. Fluoxetina también puede prolongar el intervalo QT. Estudios clínicos realizados con pimozida y otros antidepresivos demostraron un incremento de la interacción con dichos medicamentos o una prolongación del intervalo QT.

Aunque no se ha realizado un estudio específico con pimozida y Fluoxetina, la posibilidad de interacciones entre fármacos o prolongación de QT justifica limitar el uso concomitante de pimozida y Fluoxetina (ver “CONTRAINDICACIONES”).

Tioridazina: no debe administrarse tioridazina con Fluoxetina o deberán pasar un mínimo de 5 semanas tras haberse interrumpido el tratamiento con Fluoxetina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT (ver “CONTRAINDICACIONES”). Los fármacos que inhiben al CYP2D6, tales como determinados ISRS, incluyendo Fluoxetina, pueden producir niveles plasmáticos elevados de tioridazina. La administración de tioridazina produce una prolongación, relacionada con la dosis, del intervalo QT la cual está asociada con arritmias ventriculares serias tales como arritmias tipo *Torsades de Pointes* y muerte súbita. Este riesgo se espera que se incremente con la inhibición del metabolismo de la tioridazina inducido por Fluoxetina.

Medicamentos metabolizados por la isoenzima CYP2D6: Fluoxetina inhibe la actividad de la isoenzima CYP2D6, y podría hacer que individuos con actividad metabólica normal para el CYP2D6 se comporten como metabolizadores lentos. La coadministración de Fluoxetina con otros medicamentos que son metabolizados por CYP2D6, incluyendo ciertos antidepresivos (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos), antipsicóticos (por ejemplo fenotiazinas y la mayoría de los atípicos) y antiarrítmicos (por ejemplo propafenona, flecainida y otros) debe realizarse

IF-2020-38263326-APN-DEMANMAT

con precaución. El tratamiento con fármacos que son metabolizados primordialmente por CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico relativamente estrecho (por ejemplo flecainida, propafenona, vinblastina y antidepresivos tricíclicos) debe iniciarse en el límite inferior del rango de dosificación si el paciente está recibiendo Fluoxetina en forma concomitante o si la ha tomado durante las 5 semanas anteriores. Así, sus requerimientos posológicos se asemejarán a los de un metabolizador lento. Si Fluoxetina se va a agregar al régimen de tratamiento de un paciente que ya está recibiendo un fármaco metabolizado por CYP2D6, se deberá considerar la necesidad de reducir la dosis del medicamento original.

Antidepresivos tricíclicos (ATC): los niveles plasmáticos previamente estables de imipramina y desipramina aumentaron más de 2 a 10 veces cuando se administró Fluoxetina concomitantemente. Esta influencia puede persistir durante 3 semanas o más después de discontinuar Fluoxetina. Por lo tanto, puede ser necesario reducir la dosis del ATC cuando se coadministra Fluoxetina o si se ha discontinuado recientemente.

Benzodiacepinas: la vida media del diazepam administrado concomitantemente con Fluoxetina podría verse prolongada en algunos pacientes. La coadministración de alprazolam y Fluoxetina ha resultado en un incremento de las concentraciones plasmáticas de alprazolam y en una consiguiente disminución del rendimiento psicomotor.

Antipsicóticos: información clínica sugiere una posible interacción farmacodinámica y/o farmacocinética entre ISRS y antipsicóticos. Se ha observado elevación de los niveles sanguíneos de haloperidol y clozapina en pacientes que recibían Fluoxetina concomitantemente.

Anticonvulsivantes: se ha reportado incremento de la concentración y de la toxicidad del anticonvulsivante luego de iniciar tratamiento con Fluoxetina en pacientes estabilizados con carbamazepina y fenitoína.

Litio: ha habido reportes de aumento y disminución de los niveles de litio cuando éste fue usado concomitantemente con Fluoxetina. Se han reportado casos de toxicidad por litio y efectos serotoninérgicos incrementados. Los niveles de litio deben ser monitoreados cuando se administra concomitantemente con Fluoxetina.

Medicamentos fuertemente unidos a proteínas plasmáticas: debido a que Fluoxetina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, la administración de Fluoxetina a un paciente que esté tomando otro medicamento que también se una fuertemente a las proteínas (por ejemplo warfarina, digoxina) puede causar un cambio en las concentraciones plasmáticas de cualquiera de ellos lo cual potencialmente resultaría en un evento adverso.

Fármacos metabolizados por la isoenzima CYP3A4: la magnitud de la inhibición de la actividad de la CYP3A4 por Fluoxetina no parece ser de significancia clínica.

Olanzapina: Fluoxetina (dosis única de 60 mg o dosis diaria de 60 mg por 8 días) causa un mínimo (promedio 16%) incremento en la concentración máxima de olanzapina y una mínima (promedio 16%) disminución de la depuración de olanzapina. La magnitud del impacto de éste factor es menor comparado con la variabilidad total entre individuos, por lo tanto, no se recomienda rutinariamente una modificación de la dosis.

Fármacos que prolongan el intervalo QT.

No se debe usar Fluoxetina en combinación con tioridazina o pimozida. Se debe administrar Fluoxetina con precaución cuando se combine con otras drogas que causan prolongación del intervalo QT. Estos incluyen antipsicóticos (por ejemplo ziprasidona, iloperidona, clorpromazina, mesoridazina, droperidol); antibióticos (por ejemplo eritromicina, gatifloxacina, moxifloxacina, sparfloxacina); antiarrítmicos clase IA (por ejemplo quinidina, procainamida); antiarrítmicos clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol); y otros

medicamentos (por ejemplo pentamidina, levometadil acetato, metadona, halofantrina, mefloquina, dolasetron mesilato, probucol o tacrolimus).

Uso en poblaciones especiales

Embarazo: Fluoxetina debe ser usada durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Tratamiento de mujeres embarazadas durante el primer trimestre: no existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en relación al uso de Fluoxetina en mujeres embarazadas. Los resultados de estudios epidemiológicos que evaluaron el riesgo de la exposición a Fluoxetina durante el primer trimestre del embarazo han sido inconsistentes. Más de 10 estudios de cohorte y de casos-controles no pudieron demostrar un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. Sin embargo, un estudio prospectivo de cohorte sugiere un potencial riesgo de defectos cardiovasculares en niños de madres expuestas a Fluoxetina durante el primer trimestre del embarazo. No hubo un patrón específico para las malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, no se ha establecido aún una relación causal definida.

Trabajo de parto y parto: se desconoce el efecto de Fluoxetina sobre el trabajo de parto y el parto en los seres humanos. Sin embargo, como Fluoxetina atraviesa la placenta y debido a la posibilidad de que pueda tener efectos adversos sobre el recién nacido, debe utilizarse durante el parto solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos: neonatos expuestos a Fluoxetina, ISRS o ISRN en el tercer trimestre del embarazo han desarrollado complicaciones tales como insuficiencia respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía o hipertonía, hiperreflexia, temblor, agitación, irritabilidad y llanto constante que han requerido una hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación vía sonda. Tales complicaciones pueden aparecer inmediatamente luego del parto. Estos síntomas son consistentes tanto con un efecto tóxico directo de los ISRS o ISRN como posiblemente con un síndrome de retirada. Debe tenerse en cuenta que, en algunos casos, la situación clínica es compatible con un síndrome serotoninérgico.

Los niños expuestos a ISRS en el embarazo podrían tener un mayor riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (PPHN, por sus siglas en inglés). La PPHN ocurre en 1 a 2 por 1000 nacidos vivos en la población general y se asocia con una sustancial morbilidad y mortalidad neonatal. Varios estudios epidemiológicos recientes sugieren una asociación estadística positiva entre el uso de ISRS (incluida Fluoxetina) en el embarazo y PPHN. Otros estudios no muestran una asociación estadísticamente significativa.

Se debe tener asimismo en cuenta los resultados de un estudio longitudinal prospectivo de 201 mujeres embarazadas con antecedentes de depresión mayor, que estaban tratadas con antidepresivos o habían recibido antidepresivos menos de 12 semanas antes de su último período menstrual, y estaban en remisión. Las mujeres que interrumpieron la medicación antidepresiva durante el embarazo mostraron un aumento significativo de recaídas de su depresión mayor en comparación con las mujeres que permanecieron con la medicación antidepresiva durante todo el embarazo.

Al tratar a una mujer embarazada con Fluoxetina, se debe considerar cuidadosamente los riesgos potenciales de tomar un ISRS, junto con los beneficios establecidos del tratamiento de la depresión. La decisión debe tomarse considerando cada caso en particular.

Uso en mujeres durante el período de lactancia: debido a que Fluoxetina se excreta en la leche humana, no se recomienda amamantar mientras se esté en tratamiento con Fluoxetina. En una muestra de leche materna la concentración de Fluoxetina, más norfluoxetina, fue de 70,4 ng/ml comparada con 295 ng/ml en el plasma de la madre. No se observaron efectos adversos

IF-2020-3826326-APN-DEMANMAT

en el lactante. En otro lactante, la concentración plasmática de Fluoxetina fue de 340 ng/ml y de 208 ng/ml de norfluoxetina al segundo día de ser amamantado por una madre tratada con Fluoxetina. Este lactante tuvo llantos, trastornos del sueño, vómitos y diarrea.

Uso en población pediátrica: la eficacia de Fluoxetina para el tratamiento del trastorno depresivo mayor fue demostrada en pacientes pediátricos de 8 a ≤ 18 . La eficacia de Fluoxetina para el tratamiento del TOC se demostró en pacientes pediátricos de 7 a < 18 años. La eficacia de Fluoxetina en combinación con olanzapina para el tratamiento de episodios depresivos agudos asociados al trastorno bipolar I se demostró en pacientes de 10 a 17 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores a las edades mencionadas para cada indicación ni en las demás indicaciones de **Neupax**.

Los perfiles de reacciones adversas a corto y largo plazo observados en los pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos tratados con Fluoxetina. La reacción maníaca, incluida la manía y la hipomanía, se informó en 2,6% de los pacientes pediátricos tratados con Fluoxetina y fue la reacción adversa más común (incidencia de al menos 1% para Fluoxetina y mayor que placebo) asociada con interrupción. En consecuencia, se recomienda controlar regularmente la presencia de manía / hipomanía.

Al igual que con otros ISRS, con el uso de Fluoxetina se ha observado una disminución de la ganancia ponderal en niños y adolescentes. Después de 19 semanas de tratamiento los niños y adolescentes tratados con Fluoxetina aumentaron en promedio 1,1 cm menos de altura y 1,1 kg menos de peso que los tratados con placebo. Además, Fluoxetina se asoció con una disminución en los niveles de fosfatasa alcalina. La seguridad del tratamiento con Fluoxetina en niños no ha sido evaluada sistemáticamente para el tratamiento crónico por más de varios meses de duración. En particular, no existen estudios que evalúen directamente los efectos a largo plazo de Fluoxetina en el crecimiento, desarrollo y maduración en pacientes pediátricos. Por lo tanto, en pacientes pediátricos la altura y el peso deben controlarse periódicamente.

Uso en pacientes de edad avanzada: se ha establecido la eficacia en pacientes geriátricos (≥ 75 años). No se observaron diferencias globales en la seguridad o la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, aunque no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada. Los ISRN e ISRS, incluida Fluoxetina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, que pueden presentar un aumento del riesgo de esta reacción adversa.

Insuficiencia hepática: en sujetos con cirrosis hepática, disminuyó la depuración de la Fluoxetina y su metabolito activo, norfluoxetina, aumentando así la vida media de eliminación de estas sustancias. En los pacientes con cirrosis debe utilizarse una dosis menor o menos frecuente de Fluoxetina. Se recomienda precaución cuando se utilice Fluoxetina en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar a su metabolismo (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Datos preclínicos de seguridad

Deterioro de la fertilidad: dos estudios de fertilidad realizados en ratas adultas a dosis de hasta 7,5 y 12,5 mg/kg/día (aproximadamente 0,9 y 1,5 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos [DMRH] de 80 mg expresada en mg/m²) indicaron que Fluoxetina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad. Sin embargo, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad cuando se trató a ratas jóvenes con Fluoxetina.

Desarrollo embrionario: en los estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogenicidad luego de la administración de Fluoxetina a dosis de hasta 12,5 y 15 mg/kg/día, respectivamente (1,5 y 3,6 veces, respectivamente, la DMRH) durante toda la organogénesis. Sin embargo, en estudios de reproducción en ratas, se produjo un aumento en las crías nacidas muertas, una disminución en el peso de las crías y un aumento en las muertes

IF-2020-38263326-APN-DEMANMAT

de las crías durante los primeros 7 días después del parto después de la exposición materna a 12 mg/kg/día (1,5 veces la DMRH) durante la gestación o a 7,5 mg/kg/día (0,9 veces la DMRH) durante la gestación y la lactancia. No hubo evidencia de neurotoxicidad para el desarrollo en las crías supervivientes de ratas tratadas con 12 mg/kg/día durante la gestación. La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías de rata fue de 5 mg/kg/día (0,6 veces la DMRH).

Carcinogenicidad: la administración de Fluoxetina en la dieta a ratas y ratones durante 2 años a dosis de hasta 10 y 12 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 1,2 y 0,7 veces, respectivamente, la DMRH), no produjo ninguna evidencia de carcinogenicidad.

Mutagenicidad: se ha demostrado que Fluoxetina y la norfluoxetina no tienen efectos genotóxicos con base en los ensayo de mutación bacteriana, ensayo de reparación del ADN en hepatocitos de rata cultivados, ensayo de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* de intercambio de cromátidas hermanas en células de médula ósea de hámster chino.

Toxicología y/o farmacología en animales: los fosfolípidos se incrementaron en algunos tejidos de ratones, ratas y perros que recibieron Fluoxetina de forma crónica. Este efecto es reversible después la interrupción del tratamiento. La acumulación de fosfolípidos en animales se ha observado con numerosos fármacos catiónicos anfílicos, incluidas la imipramina y la ranitidina. Se desconoce la importancia de este efecto en los seres humanos.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Incidencia en ensayos clínicos controlados con placebo de trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia (con exclusión de los datos de las extensiones de los ensayos)

La Tabla 5 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento más comunes asociadas con el uso de Fluoxetina (incidencia de al menos 5% para Fluoxetina y por lo menos el doble que para el placebo dentro de al menos 1 de las indicaciones) para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia en ensayos clínicos controlados. La Tabla 6 proporciona datos combinados del grupo de estudios que se proporcionan separadamente por indicación en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas emergentes del tratamiento más comunes: incidencia en ensayos clínicos controlados con placebo en trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia

Porcentaje de pacientes que informaron eventos								
	Trastorno depresivo mayor		TOC		Bulimia		Trastorno de angustia	
Órganos y sistema / Reacción adversa	Fluoxetina	Placebo	Fluoxetina	Placebo	Fluoxetina	Placebo	Fluoxetina	Placebo
Organismo en general								
Astenia	9	5	15	11	21	9	7	7
Síndrome gripal	3	4	10	7	8	3	5	5
Sistema cardiovascular								

IF-2020-3826326-APN-DEMANIMA

lar								
Vasodilatación	3	2	5	--	2	1	1	--
Sistema digestivo								
Náuseas	21	9	26	13	29	11	12	7
Diarrea	12	8	18	13	8	6	9	4
Anorexia	11	2	17	10	8	4	4	1
Sequedad bucal	10	7	12	3	9	6	4	4
Dispepsia	7	5	10	4	10	6	6	2
Sistema Nervioso								
Insomnio	16	9	28	22	33	13	10	7
Ansiedad	12	7	14	7	15	9	6	2
Nerviosismo	14	9	14	15	11	5	8	6
Somnolencia	13	6	17	7	13	5	5	2
Temblores	10	3	9	1	13	1	3	1
Disminución de la libido	3	--	11	2	5	1	1	2
Sueños anormales	1	1	5	2	5	3	1	1
Sistema respiratorio								
Faringitis	3	3	11	9	10	5	3	3
Sinusitis	1	4	5	2	6	4	2	3
Bostezos	--	--	7	--	11	--	1	--
Piel y apéndices								
Sudoración	8	3	7	--	8	.3	2	2
Erupción cutánea	4	3	6	3	4	4	2	2
Sistema urogenital								
Impotencia	2	--	--	--	7	--	1	--
Eyacuación anormal	--	--	7	--	7	--	2	1

Tabla 6: Reacciones adversas emergentes del tratamiento: incidencia en ensayos clínicos controlados con placebo en trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia

Porcentaje de pacientes que informaron eventos		
	Trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia combinados	
Órganos y sistemas / Reacción adversa	Fluoxetina	Placebo
Organismo en general		
Cefalea	21	19
Astenia	11	6
Síndrome gripal	5	4
Fiebre	2	1
Sistema Cardiovascular		
Vasodilatación	2	1
Sistema digestivo		
Náuseas	22	9

IF-2020-38163326-APN-DEI/MINSA/AT

Diarrea	11	7
Anorexia	10	3
Boca seca	9	6
Dispepsia	8	4
Constipación	5	4
Flatulencia	3	2
Vómitos	3	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Pérdida de peso	2	1
Sistema nervioso		
Insomnio	19	10
Nerviosismo	13	8
Ansiedad	12	6
Somnolencia	12	5
Mareos	9	6
Temblores	9	2
Disminución de la libido	4	1
Pensamientos anormales	2	1
Sistema respiratorio		
Bostezos	3	--
Piel y anexos		
Sudoración	7	3
Erupción cutánea	4	3
Prurito	3	2
Órganos sensoriales		
Alteraciones visuales	2	1

Asociados con la interrupción del tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo de trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia (con exclusión de los datos de las extensiones de los ensayos)

La Tabla 7 lista las reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento con Fluoxetina (incidencia de al menos el doble que para el placebo y de al menos el 1% para Fluoxetina en ensayos clínicos que recolectaron solamente una reacción primaria asociada con la interrupción del tratamiento) en ensayos clínicos en trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia.

Tabla 7: Reacciones adversas más comunes asociadas con la interrupción del tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo en trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia

Trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia combinados	Trastorno depresivo mayor	TOC	Bulimia	Trastorno de angustia
Ansiedad (1%)		Ansiedad (2%)		Ansiedad (2%)
--		--	Insomnio (2%)	--
--	Nerviosismo (1%)	--		Nerviosismo (1%)
--		Erupción cutánea (1%)		--

Incidencia en ensayos clínicos controlados con placebo para TDPM

Se evaluaron las tasas de notificación de reacciones adversas emergentes del tratamiento en 1 de 3 ensayos controlados con placebo, de dosificación continua y 1 ensayo controlado con placebo, de dosificación intermitente con Fluoxetina en TDPM. La información contenida en la Tabla 8 enumera las reacciones adversas más comunes emergentes del tratamiento.

IF-2020-38265326-APN-DEMANIMA

asociadas con el uso de Fluoxetina 20 mg (incidencia de al menos 5% para Fluoxetina 20 mg y mayor que placebo) para el tratamiento del TDPM.

Tabla 8: Reacciones adversas emergentes del tratamiento más frecuentes: incidencia en los ensayos clínicos controlados con placebo en TDPM.

Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas			
Órganos y sistemas / Reacciones adversas (1)	Fluoxetina 20 mg/día, dosificación continua	Fluoxetina 20 mg/día, dosificación intermitente	Placebo (combinados)
Organismo en general			
Cefalea	13	15	11
Astenia	12	8	4
Dolor	9	3	7
Lesión accidental	8	1	5
Infección	7	0	3
Gripe	12	3	7
Sistema digestivo			
Náuseas	13	9	6
Diarrea	6	2	6
Sistema nervioso			
Insomnio	9	10	7
Mareos	7	2	3
Nerviosismo	7	3	3
Pensamientos anormales	6	5	0
Disminución de la libido	3	9	1
Sistema respiratorio			
Rinitis	23	16	15
Faringitis	10	6	5

(1) En la tabla se incluyen las reacciones adversas notificadas en al menos 5% de los pacientes tratados con Fluoxetina 20 mg/día de forma continua o intermitente. Para los términos adicionales de las reacciones adversas a las que se hace referencia en “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”, las tasas reportadas con Fluoxetina 20 mg/día de forma continua o intermitente fueron respectivamente: ansiedad 4,8%; 1,2% y anorexia 3,8%; 3,5%.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación en dos ensayos clínicos controlados con placebo en TDPM

En un ensayo controlado de dosis continua en TDPM, la reacción adversa más frecuente (incidencia de al menos 2% para Fluoxetina y mayor que placebo) asociada con la discontinuación del tratamiento fue náuseas (3% para Fluoxetina y 1% para placebo). En un ensayo clínico controlado de dosis intermitente, ninguna reacción asociada con la discontinuación del tratamiento alcanzó una incidencia del 2% para Fluoxetina. En estos ensayos clínicos, más de una reacción puede haber sido registrada como causa de la discontinuación.

Otras reacciones adversas en pacientes pediátricos (niños y adolescentes)

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares a las observadas en adultos, como se muestra en las Tablas 6 y 7. Sin embargo, las siguientes reacciones adversas (excluyendo las que aparecen en las Tablas 6 y 7) se informaron con una incidencia de al menos 2% para Fluoxetina y mayor que placebo: sed, hipercinesia, agitación, trastorno de la personalidad, epistaxis, aumento de la frecuencia urinaria y menorragia. La reacción adversa más común (incidencia de al menos 1% para Fluoxetina y mayor que placebo) asociada con interrupción del tratamiento fue manía / hipomanía.

Disfunción sexual en hombres y mujeres en tratamiento con ISRS

Aunque los cambios en el deseo sexual, el rendimiento sexual y la satisfacción sexual a menudo se presentan como manifestaciones de un trastorno relacionado con el estado de ánimo, también pueden ser consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, algunas evidencias sugieren que los ISRS pueden causar **teléfono de experiencias adversas** **APN-DERMANA**

Sin embargo, es difícil obtener estimaciones confiables de la incidencia y la gravedad de las experiencias adversas relacionadas con el deseo sexual, el rendimiento, y la satisfacción; en consecuencia, las estimaciones obtenidas es probable que subestimen su incidencia real. En los pacientes con trastorno depresivo mayor, TOC y bulimia, la disminución de la libido fue el único efecto secundario sexual informado en al menos el 2% de los pacientes que recibieron Fluoxetina (4% con Fluoxetina, <1% con placebo). Ha habido informes espontáneos en mujeres que tomaron Fluoxetina de disfunción orgásmica, incluida anorgasmia. No hay estudios adecuados y bien controlados que examinen la disfunción sexual con el tratamiento con Fluoxetina. Los síntomas de disfunción sexual en ocasiones persisten después de la interrupción del tratamiento. Se ha informado priapismo con todos los ISRS. Si bien es difícil conocer el riesgo preciso de disfunción sexual asociada con el uso de ISRS, se debe interrogar rutinariamente respecto de la presencia de estos posibles efectos adversos.

Otras reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas están asociadas con Fluoxetina y otros ISRS. Esta lista no intenta incluir reacciones adversas: 1) mencionadas previamente, 2) para las cuales la causa-efecto fue remota, 3) que fueron tan generales como para ser informadas, 4) que no fueron consideradas de implicancia clínica significativa o 5) que tuvieron una incidencia igual o menor que el placebo.

Las reacciones están clasificadas por sistema corporal y usando las siguientes definiciones: reacciones adversas “frecuentes” aquellas que ocurrieron en por lo menos 1/100 pacientes; reacciones adversas “infrecuentes” aquellas que ocurrieron en 1/100 a 1/1000 pacientes y reacciones adversas “raras” aquellas que ocurrieron en menos de 1/1000 pacientes.

Generales: *Frecuentes:* escalofríos; *Infrecuentes:* intento de suicidio; *Raras:* síndrome abdominal agudo, fotosensibilidad.

Sistema cardiovascular: *Frecuentes:* palpitaciones; *Infrecuentes:* arritmia, hipotensión.

Sistema digestivo: *Infrecuentes:* disfagia, gastritis, gastroenteritis, melena, úlcera gástrica; *Raras:* diarrea con rasgos de sangre, úlcera duodenal, úlcera esofágica, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hepatitis, úlcera péptica, úlcera gástrica hemorrágica.

Sistema hemolinfático: *Infrecuentes:* equimosis; *Raras:* petequias, púrpura.

Investigaciones: *Frecuentes:* prolongación del intervalo QT (QTcF $\geq$ 450 mseg)¹.

Sistema nervioso: *Frecuentes:* inestabilidad emocional; *Infrecuentes:* acatisia, ataxia, desorden del balance, bruxismo, síndrome bucogloso, despersonalización, euforia, hipertonía, aumento de la libido, *mioclonus*, reacción paranoide; *Raras:* delirios.

Sistema respiratorio: *Raras:* edema laríngeo.

Piel y anexos: *Infrecuentes:* alopecia; *Raras:* rash purpúrico.

Sentidos especiales: *Frecuentes:* alteración del gusto; *Infrecuentes:* midriasis.

Sistema urogenital: *Frecuentes:* alteraciones de la micción; *Infrecuentes:* disuria, sangrado ginecológico²

¹ Los datos de la prolongación del intervalo QT se basan en las mediciones de ECG de rutina en ensayos clínicos.

² Grupo de términos que incluye términos individuales de MedDRA: hemorragia cérvico uterina, sangrado uterino disfuncional, hemorragia genital, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorrea, hemorragia postmenopáusica, hemorragia uterina, hemorragia vaginal. Ajustado por género.

Síntomas de discontinuación

Se han notificado síntomas de discontinuación cuando se interrumpe el tratamiento con Fluoxetina. Los síntomas más comúnmente reportados incluyen mareos, trastornos del sueño,

alteraciones sensoriales / parestesia, ansiedad, agitación, astenia, confusión, cefalea e irritabilidad.

Reportes poscomercialización

Los reportes voluntarios de eventos adversos asociados temporalmente con la administración de Fluoxetina, que se han recibido desde el inicio de la comercialización y que pueden no tener una relación de causalidad con el fármaco, son los siguientes: anemia aplásica, fibrilación auricular¹, cataratas, accidente cerebrovascular¹, ictericia colestásica, discinesia (incluido, por ej. un caso de síndrome buco-lingual masticatorio con protrusión lingual involuntaria, reportado en una mujer de 77 años después de 5 semanas de tratamiento con Fluoxetina, el cual se resolvió completamente a los pocos meses de haber suspendido la administración del fármaco), neumonía eosinofílica¹, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, eritema nodoso, dermatitis exfoliativa, galactorrea, ginecomastia, paro cardíaco¹, insuficiencia / necrosis hepática, hiperprolactinemia, hipoglucemia, anemia hemolítica inmuno-relacionada, insuficiencia renal, deterioro de la memoria, desórdenes del movimiento en pacientes con factores de riesgo (incluidos los fármacos asociados con tales eventos) así como el agravamiento de trastornos del movimiento preexistentes, neuritis óptica, pancreatitis¹, pancitopenia, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, prolongación del intervalo QT, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia¹, púrpura trombocitopénica, taquicardia ventricular (incluidas arritmias tipo *Torsades de Pointes*), sangrado vaginal y conductas violentas¹.

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, es difícil de estimar en forma confiable sus frecuencias o evaluar la relación causal con el fármaco.

¹ Estos términos representan eventos adversos serios pero no cumplen con la definición para reacciones adversas del medicamento. Éstos están incluidos en la lista debido a su severidad.

SOBREDOSIFICACIÓN

La exposición a Fluoxetina en todo el mundo se estima en más de 38 millones de pacientes (alrededor de 1999). De los 1578 casos de sobredosis que involucraron a Fluoxetina, sola o con otros medicamentos, informados a partir de esta población, hubo 195 muertes.

Entre 633 pacientes adultos con sobredosis de Fluoxetina sola, 34 presentaron un desenlace fatal, 378 se recuperaron completamente y 15 pacientes experimentaron secuelas después de la sobredosis, que incluyeron trastornos de acomodación, trastornos de la marcha, confusión, apatía, nerviosismo, disfunción pulmonar, vértigo, temblores, tensión arterial elevada, impotencia, trastornos del movimiento e hipomanía. Los 206 pacientes restantes tuvieron un resultado desconocido. Los signos y síntomas más comunes asociados con la sobredosis no fatal fueron convulsiones, somnolencia, náuseas, taquicardia y vómitos. La mayor ingesta conocida de Fluoxetina en pacientes adultos fue de 8 gramos en un paciente que tomó Fluoxetina sola y que posteriormente se recuperó.

Sin embargo, en un paciente adulto que tomó Fluoxetina sola, una ingesta tan baja como de 520 mg se ha asociado con un desenlace fatal, pero no se ha establecido la causalidad.

Otras reacciones adversas importantes informadas con la sobredosis de Fluoxetina (sola o con varios fármacos) incluyen coma, delirio, anomalías del ECG (tales como ritmo nodal, prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, que incluyeron arritmias tipo *Torsade de Pointes*), hipotensión, manía, reacciones símil síndrome neuroléptico maligno, fiebre, estupor y síncope.

El tratamiento debe consistir en las medidas generales empleadas en el tratamiento de la sobredosis con cualquier fármaco. Considerar la posibilidad de sobredosis con múltiples

IF-2020-38263326-APN-DEMANMAT

medicamentos. Garantizar una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Utilizar medidas de apoyo y sintomáticas generales. No se recomienda la inducción de la emesis. Debe administrarse carbón activado. Debido al volumen de distribución elevado de este fármaco, es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean de beneficio. No se conocen antidotos específicos para Fluoxetina.

Una precaución específica comprende a los pacientes que están recibiendo o han recibido recientemente Fluoxetina y podrían ingerir cantidades excesivas de un ATC. En tal caso, la acumulación del fármaco tricíclico original y/o un metabolito activo puede aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y extender el tiempo necesario de observación clínica estrecha (ver “Interacciones medicamentosas”).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES

Neupax 20: Envase conteniendo 10, 15, 20, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos redondos, grabados con la sigla NEX 20 en una cara y el logo Bagó en la otra cara, ranurados, color anaranjado, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Neupax 40: Envase conteniendo 10, 15, 20, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos redondos, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, NEUPAX DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 38.845
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

IF-2020-38163326-APN-DEMANA/ANMAT



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

IF-2020-38263326-APN-DEAM/ANMAT