



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3448

BUENOS AIRES, 08 ABR. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012627-15-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto FOXETIN / FLUOXETINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, FLUOXETINA 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, autorizado por el Certificado N° 38.688.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que a fojas 583 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.





"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

## DISPOSICIÓN N° 3448

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 451 a 555, desglosándose de fojas 451 a 485; información para el paciente de fojas 556 a 582, desglosándose de fojas 556 a 564, para la Especialidad Medicinal denominada producto FOXETIN / FLUOXETINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, FLUOXETINA 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, propiedad de la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.688 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

ARTICULO 3º.-Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a

UP  
✓



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3448

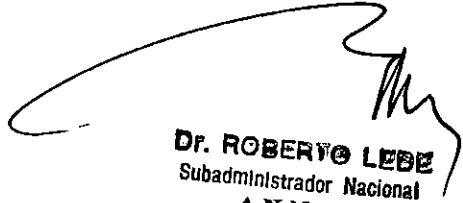
la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.


Expediente N° 1-0047-0000-012627-15-3

DISPOSICIÓN N°

3448

mel-ji

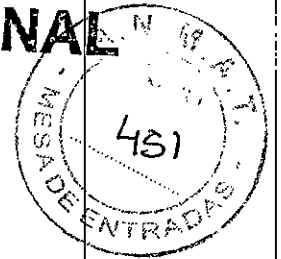
  
Dr. ROBERTO LEBE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

SP  


3448

08 ABR. 2016

ORIGINAL



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DE ENVASE**

**FOXETIN®**

**FLUOXETINA 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg**

Comprimidos

**Venta bajo receta archivada - PSI IV**

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de **FOXETIN® 10** contiene:

Fluoxetina (como clorhidrato 11,21 mg).....	10 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Amarillo de quinoleina laca aluminica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio.....	
	c.s.

Cada comprimido de **FOXETIN® 20** contiene:

Fluoxetina (como clorhidrato 22,36 mg).....	20 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina, Tartrazina laca aluminica, Azul brillante laca aluminica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Croscarmelosa sódica .....	
	c.s.

Cada comprimido de **FOXETIN® 40** contiene:

Fluoxetina (como clorhidrato 44,72 mg).....	40 mg
Excipientes: Almidón de maíz, Povidona, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Rojo punzó HR .....	
	c.s.

Cada comprimido de **FOXETIN® 80** contiene:

Fluoxetina (como clorhidrato 89,44 mg).....	80 mg
Excipientes: Almidón de maíz, Povidona, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio .....	
	c.s.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

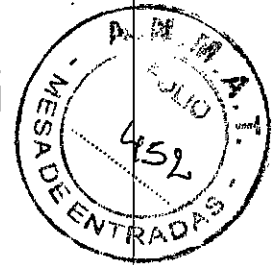
1

*[Handwritten signature]*  
**GADORS S.A.**  
 GUSTAVO M. OSTUNI  
 PODERADO  
 D.N.I. 13.853.713

*[Handwritten signature]*  
**GADORS S.A.**  
**OLGA NOEMI GRECO**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATI Nº 2957

*[Handwritten mark]*

34481



Antidepresivo. Código ATC: N06AB03.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Se presume que las acciones antidepresiva, antiobsesiva-compulsiva y antibulímica de fluoxetina están relacionadas con la inhibición de la recaptación de serotonina en el sistema nervioso central (SNC). Los estudios en humanos han demostrado que fluoxetina bloquea la recaptación de serotonina en las plaquetas. Los estudios en animales también sugieren que fluoxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina mucho más potente que de la recaptación de norepinefrina. Se ha formulado la hipótesis de que el antagonismo de los receptores muscarínicos, histaminérgicos y  $\alpha_1$ -adrenérgicos está asociado a diversos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares de los antidepresivos tricíclicos clásicos (ATC). La fluoxetina se liga a éstos y otros receptores de membranas de tejido cerebral con mucho menor potencia *in vitro* que los antidepresivos tricíclicos.


### FARMACOCINÉTICA

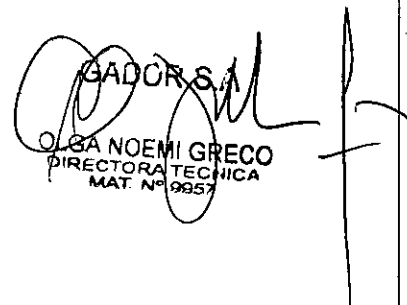
*Biodisponibilidad sistémica:* En los humanos, tras la administración de una dosis oral única de 40 mg, se observan concentraciones plasmáticas pico de fluoxetina de 15 a 55 ng/mL después de 6 a 8 horas. Los alimentos no parecen afectar la biodisponibilidad sistémica de fluoxetina, aunque pueden retrasar su absorción en 1 a 2 horas sin consecuencias clínicas significativas. Por lo tanto, fluoxetina puede administrarse con o sin alimentos.

*Ligadura proteica:* En el rango de concentraciones de 200 a 1000 ng/ml, aproximadamente el 94,5% de fluoxetina se une *in vitro* a las proteínas plasmáticas, incluyendo a la albúmina y a la  $\alpha_1$ -glucoproteína. La interacción entre fluoxetina y otros fármacos con alta ligadura proteica no ha sido evaluada por completo, pero puede ser importante (Ver *PRECAUCIONES*).

*Enantiómeros:* La fluoxetina es una mezcla racémica (50/50) de los enantiómeros *R*-fluoxetina y *S*-fluoxetina. En modelos animales, los dos enantiómeros son inhibidores específicos y potentes de la recaptación de serotonina, con actividad farmacológica esencialmente equivalente. El

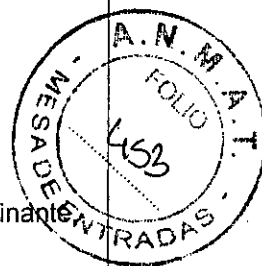
2

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO F. C. S. J.  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9957



3448



enantiómero S-fluoxetina es eliminado más lentamente y es el enantiómero predominantemente presente en concentraciones plasmáticas en estado estable.

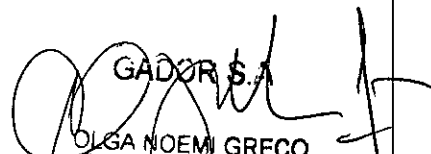
*Metabolismo:* La fluoxetina es metabolizada extensamente en el hígado a norfluoxetina y varios otros metabolitos no identificados: El único metabolito activo identificado, la norfluoxetina, es formado por la demetilación de fluoxetina. En modelos animales, la S-norfluoxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina y tiene actividad esencialmente equivalente a las presentadas por la R-fluoxetina o la S-fluoxetina. La R-norfluoxetina es significativamente menos potente que la droga madre en la inhibición de la recaptación de serotonina. La vía principal de eliminación parece ser el metabolismo hepático a metabolitos inactivos excretados por el riñón.

*Variabilidad del metabolismo:* Los individuos metabolizadores lentos, metabolizaron la S-fluoxetina a una velocidad más lenta y, por lo tanto, obtuvieron concentraciones más altas de S-fluoxetina. Por consiguiente, las concentraciones de S-norfluoxetina en estado estable fueron más bajas. El metabolismo de la R-fluoxetina en estos metabolizadores lentos parece ser normal. En comparación con los metabolizadores normales, la suma total en el estado estable de las concentraciones plasmáticas de los 4 enantiómeros activos no fue significativamente mayor entre los metabolizadores lentos. Por lo tanto, las actividades farmacodinámicas netas fueron esencialmente iguales. Otras vías alternativas, no saturables (ajenas a la vía de la enzima 2D6) también contribuyen al metabolismo de fluoxetina. Como el metabolismo de fluoxetina, igual que el de varios otros compuestos tales como los ATCs y otros ISRSs, está relacionado con el sistema CYP2D6, el tratamiento concomitante con fármacos que también son metabolizados por ese sistema enzimático (tales como los ATCs) puede dar lugar a interacciones medicamentosas (Ver *PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas*).

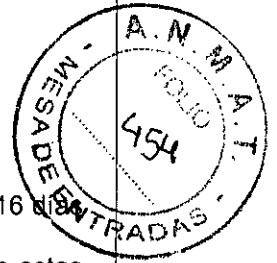
*Acumulación y eliminación lenta:* La eliminación lenta de fluoxetina (vida media de eliminación de 1 a 3 días luego de la administración aguda y de 4 a 6 días luego de la administración

3

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSUNA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9957

3448

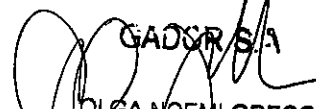


crónica) y de su metabolito activo, la norfluoxetina (vida media de eliminación de 4 a 16 días luego de la administración aguda y crónica), produce una acumulación significativa de estas especies activas en el uso crónico y un retraso para alcanzar el estado estable, incluso cuando se utiliza una dosis fija. Después de 30 días de tratamiento con 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 predichas por los estudios de dosis únicas, porque el metabolismo de fluoxetina no es proporcional a la dosis. La norfluoxetina, sin embargo, parece tener una farmacocinética lineal. Su vida media terminal promedio luego de una dosis única fue de 8,6 días y tras la administración de dosis repetidas fue de 9,3 días. Las concentraciones en estado estable luego de la administración prolongada son semejantes a las que se observan después de 4 a 5 semanas. Las largas vidas medias de eliminación de fluoxetina y de la norfluoxetina aseguran que, incluso cuando se interrumpe la administración, la droga activa persistirá en el cuerpo durante semanas (dependiendo principalmente de las características individuales del paciente, del esquema previo de administración y de la duración del tratamiento anterior cuando éste fue suspendido). Esto tiene consecuencias potenciales cuando es necesario discontinuar el fármaco o cuando se prescriben fármacos que podrían interactuar con fluoxetina y norfluoxetina después de la suspensión de FOXETIN®.

*Enfermedad hepática:* El deterioro hepático puede afectar la eliminación de fluoxetina. Su vida media de eliminación se prolongó en un estudio con pacientes cirróticos, (media de 7,6 días en comparación con 2 a 3 días observados en los pacientes sin enfermedad hepática). La eliminación de la norfluoxetina también se prolongó, con una duración media de 12 días para los pacientes cirróticos en comparación con 7 a 9 días en pacientes normales. Esto sugiere que el uso de fluoxetina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. Si se administra fluoxetina a pacientes con enfermedad hepática, se debe utilizar una dosis más

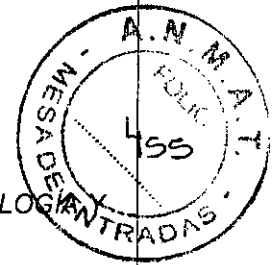
4

  
GADSOR S.A.  
GUSTAVO M. CISTUNI  
MODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADSOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



3448




baja o con un intervalo interdosas más prolongado (Ver *PRECAUCIONES* y *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

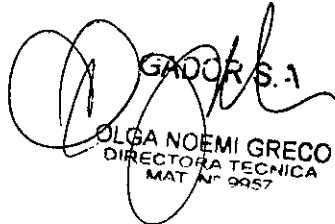
*Enfermedad renal:* En pacientes depresivos en diálisis (N=12), 20 mg de fluoxetina en una toma diaria durante 2 meses produjo concentraciones plasmáticas estables de fluoxetina y de norfluoxetina comparables a las observadas en pacientes con una función renal normal. Aunque existe la posibilidad de que los metabolitos de fluoxetina excretados por vía renal puedan acumularse en concentraciones más altas en pacientes con disfunción renal severa, habitualmente no es necesario administrar una dosis más baja a los pacientes con deterioro renal (Ver *PRECAUCIONES* y *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

*Farmacocinética geriátrica:* La disposición de dosis únicas de fluoxetina en ancianos sanos (>65 años) no difirió significativamente de aquella en pacientes normales más jóvenes. Sin embargo, debido a la vida media prolongada y a la disposición no lineal del fármaco, un estudio de dosis únicas no resulta adecuado para descartar la posibilidad de una alteración de la farmacocinética en ancianos, en particular si tienen enfermedades sistémicas o si están recibiendo múltiples fármacos para enfermedades concomitantes. Se han investigado los efectos de la edad sobre el metabolismo de fluoxetina en 260 pacientes ancianos depresivos pero en general sanos ( $\geq 60$  años) que recibieron 20 mg de fluoxetina durante 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas de fluoxetina y norfluoxetina combinadas fueron de  $209,3 \pm 85,7$  ng/ml después de 6 semanas. No se observó ningún evento adverso inusual asociado con la edad en esta población.

*Farmacocinética pediátrica (niños y adolescentes):* Se evaluó la farmacocinética de fluoxetina en 21 pacientes pediátricos (10 niños de 6 a <13 años y 11 adolescentes de 13 a <18 años) con diagnóstico de TDM o TOC. Se administraron 20 mg diarios de fluoxetina durante 62 días. Las concentraciones plasmáticas estables promedio de fluoxetina en estos niños fue 2 veces mayor que en adolescentes (171 y 86 ng/ml, respectivamente). Las concentraciones plasmáticas estables de norfluoxetina en estos niños fueron 1,5 veces mayores que en adolescentes (195 y

5

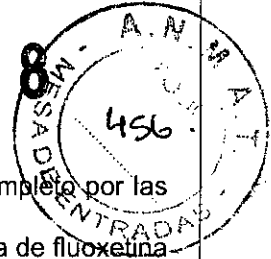
  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.1  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957





3448



113 ng/ml respectivamente). Estas diferencias pueden explicarse casi por completo por las diferencias en el peso. No se observó ninguna diferencia en la farmacocinética de fluoxetina asociada al género. Se observaron rangos similares en las concentraciones plasmáticas de fluoxetina y norfluoxetina en otro estudio en 94 pacientes pediátricos (edades 8 a <18) con diagnóstico de TDM. Se observaron concentraciones plasmáticas estables promedio más altas de fluoxetina y norfluoxetina en niños respecto de adultos; sin embargo, estas concentraciones estaban dentro del rango de concentraciones observadas en la población adulta. Al igual que en los adultos, fluoxetina y norfluoxetina se acumularon ampliamente posterior a la administración de dosis orales repetidas; las concentraciones plasmáticas estables se alcanzaron dentro de las 3 a 4 semanas de dosificación diaria.

## INDICACIONES

### • Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

FOXETIN® está indicado para el tratamiento, agudo y de mantenimiento, del Trastorno Depresivo Mayor (según DSM-IV), en adultos, niños y adolescentes de 8 a 18 años.

### • Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

FOXETIN® está indicado en el tratamiento, agudo y de mantenimiento, de obsesiones y compulsiones en pacientes con TOC (según DSM IV), adultos, niños y adolescentes de 7 a 17 años.

### • Bulimia nerviosa

FOXETIN® está indicado para el tratamiento, agudo y de mantenimiento, de atracones y vómitos en pacientes con bulimia nerviosa moderada a severa (según DSM-IV).

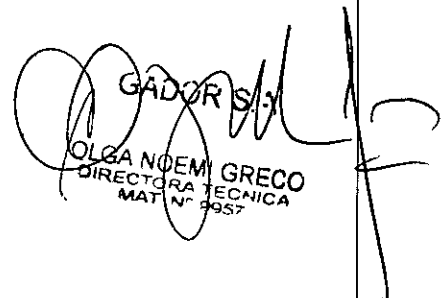
### • Trastorno de angustia con o sin agorafobia

FOXETIN® está indicado para el tratamiento agudo del Trastorno de angustia, con o sin agorafobia, (según DSM-IV).

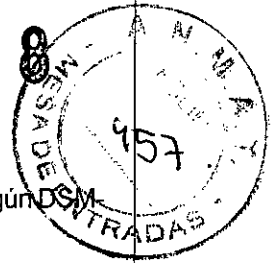
### • Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM)

6

  
GUSTAVO H. OJEDA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9957

3448



FOXETIN® está indicado para el tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual (según DSM-IV).

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Trastorno Depresivo Mayor

*Tratamiento inicial:* Adultos: Como dosis inicial se recomienda una dosis de 20 mg/día, administrada por la mañana. Después de varias semanas puede considerarse un incremento de la dosis en el caso de que la mejoría clínica sea insuficiente. Pueden administrarse dosis superiores a los 20 mg/día en un esquema de una toma diaria (por la mañana) o de una administración dos veces al día (mañana y tarde) y no deben exceder una dosis máxima de 80 mg/día.

Pediátrico (niños y adolescentes): Debe iniciarse el tratamiento con una dosis de 10 o 20 mg/día. Después de una semana en dosis de 10 mg/día, incrementar la dosis a 20 mg/día. Sin embargo, en niños de bajo peso y debido a los altos niveles plasmáticos, la dosis inicial y de continuación en este grupo puede ser de 10 mg/día.

Todos los pacientes: Al igual que con otros fármacos efectivos en el tratamiento del TDM, el efecto completo puede demorarse hasta después de las 4 semanas de tratamiento o por un período más prolongado.

*Tratamiento de mantenimiento:* Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

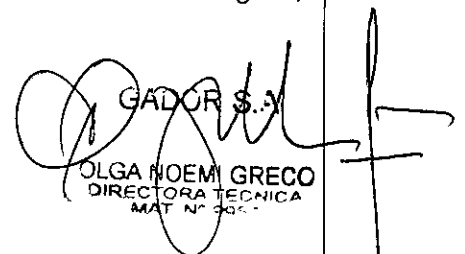
Cambio a un antidepresivo tricíclico (ATC): Al administrar fluoxetina o cuando se la haya suspendido recientemente, tal vez sea necesario reducir las dosis del ATC y monitorear temporariamente las concentraciones plasmáticas del ATC (Ver *Interacciones medicamentosas*).

### Trastorno Obsesivo-Compulsivo

*Tratamiento inicial:* Adultos: Como dosis inicial se recomienda una dosis de 20 mg/día,

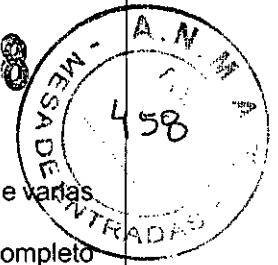
7

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO A. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 995



3448



administrada por la mañana. Puede considerarse un incremento de la dosis después de varias semanas en caso de que la mejoría clínica haya sido insuficiente. El efecto terapéutico completo tal vez se demore hasta después de transcurridas 5 semanas de tratamiento o por un período más prolongado. Dosis superiores a los 20 mg/día pueden ser administradas según un esquema de una dosis diaria (a la mañana) o de dos dosis al día (a la mañana y al mediodía). Se recomienda un rango de dosificación de 20 a 60 mg/día; sin embargo, las dosis de hasta 80 mg/día han sido bien toleradas. La dosis máxima de fluoxetina no debería exceder los 80 mg/día.

Pediátrico (niños y adolescentes): En los adolescentes y en niños con un mayor peso corporal, debe iniciarse el tratamiento con una dosis de 10 mg/día. Después de 2 semanas se incrementará la dosis a 20 mg/día. Podrán considerarse incrementos adicionales de las dosis después de varias semanas adicionales en el caso de que la mejoría clínica sea insuficiente. Se recomienda un rango de dosificación de 20 a 60 mg/día. En los niños de menor peso corporal se iniciará el tratamiento con una dosis de 10 mg/día. Podrán considerarse incrementos adicionales de las dosis después de varias semanas adicionales en el caso de que la mejoría clínica sea insuficiente. Se recomienda un rango de dosificación de 20 a 30 mg/día. La experiencia con dosis diarias superiores a los 20 mg es muy mínima, y no se tiene experiencia con dosis superiores a los 60 mg.

*Tratamiento de mantenimiento:* Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

### **Bulimia nerviosa**

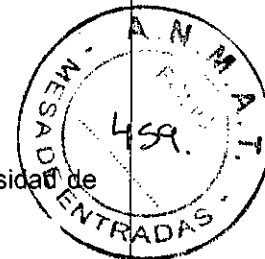
*Tratamiento inicial:* La dosis recomendada es de 60 mg/día, administrada por la mañana. En algunos pacientes tal vez sea recomendable incrementar la dosis en forma gradual hasta alcanzar la dosis deseada. Las dosis de fluoxetina superiores a los 60 mg/día no han sido estudiadas sistemáticamente en pacientes con bulimia.

8

GADOR S.A.  
GUSTAVO A. GADOR  
APLICADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9957

3448



*Tratamiento de mantenimiento:* Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

#### **Trastorno de angustia con o sin agorafobia**

*Tratamiento inicial:* El tratamiento deberá iniciarse con una dosis de 10 mg/día. Después de 1 semana se incrementará la dosis a 20 mg/día. La dosis administrada con mayor frecuencia en los 2 ensayos clínicos con dosis flexibles fue de 20 mg/día. Podrá considerarse un incremento de la dosis después de varias semanas de tratamiento si no se ha observado mejoría clínica. Las dosis de fluoxetina superiores a los 60 mg/día no han sido evaluadas sistemáticamente en pacientes con Trastorno de angustia con o sin agorafobia.

*Tratamiento de mantenimiento:* Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

#### **Trastorno disfórico premenstrual**

*Tratamiento inicial:* La dosis recomendada de FOXETIN® para el tratamiento del TDPM es de 20 mg/día administrada continuamente (cada día del ciclo menstrual) o intermitentemente (comenzando con una dosis diaria 14 días antes de la fecha de menstruación hasta el primer día de la misma, repitiendo este esquema en cada ciclo). El régimen de dosis deberá ser determinado por el médico, basándose en las características de cada paciente. Las dosis de fluoxetina mayores a 60 mg/día no han sido sistemáticamente evaluadas en pacientes con TDPM. La dosis máxima de fluoxetina no deberá superar los 80 mg/día.

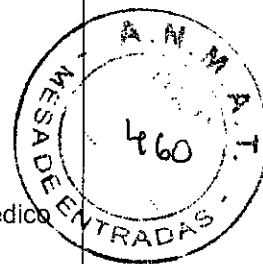
*Tratamiento de mantenimiento:* Evaluaciones sistemáticas de fluoxetina en TDPM han demostrado que la eficacia se mantuvo por periodos de hasta 6 meses a dosis de 20 mg/día administradas continuamente y de hasta 3 meses a dosis de 20 mg/día administradas intermitentemente. Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

#### **Posología en poblaciones especiales**

9  
APODERADO  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

3448



*Mujeres embarazadas:* En el tratamiento de mujeres embarazadas con FOXETIN<sup>®</sup>, el médico debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento. Los recién nacidos expuestos a ISRSs o IRSNs al final del tercer trimestre, han desarrollado complicaciones que requieren hospitalización prolongada, asistencia respiratoria y sonda de alimentación.

*Insuficiencia hepática:* Se debería utilizar una dosis menor o menos frecuente.

*Ancianos:* Considerar una dosis menor o menos frecuente.

*Enfermedades concomitantes:* Pacientes con enfermedades concurrentes o que estén recibiendo múltiples medicamentos concomitantes pueden requerir un ajuste de la dosis.

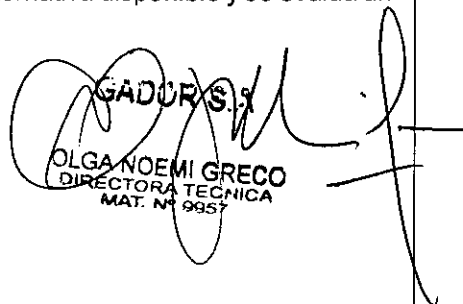
**Discontinuación del tratamiento:** Se han reportado síntomas asociados con la interrupción de fluoxetina y otros ISRSs o IRSN (Ver PRECAUCIONES). Se recomienda una reducción gradual de la dosis y no una interrupción abrupta, siempre que sea posible. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

**Cambio a o de un inhibidor de monoamino-oxidasa (IMAO):** Deberán transcurrir al menos 14 días entre la suspensión de un IMAO y el inicio del tratamiento con FOXETIN<sup>®</sup>. Además, deberán transcurrir al menos 5 semanas, o tal vez un período más prolongado, después de suspender la administración de FOXETIN<sup>®</sup> y antes de comenzar con los IMAOs (Ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).

**Uso de FOXETIN<sup>®</sup> con otros IMAOs, tales como linezolid o azul de metileno:** No comenzar el tratamiento con FOXETIN<sup>®</sup> en pacientes que estén siendo tratados con linezolid o azul de metileno intravenoso porque aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico. En pacientes que requieren tratamiento urgente por un trastorno psiquiátrico, debería considerarse otra intervención incluyendo la hospitalización (ver CONTRAINDICACIONES). En algunos casos, pacientes que están recibiendo tratamiento con FOXETIN<sup>®</sup> pueden requerir tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno intravenoso. Si no hay una alternativa disponible y se evalúa un

10

  
GADUR S.A.  
GUSTAVO POSITANO  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADUR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

3448



beneficio potencial con el tratamiento de linezolid o azul de metileno, sopesando los riesgos de síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, FOXETIN® debe suspenderse inmediatamente y puede administrarse linezolid o azul de metileno intravenoso. El paciente debe ser monitoreado por la aparición de síntomas de síndrome serotoninérgico durante 5 semanas o hasta 24 hs. después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero. El tratamiento con FOXETIN® debe ser reinstaurado 24 hs. después de la última dosis de linezolid o azul de metileno intravenoso.

El riesgo de administrar azul de metileno por vía que no sea intravenosa (vía oral o inyección local) o en dosis intravenosas menores a 1mg/kg con fluoxetina no está claro. El médico debería pensar en la posibilidad de síntomas emergentes de síndrome serotoninérgico con dicho uso (Ver PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS).

### CONTRAINDICACIONES

FOXETIN® está contraindicado en pacientes hipersensibles a fluoxetina.

Inhibidores de la monoamino-oxidasa: No deberá administrarse FOXETIN® en combinación con un IMAO, ni tampoco dentro de un período mínimo de 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO. También está contraindicado comenzar con IMAOs antes de 5 semanas después de haber suspendido FOXETIN®, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico. Está contraindicado comenzar FOXETIN® si el paciente está siendo tratado con linezolid o azul de metileno. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES)

Pimozida y tioridazina: Está contraindicado el uso de FOXETIN® con pimozida y tioridazina. FOXETIN® puede incrementar los niveles plasmáticos de ambas drogas a través de la inhibición de la CYP2D6. Prolongan el intervalo QT.

### ADVERTENCIAS

#### Pensamiento y conducta suicida

11

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9957

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.963.713

3448



El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes con TDM y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular.

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.

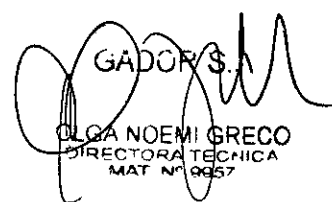
Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos ISRS o con otros AD con mecanismo de acción compartida tanto para el TDM como para otras indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas, los siguientes síntomas: *ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, 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 deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos 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.

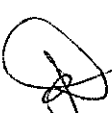
Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

12

  
GADOP S.A.  
GUSTAVO H. OSTUA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9957





3448



Análisis combinados de fármacos antidepresivos (ISRSs y otros) a corto plazo, controlados con placebo, mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) con TDM y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un incremento del riesgo de suicidalidad con antidepresivos, comparado con placebo en adultos mayores de 24 años; ha habido una reducción con antidepresivos comparado con placebo en adultos mayores de 65 años y mayores. No han ocurrido suicidios en ningún estudio clínico pediátrico. En estudios clínicos con adultos ha habido suicidios, pero el número no fue suficiente para alcanzar una conclusión sobre el efecto del fármaco en suicidio.

#### **Pacientes con Trastorno Bipolar**


Un Trastorno Depresivo Mayor puede ser la manifestación inicial de un Trastorno Bipolar. Se cree generalmente (aunque no ha sido establecido en estudios controlados) que el tratamiento de este episodio con un antidepresivo sólo puede aumentar la probabilidad de aparición de episodios mixtos/maníaco en pacientes en riesgo de trastorno bipolar. Antes de comenzar el tratamiento con un antidepresivo, se deberá examinar atentamente a los pacientes con síntomas depresivos para determinar si están en riesgo de padecer Trastorno Bipolar; tal examinación debería incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

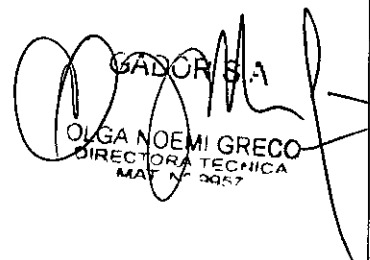
En ensayos clínicos controlados con fluoxetina, el 0,7% de 10.782 pacientes reportaron manía/hipomanía.

#### **"Rash" cutáneo y posibles eventos alérgicos**

En estudios clínicos realizados con fluoxetina, el 7% de 10.782 pacientes desarrollaron diversos tipos de erupciones cutáneas ("rash" cutáneo) y/o urticaria. Entre los casos de "rash" y/o urticaria reportados en los ensayos clínicos previos a la comercialización, casi un tercio tuvo que abandonar el tratamiento a causa del "rash" y/o signos o síntomas sistémicos asociados con el

13

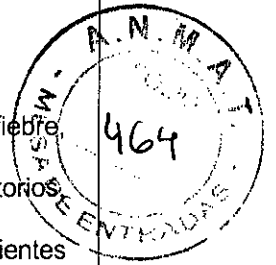
  
GUSTAVO H. G. S. U. A.  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9957






3448



mismo. Entre los hallazgos clínicos informados en asociación con el "rash" figuran fiebre, leucocitosis, artralgias, edema, síndrome del túnel carpiano, distrés respiratorios, linfadenopatías, proteinuria y leve elevación de las transaminasas. La mayoría de los pacientes mejoró rápidamente al suspender fluoxetina y/o con el tratamiento adyuvante con antihistamínicos o esteroides, y se informó que todos los pacientes que experimentaron estos eventos se restablecieron por completo. En los ensayos clínicos previos a la comercialización, se sabe que 2 pacientes desarrollaron una enfermedad sistémica cutánea severa. En ninguno de los dos pacientes hubo un diagnóstico inequívoco, pero se consideró que uno de ellos tenía una vasculitis leucocitoclástica, y el otro, un síndrome descamativo severo que se consideró diversamente como una vasculitis o un eritema multiforme. Otros pacientes tuvieron síndromes sistémicos que sugieren enfermedad sérica. Desde la introducción de fluoxetina, en los pacientes con "rash" cutáneo se han presentado eventos sistémicos, probablemente relacionados con la vasculitis que incuyen un síndrome similar al lupus. Aunque estos eventos son raros, pueden ser graves, ya que afectan pulmones, riñones o hígado. Se han reportado muertes en asociación con estos eventos sistémicos. Se han informado eventos anafilactoides, tales como broncoespasmo, angioedema, laringoespasmo y urticaria sola y en combinación. En raras ocasiones se han reportado eventos pulmonares, incluyendo procesos inflamatorios de histopatología variable y/o fibrosis. Estos eventos se han presentado con disnea como único síntoma premonitorio. Se desconoce si estos eventos sistémicos y el "rash" cutáneo tienen una causa subyacente común o si se deben a etiologías o procesos patógenos diferentes. Por otra parte, no se ha identificado una base inmunológica subyacente específica de estos eventos. Cuando se presenten "rash" cutáneo u otros fenómenos posiblemente alérgicos para los cuales no pueda identificarse una etiología alternativa, debe suspenderse la administración de FOXETIN®.

#### Síndrome serotoninérgico

14

  
GUSTAVO H. OSTLUND  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 0957



3448

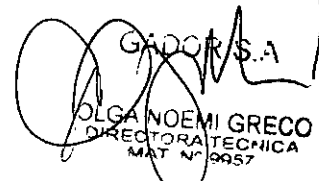


El desarrollo de un potencial síndrome serotoninérgico con riesgo de vida puede ocurrir con el tratamiento ISRSs y IRSNs, incluyendo fluoxetina, particularmente con el uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y hierba de San Juan) y con drogas que dañan el metabolismo de la serotonina (en particular IMAOs, los usados para tratar desórdenes psiquiátricos y también los otros como linezolid y azul de metileno intravenoso). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo agitación, alucinaciones, delirium y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo taquicardia, presión sanguínea lábil, mareos, diaforesis, sofocos, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por ejemplo temblor, rigidez, mioclonías, hipereflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náuseas, vómito, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados por una emergencia de síndrome serotoninérgico. Si el tratamiento concomitante de fluoxetina con otras drogas serotoninérgicas, por ej. triptanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y hierba de San Juan, está clínicamente garantizado, se requiere una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los incrementos de dosis (Ver *PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas*). El uso concomitante de fluoxetina con precursores de serotonina (como los suplementos triptófanos) debe ser discontinuado inmediatamente si los eventos arriba mencionados ocurren y se debe iniciar un tratamiento de soporte sintomático.

El uso concomitante de FOXETIN® con IMAOs para tratar trastornos psiquiátricos está contraindicado. No debería comenzarse tratamiento con FOXETIN® en pacientes que estén siendo tratados con IMAOs como linezolid o azul de metileno intravenoso. Todos los reportes con azul de metileno que involucran la administración intravenosa fueron en un rango de 1-8 mg/kg. No hay reportes con otras vías de administración (vía oral o inyección local) o a dosis menores de 1 mg/kg. Podría circunstancialmente, ser necesario iniciar tratamiento con IMAO

15

  
GUSTAVO H. OSTENT  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

  
GADOR S.A  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9957

3448



como linezolid o azul de metileno intravenosos en pacientes que toman FOXETIN®. En esos FOXETIN® debería ser discontinuado antes de iniciar tratamiento con IMAO. (Ver CONTRAINDICACIONES, POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN)

## PRECAUCIONES

### Generales

**Hemorragias:** Los ISRSs y IRSNs, incluyendo fluoxetina, pueden incrementar el riesgo de sangrado, Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y la aparición de hemorragias gastrointestinales altas. Se deberá prevenir a los pacientes respecto del riesgo de hemorragias asociado con el uso concomitante de fluoxetina con AINEs, aspirina, warfarina u otros fármacos anticoagulantes.

**Ansiedad e insomnio:** En ensayos clínicos controlados con placebo en TDM, TOC y Bulimia nerviosa, se informaron eventos de ansiedad, nerviosismo o insomnio. Entre los eventos adversos más comunes asociados con la suspensión en los ensayos clínicos con fluoxetina controlados con placebo figuraban ansiedad (2% en TOC), insomnio (1% en indicaciones combinadas y 2% en bulimia) y nerviosismo (1% en TDM).

**Alteración del apetito y del peso corporal:** Una pérdida significativa del peso corporal, especialmente en pacientes depresivos o bulímicos de bajo peso puede ser un resultado no deseado del tratamiento con fluoxetina. Pacientes bulímicos tratados con fluoxetina 60 mg perdieron, en promedio, 0,45 kg en comparación con un aumento de 0,16 kg en pacientes tratados con placebo en un ensayo doble ciego de 16 semanas de duración. La alteración del peso corporal deberá ser monitoreada durante el tratamiento.

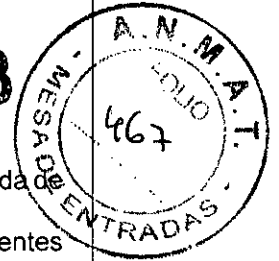
**Hiponatremia:** Se han reportado casos de hiponatremia (algunos con concentraciones séricas de sodio inferiores a 110 mmol/L). Aparentemente, la hiponatremia era reversible al suspender el tratamiento con fluoxetina. A pesar de que estos casos eran complejos con diversas

16

GADOP S.A.  
GUSTAVO H. OSTON  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

3448



etiologías posibles, algunos probablemente se debían al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SSIHA). La mayoría de estos casos se han registrado en pacientes ancianos y en pacientes que tomaban diuréticos o que padecen depleción de volumen.

Los signos y síntomas de hiponatremia que pueden conducir a caídas son: cefalea, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad. Casos agudos y/o más severos se han asociado con alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Debe considerarse la discontinuación de FOXETIN® en pacientes con hiponatremia sintomática y recibir la intervención médica apropiada.

**Convulsiones:** En ensayos clínicos con fluoxetina, el 0,2% de 10.782 pacientes reportaron convulsiones. El porcentaje es aparentemente similar al asociado con otros fármacos efectivos en el tratamiento del TDM. FOXETIN® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis convulsivas.

**Glaucoma de ángulo cerrado:** La dilatación de las pupilas que se observa después del empleo de muchos fármacos antidepresivos, incluido fluoxetina, puede desencadenar un ataque agudo de ángulo cerrado en un paciente con ángulos anatómicamente estrechos sin iridotomía permeable.

**Vida media de eliminación de fluoxetina y sus metabolitos:** Debido a la prolongada vida media de eliminación de fluoxetina y sus metabolitos, los cambios de la dosis no se reflejarán por completo durante varias semanas, lo cual afecta al mismo tiempo las estrategias de la titulación para llegar a la dosis final y la suspensión del tratamiento. Esto es importante cuando se requiere la discontinuación de la droga o cuando se prescriben fármacos que podrían tener interacción con fluoxetina y norfluoxetina seguida a la discontinuación de fluoxetina.

**Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:** La experiencia clínica con fluoxetina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se recomienda precaución

17

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

3448



al administrar fluoxetina a pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. La fluoxetina no ha sido evaluada ni utilizada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos sistemáticamente de los estudios clínicos durante las pruebas previas a la comercialización del producto. Sin embargo, los electrocardiogramas de 312 pacientes que recibieron fluoxetina en estudios doble ciego fueron evaluados en forma retrospectiva; no se observaron anomalías de la conducción que dieran como resultado bloqueos cardíacos. La frecuencia cardíaca media se redujo en aproximadamente 3 latidos/min.

En pacientes diabéticos, fluoxetina puede alterar el control glucémico. Se ha presentado hipoglucemia durante el tratamiento con fluoxetina y se ha observado hiperglucemia después de la suspensión del fármaco. Como sucede con otros tipos de medicamentos, al ser tomados concurrentemente por pacientes diabéticos, al instaurar o suspender el tratamiento con fluoxetina podría ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o del hipoglucemiante oral.

**Interferencia con el desempeño cognitivo y motor:** Cualquier fármaco psicoactivo puede deteriorar el juicio, el pensamiento o las aptitudes motoras y se debe prevenir a los pacientes acerca del manejo de maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con el fármaco no los afectará adversamente.

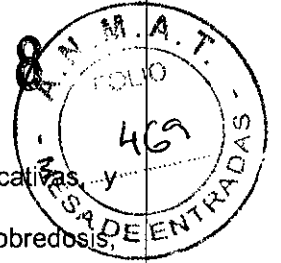
**Prolongación del QT:** Posterior a la comercialización de fluoxetina, han sido reportados casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo *Torsades de Pointes*. FOXETIN® debería ser utilizado con precaución en pacientes con síndrome de alargamiento del QT congénito, antecedentes de prolongación del QT, antecedentes familiares de síndrome de alargamiento del QT o muerte súbita, y otras condiciones que predispongan a la prolongación del QT y arritmias ventriculares. Tales condiciones incluyen el uso concomitante de drogas que prolongan el intervalo QT, hipokalemia o hipomagnesemia, infarto de miocardio reciente,

18

GADOP S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

3448



insuficiencia cardíaca descompensada, bradiarritmias y otras arritmias significativas, y condiciones que predisponen el incremento a la exposición de fluoxetina (sobredosis, insuficiencia hepática, uso de inhibidores CYP2D6, metabolizadores lentos de CYP2D6 o uso de otras drogas con alta unión a proteínas).

Pimozida y tioridazina están contraindicadas si se administra fluoxetina. Evitar el uso concomitante de drogas conocidas que incrementan el intervalo QT (Ver *PRECAUCIONES, Interacciones*).

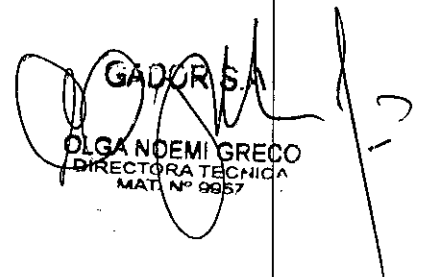
En pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT y arritmia ventricular, que inician tratamiento con FOXETIN<sup>®</sup>, considerar hacer un electrocardiograma y realizar monitoreo periódico con el mismo.

**Suspensión del tratamiento con FOXETIN<sup>®</sup>:** Durante la comercialización de fluoxetina y otros ISRSs e IRSN ha habido informes espontáneos de eventos adversos que se presentaron al suspender estos fármacos, particularmente al hacerlo en forma abrupta, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (parestesias), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio e hipomanía. Mientras que estos eventos por lo general son autolimitados, ha habido informes de síntomas severos por suspensión del fármaco. Al suspender el tratamiento con FOXETIN<sup>®</sup>, se deberá monitorear a los pacientes por estos síntomas. Siempre que resulte posible, se recomienda una reducción gradual de la dosis y no una suspensión abrupta. En el caso de que se presenten síntomas al disminuir la dosis o al suspender el tratamiento, se deberá considerar la posibilidad de retomar la dosis previamente administrada. Luego, el médico continuará disminuyendo la dosis, pero en forma más gradual. Las concentraciones plasmáticas de fluoxetina y de norfluoxetina disminuyen gradualmente al concluir el tratamiento, lo cual puede minimizar el riesgo de síntomas por suspensión de este fármaco.

#### Interacciones medicamentosas

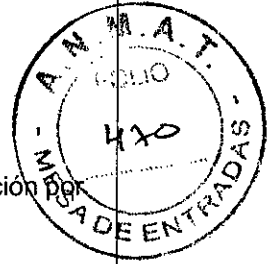
19

  
GADUR S.A.  
GUSTAVO M. OSTERA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADUR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATI Nº 9957



3448




Al igual que con todos los medicamentos, existe la posibilidad del potencial de interacción por una diversidad de mecanismos.


**Potencial de fluoxetina para afectar otras drogas**

**Fármacos metabolizados por el CYP2D6:** La fluoxetina inhibe la actividad de la isoenzima 2D6 y, por lo tanto, podría ser que los metabolizadores normales parezcan metabolizadores lentos. La coadministración de fluoxetina con otras drogas que son metabolizadas por CYP2D6, incluyendo ciertos antidepresivos (ATCs) antipsicóticos (fenotiazidas y la mayoría de los atípicos), y antiarrítmicos (propafenona, flecainida y otros) deberían ser manejados con precaución. El tratamiento con fármacos que son metabolizados predominantemente por el sistema CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico estrecho debería iniciarse en el extremo inferior del rango posológico si un paciente está recibiendo fluoxetina concurrentemente o la ha tomado en las 5 semanas anteriores. Por lo tanto, sus requerimientos posológicos son semejantes a los de los metabolizadores lentos. Si se agrega fluoxetina al régimen de tratamiento de un paciente que ya está recibiendo un fármaco metabolizado por el CYP2D6, se deberá considerar la necesidad de reducir la dosis de la medicación original. Los fármacos con un índice terapéutico estrecho presentan la mayor preocupación (flecainida, propafenona, vinblastina y ATCs). Debido al riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita potencialmente asociados con los niveles plasmáticos elevados de tioridazina, ésta no debería administrarse con fluoxetina o debería administrarse como mínimo 5 semanas después que fluoxetina haya sido suspendida (Ver *CONTRAINDICACIONES* y *ADVERTENCIAS*).

**Antidepresivos Tricíclicos:** En 2 estudios, las concentraciones plasmáticas estables de imipramina y desipramina aumentaron más de 2 a 10 veces cuando se administró fluoxetina en forma concomitante. Esta influencia puede persistir durante 3 semanas o un período mayor después de haber suspendido el tratamiento con fluoxetina. Por lo tanto, podría ser necesario reducir la dosis del ATC y podría ser necesario monitorear las concentraciones plasmáticas del

20

  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

  
GADOR/SA  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9957





3448



ATC cuando se coadministre fluoxetina o cuando ésta haya sido suspendida recientemente.

Anticonvulsivantes: Los pacientes bajo tratamiento con dosis estables de fenitoína y carbamazepina han desarrollado concentraciones plasmáticas elevadas de anticonvulsivantes y toxicidad clínica, después del inicio del tratamiento concomitante con fluoxetina.

Antipsicóticos: Algunos datos clínicos sugieren una posible interacción farmacodinámica y/o farmacocinética entre los ISRSs y los antipsicóticos. Se ha observado una elevación de las concentraciones plasmáticas de haloperidol y clozapina en pacientes que estaban recibiendo fluoxetina concomitantemente.


Benzodiazepinas: La vida media del diazepam administrado concurrentemente podría prolongarse en algunos pacientes. La coadministración de alprazolam y fluoxetina ha dado como resultado un incremento de las concentraciones plasmáticas de alprazolam y una disminución adicional del desempeño psicomotor causado por las concentraciones elevadas de alprazolam.

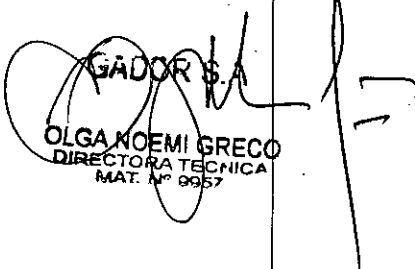
Litio: Ha habido reportes de incrementos y disminuciones de las concentraciones plasmáticas de litio, cuando éste fue administrado concomitantemente con fluoxetina. Se han reportado casos de toxicidad por litio y aumento de los efectos serotoninérgicos. Cuando estos fármacos se administren concomitantemente, las concentraciones de litio deben ser monitoreadas.

Efectos potenciales de la coadministración de fármacos con alto grado de ligadura a las proteínas plasmáticas: Dado que fluoxetina tiene un alto grado de ligadura a las proteínas plasmáticas, la administración de fluoxetina a un paciente que esté tomando otro fármaco con la misma característica (anticoagulantes, digitoxina) puede modificar las concentraciones plasmáticas, lo cual podría producir potencialmente un evento adverso. Por el contrario, podrían producirse eventos adversos por el desplazamiento de fluoxetina fijada a las proteínas, producido por otros fármacos con un alto grado de fijación proteica.

Fármacos metabolizados por CYP3A4: En un estudio de interacción *in vivo* en el cual se

21

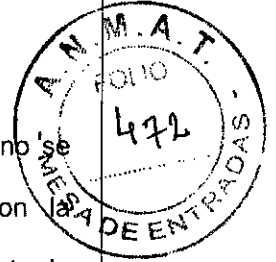
  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TECNICA  
MAT. N° 9957





3448



coadministró fluoxetina con dosis únicas de terfenadina (un sustrato de CYP3A4), no se observaron elevaciones de las concentraciones plasmáticas de terfenadina con administración concomitante de fluoxetina. Además, algunos estudios *in vitro* han demostrado que el ketoconazol, un potente inhibidor de la actividad de CYP3A4, es al menos 100 veces más potente que fluoxetina o norfluoxetina como inhibidor del metabolismo de varios sustratos de esta enzima, tales como astemizol, cisaprida y midazolam. Estos datos indican que no es probable que el grado de inhibición de la actividad de CYP3A4 producido por fluoxetina tenga importancia clínica.

Olanzapina: Fluoxetina (dosis única de 60 mg o 60 mg diarios durante 8 días) causa un pequeño (16 % en promedio) incremento en la concentración máxima de olanzapina y una pequeña reducción (16% en promedio) en el clearance de olanzapina. La magnitud del impacto de este factor es pequeño en comparación con la variabilidad total entre individuos, por lo que no se recomienda modificación de la dosis en forma rutinaria.

Pimozida: El uso concomitante con fluoxetina está contraindicado. Pimozida puede prolongar el intervalo QT. Fluoxetina puede incrementar el nivel de pimozida por inhibición de la CYP2D6. Fluoxetina puede también prolongar el intervalo QT. Si bien no hay estudios específicos del uso concomitante de pimozida con fluoxetina, estudios clínicos de pimozida con otros antidepresivos demuestran un incremento en la interacción de drogas o prolongación del QT. (Ver **CONTRAINDICACIONES**)

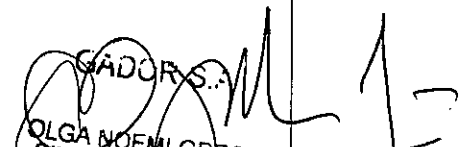
Tioridazina: La tioridazina no debe administrarse con fluoxetina ni dentro de un período mínimo de 5 semanas tras la interrupción de la misma por el riesgo de prolongación del intervalo QT (ver **CONTRAINDICACIONES**), el cual está asociado con arritmias ventriculares severas, tales como arritmias de tipo "torsades de pointes" y muerte súbita.

**Fármacos activos en el Sistema Nervioso Central (SNC)**

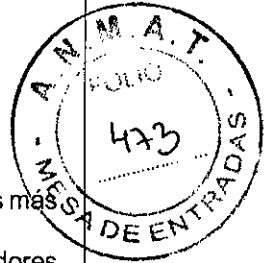
Se recomienda precaución si es necesaria la administración concomitante de fluoxetina y estos

22

  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9957

3448



fármacos. Al evaluar los casos individuales, se debe considerar el uso de las dosis iniciales más bajas de los fármacos administrados concomitantemente, utilizando esquemas conservadores para la titulación de las dosis, así como monitoreo del estado clínico.

**Inhibidores de la monoamino-oxidasa:**

Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y CONTRAINDICACIONES.

**Fármacos serotoninérgicos**

Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y CONTRAINDICACIONES.

**Fármacos que interfieren con la hemostasis (AINEs, aspirina, warfarina)**


La liberación de serotonina por las plaquetas cumple un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de psicotrópicos que interfieren con la recaptación de serotonina y la aparición de hemorragias gastrointestinales altas, también han demostrado que el uso concurrente de un AINE o aspirina potenciaba el riesgo de hemorragias. En consecuencia, se deberá prevenir a los pacientes sobre el uso de tales fármacos en forma concurrente con fluoxetina.


**Terapia electroconvulsiva (TEC)**

No se dispone de estudios clínicos que establezcan el beneficio del uso combinado de TEC y fluoxetina. En raras ocasiones, ha habido reportes de prolongación de las crisis convulsivas en pacientes bajo tratamiento con fluoxetina que recibieron TEC.

**Fármacos que prolongan el intervalo QT**

No utilice fluoxetina en combinación con tioridazina o pimozida. Utilice Fluoxetina con precaución en combinación con otros fármacos que causan prolongación del QT. Entre éstos se incluye: antipsicóticos específicos (ej. ziprasidona, iloperidona, clorpromazina, mesoridazina, droperidol), antibióticos específicos (ej. eritromicina, gatifloxacina, moxifloxacina, sparfloxacina),

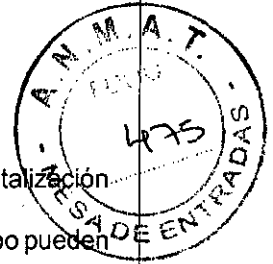
  
GUSTAVO H. GUSTIN  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR SA  
OLGA NEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9957





3448



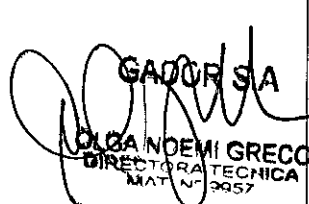
desarrollado tarde en el tercer trimestre complicaciones que requirieron una hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación por sonda. Complicaciones de este tipo pueden aparecer inmediatamente después del parto. Los resultados clínicos reportados han incluido distrés respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, dificultad en la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características son compatibles con un efecto tóxico directo de ISRS e IRSN o, posiblemente, un síndrome por supresión del fármaco. Cabe notar que, en algunos casos, el cuadro clínico es compatible con el síndrome serotoninérgico.

Niños expuestos a ISRSs han tenido un incremento del riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Esta ocurre en 1-2 cada 1000 nacidos vivos en la población general y está asociada con una morbilidad y mortalidad neonatal importante. Recientes estudios epidemiológicos sugieren una asociación estadística positiva entre el uso de ISRSs (incluyendo fluoxetina) durante el embarazo e hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Otros estudios no muestran una asociación estadística significativa. Cuando el médico decide tratar a una embarazada con fluoxetina debe considerar el potencial riesgo de tomar un ISRS con respecto al beneficio de tratar la depresión con un antidepresivo. La decisión debe ser tomada evaluando cada caso en particular.

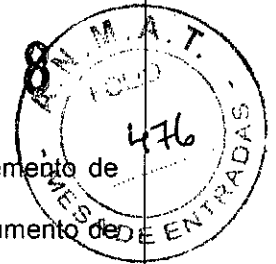
*Datos en animales:* En estudios embrifetales en ratas y conejos, no hay evidencia de teratogenicidad seguida a la administración de fluoxetina a dosis hasta 12,5 y 15 mg/kilo/día respectivamente (aproximadamente 1,5 y 3,6 veces respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de 80 mg/m<sup>2</sup>) durante la organogénesis. Sin embargo, en estudios de reproducción en ratas, seguido a la exposición maternal de 12 mg/kg/día (1,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de un mg/m<sup>2</sup>) durante la gestación o 7,5 mg/kg/día (0,9 veces la dosis máxima recomendada en humanos

25

  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N.º 9957

3448



sobre una base de un  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) durante la gestación y lactancia, ocurrió un incremento de cachorros nacidos muertos, una disminución en el peso de los cachorros y un aumento de cachorros muertos durante los primeros 7 días post-parto. No hubo evidencia de desarrollo de neurotoxicidad en las crías que sobrevivieron de ratas tratadas con 12  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  durante la gestación. No hubo efecto de dosis sobre la motarilidad de cachorros de ratas con dosis de 5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (0,6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de un  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

#### **Trabajo de parto y alumbramiento**

Se desconoce el efecto de fluoxetina sobre el trabajo de parto y el alumbramiento en los humanos. Sin embargo, como fluoxetina atraviesa la placenta y debido a la posibilidad de que pueda tener efectos adversos en los recién nacidos, este fármaco sólo debe utilizarse durante el trabajo de parto y el alumbramiento si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### **Lactancia**

Dado que fluoxetina es excretada en la leche humana, el uso durante la lactancia no está recomendado. Un lactante amamantado por una madre bajo tratamiento con fluoxetina presentó llanto, perturbación del sueño, vómitos y deposiciones acuosas.

#### **Uso pediátrico**

La eficacia de fluoxetina en el tratamiento del TDM y TOC ha sido demostrada en pacientes ambulatorios pediátricos. No se han establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos <8 años de edad en el TDM y <7 años de edad en el TOC. Los eventos adversos observados fueron generalmente similares a aquellos observados en estudios con fluoxetina en adultos. Fueron reportadas reacciones maníacas, incluyendo manía e hipomanía, en 6 de 228 pacientes tratados con fluoxetina. En consecuencia, se recomienda un monitoreo regular por la aparición de manía/hipomanía. Al igual que con otros ISRS, se ha observado un menor aumento de peso corporal en asociación con el uso de fluoxetina en pacientes niños y

26

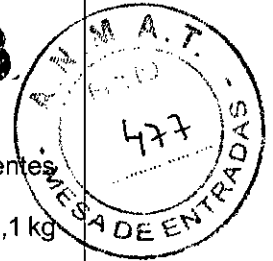
GADOF S.A.  
GUSTAVO H. GUSTINI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOF S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9857

F

2

3448



adolescentes. Después de 19 semanas de tratamiento en un ensayo clínico, pacientes pediátricos tratados con fluoxetina aumentaron un promedio de 1,1 cm menos en altura y 1,1 kg menos en peso que los pacientes tratados con placebo. Además, el tratamiento con fluoxetina fue asociado con una disminución en los niveles de fosfatasa alcalina. La seguridad del tratamiento con fluoxetina en pacientes pediátricos no ha sido evaluada sistemáticamente para el tratamiento crónico (más prolongado que algunos meses). En particular, no se dispone de estudios que evalúen directamente los efectos más prolongados de fluoxetina sobre el crecimiento, el desarrollo y la maduración de pacientes niños y adolescentes. Para ello habrá que monitorear periódicamente la altura y el peso en pacientes pediátricos que reciben fluoxetina.

La fluoxetina está aprobada para su uso en pacientes pediátricos con TDM y TOC. El médico que considere el uso de fluoxetina en niños o adolescentes deberá balancear el riesgo potencial con la necesidad clínica.

#### Uso geriátrico

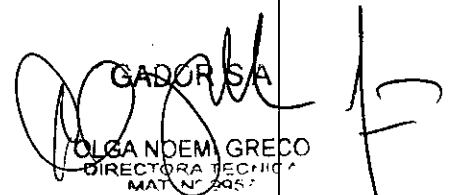
Se ha establecido la eficacia de fluoxetina en pacientes ancianos. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y efectividad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes y otras experiencias clínicas no han identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y pacientes menores, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos. Al igual que con otros ISRSs, fluoxetina ha sido asociada con casos de hiponatremia de importancia clínica en pacientes ancianos, quienes tienen mayor riesgo de padecer estas reacciones adversas. (Ver *PRECAUCIONES; Hiponatremia*).

#### Insuficiencia hepática

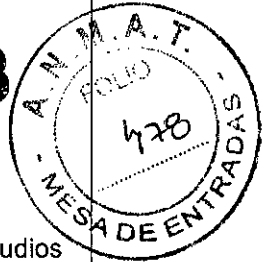
En sujetos con cirrosis hepática el clearance de fluoxetina y su metabolito activo, norfluoxetina, disminuyeron, incrementando la vida media de eliminación de dichas sustancias. En estos pacientes, debería utilizarse una dosis más baja o dosificación menos frecuente.

27

  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOP SA  
OLGA NOEMÍ GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 2057





## REACCIONES ADVERSAS

A continuación se describen los eventos adversos más comunes observados en los estudios clínicos, controlados con placebo, realizados en TDM, TOC, Bulimia y Trastorno de angustia con o sin agorafobia. Las reacciones adversas serán clasificadas como frecuentes (>10%), ocasionales (1-10%) y raras (<1%), teniendo en cuenta la frecuencia del evento en el grupo activo vs. placebo.

**Generales:** *Ocasionales:* cefalea, astenia, síndrome gripal, fiebre.

**Sistema Cardiovascular:** *Ocasionales:* vasodilatación.

**Sistema Digestivo:** *Frecuentes:* náuseas. *Ocasionales:* diarrea, anorexia, sequedad bucal, dispepsia, constipación, flatulencias, vómitos.

**Desordenes nutricionales y metabólicos:** *Ocasionales:* pérdida de peso.

**Sistema Nervioso:** *Ocasionales:* Insomnio, nerviosismo, ansiedad, somnolencia, mareos, temblor, disminución de la libido, pensamiento anormal, sueños anormales.

**Sistema Respiratorio:** *Ocasionales:* faringitis, sinusitis, bostezos.

**Piel:** *Ocasionales:* sudoración, rash, prurito.

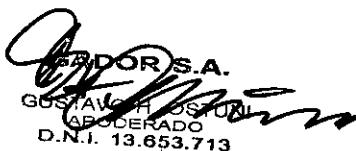
**Sentidos especiales:** *Ocasionales:* visión anormal.

**Sistema Urogenital:** *Ocasionales:* impotencia, eyaculación anormal.

### Eventos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento en los ensayos clínicos controlados con placebo en TDM, TOC, Bulimia y Trastorno de angustia con o sin agorafobia

Los eventos adversos más comunes acorde a la patología del estudio fueron: TDM: Nerviosismo (1%). TOC: Ansiedad (2%); rash (1%). Bulimia: Insomnio (2%). Trastorno de Angustia: Ansiedad (2%); nerviosismo (1%). En estudios combinados en TDM, TOC, Bulimia y Trastorno de Angustia: Ansiedad (1%).

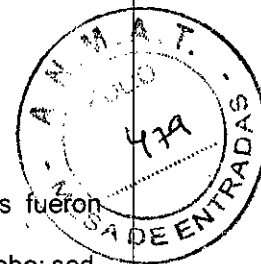
Otros eventos adversos en pacientes pediátricos (niños y adolescentes): El perfil general de eventos adversos fue generalmente similar al observado en estudios realizados en adultos,

  
 GADOR S.A.  
 GUSTAVO H. JOSTURI  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

  
 GADOR S.A.  
 OLGA NOEM GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 4957



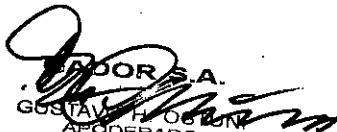
3448

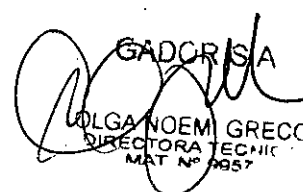


según se presentó anteriormente. Sin embargo, los siguientes eventos adversos fueron reportados con una incidencia de al menos 2% para fluoxetina y mayores que el placebo: sed, hiperquinesia, agitación, trastorno de la personalidad, epistaxis, polaquiuria y menorragia. El evento adverso más común (incidencia de al menos 1% para fluoxetina y mayor que el placebo) asociados con la discontinuación del tratamiento en 3 ensayos pediátricos controlados con placebo (N=418 seleccionados al azar; 228 tratados con fluoxetina; 190 tratados con placebo) fue manía/hipomanía (1,8% para los tratados con fluoxetina, 0% para los tratados con placebo). En estos ensayos clínicos, sólo se recogió un evento primario asociado con la discontinuación del tratamiento.

Disfunción sexual masculina y femenina con ISRSs: Aunque con frecuencia se presentan alteraciones en el deseo sexual, y el desempeño y la satisfacción sexual como manifestaciones de un trastorno psiquiátrico, también pueden ser consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, evidencias sugieren que los ISRSs pueden causar experiencias sexuales adversas. Sin embargo, es difícil obtener estimaciones confiables de la frecuencia y la severidad de los eventos adversos relacionados con el deseo, el desempeño y la satisfacción sexual, en parte porque los pacientes y los médicos podrían mostrarse renuentes a discutirlos. Por consiguiente, es probable que las estimaciones de la frecuencia de la experiencia y el desempeño sexual adversos citadas en este prospecto subestimen su verdadera frecuencia. En los pacientes incorporados en los ensayos clínicos controlados con placebo en TDM, TOC y bulimia, la disminución de la libido fue el único efecto secundario sexual reportado por al menos el 2% de los pacientes que tomaron fluoxetina. En las mujeres que recibieron fluoxetina ha habido reportes espontáneos de disfunción orgásmica, incluyendo anorgasmia. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados que examinen la disfunción sexual relacionada con el tratamiento con fluoxetina. Los síntomas de disfunción sexual ocasionalmente persisten después de la discontinuación del tratamiento con fluoxetina.

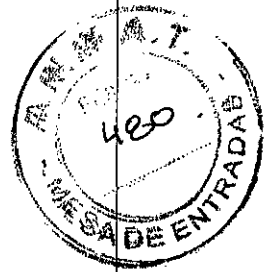
29

  
OSORIO S.A.  
GUSTAVO H. OSORIO  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADCRISA  
OLGA NOEM GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT N° 9957



3448



Con todos los ISRSs se ha reportado priapismo.

Aunque es difícil conocer el riesgo preciso de disfunción sexual asociado con el uso de los ISRSs, los médicos deberían indagar habitualmente acerca de esos posibles efectos secundarios.

#### Otros eventos adversos observados en ensayos clínicos

A continuación se presenta una lista de eventos adversos emergentes del tratamiento, reportados en cualquier momento por individuos que tomaron fluoxetina en los estudios clínicos realizados. La lista no incluye reacciones ya mencionadas. Los eventos se clasifican en las categorías de los sistemas corporales, como frecuentes (>10%), ocasionales (1-10%) y raros (<1%).


**Generales:** *Ocasionales:* dolor torácico, escalofríos. *Raros:* edema facial, sobredosis intencional, malestar general, dolor pélvico, intento de suicidio, síndrome abdominal agudo, hipotermia, injuria intencional, reacción de fotosensibilidad.

**Sistema cardiovascular:** *Ocasionales:* hipertensión, palpitaciones. *Raros:* angina de pecho, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, migraña, infarto de miocardio, hipotensión postural, síncope, cefalea vascular, bradicardia, embolia cerebral, isquemia cerebral, extrasístoles, bloqueo cardíaco, palidez, trastorno vascular periférico, flebitis, shock, tromboflebitis, trombosis, vasoespasmo, arritmias ventriculares, extrasístoles ventriculares, fibrilación ventricular.

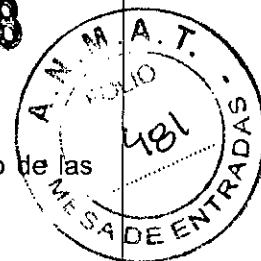
**Sistema digestivo:** *Ocasionales:* disfagia, gastritis, gastroenteritis, melena, úlcera gástrica, aumento del apetito. *Raros:* estomatitis aftosa, colelitiasis, colitis, disfagia, eructos, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, glositis, hemorragia gingival, hiperclorhidria, aumento de la salivación, pruebas anormales de la función hepática, melena, ulceración de la boca, úlcera gástrica, estomatitis, sed, dolor biliar, diarrea sanguinolenta, colecistitis, úlcera duodenal, enteritis, úlcera esofágica, incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hepatitis, obstrucción

30

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO L. OSORIO  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

3448



intestinal, depósito graso en el hígado, pancreatitis, úlcera péptica, agrandamiento de las glándulas salivales, hemorragia de úlcera gástrica, edema de la lengua.

**Sistema endócrino:** *Raros:* hipotiroidismo, acidosis diabética, diabetes mellitus.

**Sistema hemático y linfático:** *Raros:* anemia, equimosis, discrasias sanguíneas, anemia hipocrómica, leucopenia, linfedema, linfocitosis, petequias, púrpura trombocitemia.

**Metabólicos y nutricionales:** *Raros:* deshidratación, edema generalizado, gota, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipokalemia, edema periférico, intolerancia al alcohol, elevación de la fosfatasa alcalina, incremento de la uremia, elevación de la creatinfosfoquinasa, hiperkalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, anemia por deficiencia de hierro, elevación de las TGP.

**Sistema musculoesquelético:** *Raros:* artritis, dolor óseo, bursitis, calambres en las piernas, tenosinovitis, artrosis, condrodistrofia, miastenia, miopatía, miositis, osteomielitis, osteoporosis, artritis reumatoidea.

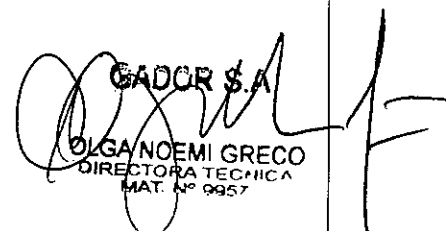
**Sistema nervioso:** *Ocasionales:* amnesia, labilidad emocional, trastorno del sueño, parestesias. *Raros:* marcha anormal, acatisia, apatía, ataxia, depresión del SNC, estimulación del SNC, despersonalización, euforia, hostilidad, hiperquinesia, hipertonia, hiperestesia, trastorno de la coordinación, aumento de la libido, mioclonus, neuralgias, neuropatía, neurosis, reacción paranoide, trastorno de la personalidad, psicosis, vértigo, encefalograma anormal, reacción antisocial, parestesias circumorales, coma, delirio, síndrome bucogloso, bruxismo, disartria, distonía, extrapiramidalismos, hiperestusias, neuritis, parálisis, disminución de los reflejos, estupor, síndrome agudo cerebral, pie caído.

**Sistema respiratorio:** *Raros:* asma, epistaxis, hipo, hiperventilación, apnea, atelectasia, disminución de la tos, enfisema, hemoptisis, hipoventilación, hipoxia, edema laríngeo, edema pulmonar, neumotórax, estridor.

**Piel y anexos:** *Raros:* acné, alopecia, dermatitis por contacto, eczema, rash maculopapular,

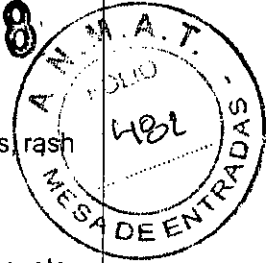
31

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



3448



decoloración de la piel, úlcera cutánea, forunculosis, herpes zoster, hirsutismo, psoriasis, rash purpúrico, seborrea.

**Sentidos especiales:** *Ocasionales:* dolor de oído, disgeusia, tinnitus, alteración del gusto. *Raros:* conjuntivitis, sequedad de los ojos, midriasis., fotofobia, blefaritis, sordera, diplopía, exoftalmía, glaucoma, hiperacusia, iritis, parosmia, escleritis, estrabismo, pérdida del gusto, defectos del campo visual.


**Aparato Sistema urogenital:** *Ocasionales:* alteración de la frecuencia miccional. *Raros:* aborto, albuminuria, amenorrea, anorgasmia, agrandamiento mamario, dolor mamario, cistitis, disuria, sangrado ginecológico (incluye hemorragia de cuello uterino, sangrado uterino disfuncional, hemorragia genital, menometrorragia mastopatía fibroquística, hematuria, leucorrea, menorragia, metrorragia, nocturia, poliuria, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, hemorragia vaginal, congestión mamaria, glucosuria, hipomenorrea, dolor renal, oliguria, hemorragia uterina, agrandamiento de los fibromas uterinospolimenorrea, hemorragia pos menopáusica).

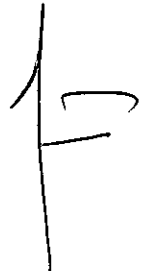
#### Reportes post-comercialización

Entre los eventos adversos descriptos después del lanzamiento del fármaco en el mercado y que podrían no tener relación causal con el mismo figuran los siguientes: anemia aplásica, fibrilación atrial\*, cataratas, accidente cerebrovascular\*, ictericia colestática, disquinesias (incluyendo, por ejemplo, un caso de síndrome bucal-lingual-masticatorio con protrusión involuntaria de la lengua reportado en una mujer de 77 años de edad después de 5 semanas de tratamiento con fluoxetina y que remitió por completo en los meses siguientes después de la suspensión del fármaco), neumonía eosinofílica\*, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, eritema nudoso, dermatitis exfoliativa, galactorrea, ginecomastia, paro cardíaco\*, insuficiencia/necrosis hepática, hiperprolactinemia, hipoglucemia, anemia hemolítica relacionada con el sistema inmunológico, insuficiencia renal, deterioro de la memoria, trastornos

32

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO A. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957





3448



del movimiento que se han presentado en pacientes con factores de riesgo incluyendo fármacos asociados con esos eventos y empeoramiento de los trastornos del movimiento preexistentes, neuritis óptica, pancreatitis\*, pancitopenia, , embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, prolongación del QT, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia\*, púrpura trombocitopénica, sangrado vaginal , taquicardia ventricular (incluyendo Torsades de Pointes) y conductas violentas\*.

\* Estos términos representan eventos adversos serios, pero no encuentran la definición de reacción adversa relacionada a la droga. Estos son incluidos por su severidad.

### **ABUSO Y DEPENDENCIA**

**Dependencia física y psicológica:** La fluoxetina no ha sido estudiado sistemáticamente, en animales o humanos, en cuanto a su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Aunque la experiencia clínica previa a la comercialización con fluoxetina no reveló ninguna tendencia a provocar síndrome de abstinencia o una conducta de búsqueda, estas observaciones no fueron sistemáticas y sobre la base de esta limitada experiencia, no es posible predecir el grado en el que un fármaco activo en el SNC será mal utilizado, usado de diferente manera y/o abusado después de su introducción en el mercado. Por consiguiente, los médicos deberán evaluar cuidadosamente a los pacientes para determinar antecedentes de abuso de medicamentos y observarlos estrechamente para determinar si presentan signos de mal uso o abuso de FOXETIN®.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

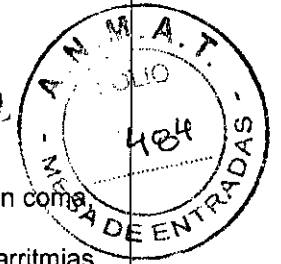
Los signos y síntomas más comunes asociados con la sobredosis fueron convulsiones, somnolencia, náuseas, taquicardia y vómitos. La mayor ingestión conocida de fluoxetina en pacientes adultos fue de 8 gramos. Usualmente los pacientes se restablecen luego de una sobredosis, pero han sido descriptos algunos casos fatales. La mayor ingestión de fluoxetina en pacientes pediátricos fue de 3 gramos, la cual no resultó mortal. Otros eventos adversos

33

  
GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957

3448



importantes reportados con sobredosis de fluoxetina (con uno o varios fármacos) son coma, delirium, anormalidades electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, incluyendo Torsades de Pointes), hipotensión, manía, eventos similares al síndrome neuroléptico maligno, fiebre, estupor y síncope.

#### *Tratamiento de la sobredosis*

El tratamiento deberá consistir en medidas generales que se emplean en el tratamiento de la sobredosis con cualquier fármaco efectivo en el tratamiento del TDM. Se deben asegurar una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas. Se requiere el monitoreo del ritmo cardíaco y de los signos vitales. Se recomienda, asimismo, utilizar medidas generales de apoyo y sintomáticas. No se recomienda inducir el vómito. Se debe administrar carbón activado. Debido al gran volumen de distribución de este fármaco, es improbable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión sean útiles. No se conocen antidotos específicos para fluoxetina. Se debe tener especial precaución con los pacientes que estén tomando o hayan tomado recientemente fluoxetina y puedan ingerir cantidades excesivas de un ATC. En ese caso, la acumulación del tricíclico original y/o de un metabolito activo podría aumentar la posibilidad de las secuelas clínicamente significativas y prolongar el tiempo necesario para la observación médica detenida. Tomando como base la experiencia en animales, que podría no ser relevante para los humanos, las convulsiones inducidas por fluoxetina que no remiten espontáneamente, podrían responder al diazepam.

*Al tratar las sobredosis, se debe considerar la posibilidad del uso de varios fármacos.*


*"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

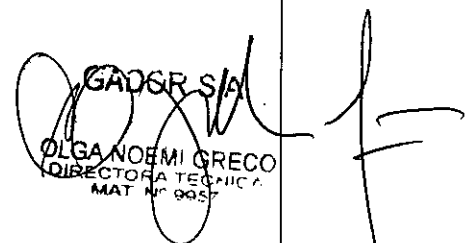
**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

**Optativamente otros centros de Intoxicaciones"**

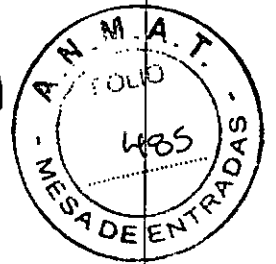
34

  
GADSR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADSR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



3448



### PRESENTACIONES

FOXETIN® 10: envases con 20, 30 y 60 comprimidos.

FOXETIN® 20: envases con 20, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los tres últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

FOXETIN® 40 - 80: envases con 10, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los tres últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C) protegido de la luz.

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

**"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"**

### GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. - Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

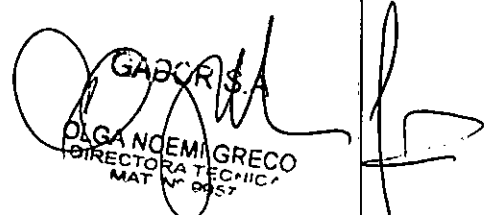
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.688.

Fecha última revisión: ..... / ..... / .....

35

  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA N. GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9957



3448



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**FOXETIN®**

**FLUOXETINA 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg**

Comprimidos

**Venta bajo receta archivada - PSI IV**

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de **FOXETIN® 10** contiene:

Fluoxetina (como clorhidrato 11,21 mg) ..... 10 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Amarillo de quinoleína laca aluminica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio ..... c.s.

Cada comprimido de **FOXETIN® 20** contiene:

Fluoxetina (como clorhidrato 22,36 mg) ..... 20 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Tartrazina laca aluminica, Azul brillante laca aluminica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Croscarmelosa sódica ..... c.s.

Cada comprimido de **FOXETIN® 40** contiene:

Fluoxetina (como clorhidrato 44,72 mg) ..... 40 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Povidona, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Rojo punzó HR ..... c.s.

Cada comprimido de **FOXETIN® 80** contiene:

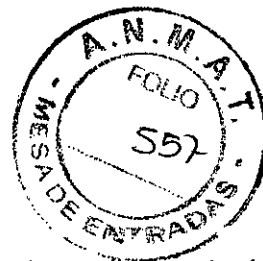
Fluoxetina (como clorhidrato 89,44 mg) ..... 80 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Povidona, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio ..... c.s.

**ADOP S.A.**  
GUSTAVO A. ORTIZ  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

**OLGA NOEMI GRECO**  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9857

3448



Su médico le ha prescrito FOXETIN®, antes de empezar a tomar este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre FOXETIN®, consulte a su médico.

### Qué es FOXETIN®?

- - FOXETIN® contiene un principio activo llamado fluoxetina; que pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos. FOXETIN® se utiliza para tratar varias enfermedades como ser el trastorno depresivo mayor, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de angustia con o sin agorafobia, bulimia nerviosa, e el trastorno disfórico premenstrual.

### ANTES DE USAR FOXETIN®

Antes de comenzar a tomar FOXETIN®, coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

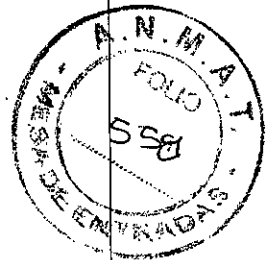
- Tiene trastornos hepáticos.
- Tiene trastornos renales.
- Tiene trastornos cardíacos.
- Tiene o ha tenido epilepsia o convulsiones (temblores o sacudidas del cuerpo, rápidas y sin control).
- Tiene trastorno bipolar (episodios maníacos que alternan con episodios depresivos) o manía (aumento de energía).
  - Tiene niveles bajos de sodio en sangre.
  - Tiene un antecedente de Accidente cerebrovascular (el flujo de sangre a una parte del cerebro se detiene).
- Tiene presión sanguínea alta.

GADOR S.A.  
ESTEBAN H. OSTUM  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.  
OLGA NDEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAY N° 095



3448



- Tiene o ha tenido problemas de sangrado.
- Está embarazada o planea estarlo.
- Está amamantando (dándole el pecho a su bebé).
- Está tomando o recientemente tomó algún medicamento. Esto comprende fármacos obtenidos sin prescripción médica, vitaminas o suplementos de hierbas. FOXETIN® puede interactuar con alguno de los medicamentos que Ud. esté tomando, o puede no funcionar bien o causar efectos adversos serios. Informe al médico si está tomando o recientemente tomó alguno de estos medicamentos:

- Triptanes: usados para el tratamiento del dolor de cabeza.
- Medicamentos para tratar los trastornos del humor, ansiedad, o trastornos del pensamiento o psicosis, incluyendo tricíclicos, litio, buspirona, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) o antipsicóticos.
- Tramadol y fentanilo.
- Suplementos con triptófano o hierbas de San Juan.
- Terapia Electroconvulsiva.

Si Ud. está siendo medicado con FOXETIN®, no debe tomar otra medicación que contenga fluoxetina.

**Quiénes no deben tomar FOXETIN®**

No tome FOXETIN®:

- Si es alérgico a la fluoxetina o a alguno de los demás componentes del fármaco.
- Si está tomando un medicamento que contenga tioridazina. Si Ud. tuviera que tomar tioridazina debería administrarse como mínimo 5 semanas después que

CAJADOR S.A.  
GUAYAMA, P.R.  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

CAJADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MARI No 0857

3448



FOXETIN® haya sido suspendido, porque pueden causar problemas graves del ritmo cardíaco o muerte repentina.

- Si está tomando un medicamento que contenga pimozida, porque pueden causar problemas graves del ritmo cardíaco.
- Si está tomando un medicamento Inhibidor de la monoamino-oxidasa (IMAO), incluyendo el antibiótico linezolid:

- No tomar un IMAO antes de 5 semanas después de haber suspendido FOXETIN®
- No comenzar a tomar FOXETIN® hasta que haya pasado un período mínimo de 14 días después de interrumpir el tratamiento con un IMAO.

Si toma FOXETIN® muy cerca del período que tomó IMAO puede padecer efectos adversos serios que amenacen la vida. Consulte con su médico si tiene los siguientes síntomas:

- Fiebre alta
- Espasmos musculares incontrolables
- Rigidez muscular
- Cambios rápidos en la frecuencia cardíaca o presión sanguínea
- Confusión
- Pérdida de conciencia

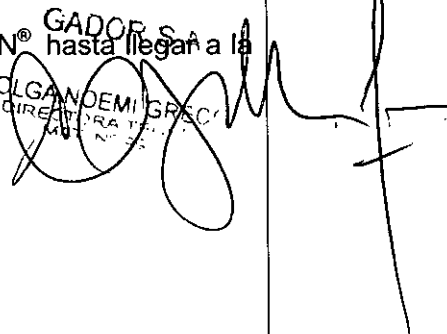
**USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO**

Tome siempre este medicamento respetando las indicaciones del médico. En caso de no estar seguro consulte con el médico.

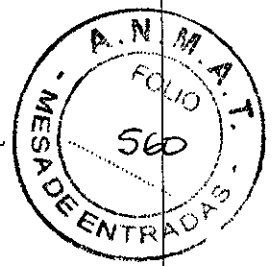
- El médico puede necesitar cambiar la dosis de FOXETIN® hasta llegar a la dosis correcta para Ud.

GADOP S.A.  
 GUSTAVO H. ESTUÑE  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.  
 OLGA DEMIGRANCIA  
 DIRECTORA GENERAL



3448



- FOXETIN® puede ser tomado con o sin alimentos.
- Si Ud. olvida tomar una dosis de FOXETIN®, tome la dosis perdida tan pronto como lo recuerde. Si ya casi es el horario que debería tomar la próxima dosis, deje la dosis olvidada y tome la dosis regular. No tome dos dosis de FOXETIN® al mismo tiempo.
- Si ha tomado una dosis mayor a la debida, contacte inmediatamente al médico o a un centro de intoxicaciones o concurra de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano, ya que puede requerir atención médica.

Los teléfonos de los centros de control de intoxicaciones son:

*HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.*

*HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.*

- Si tiene más dudas sobre el uso de esta medicación, consulte con el médico.

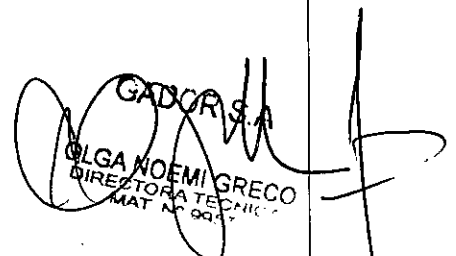
### **EFFECTOS INDESEABLES**

Al igual que los demás medicamentos, FOXETIN® puede causar efectos secundarios o indeseables, aunque esta condición no afecta a todos los pacientes.

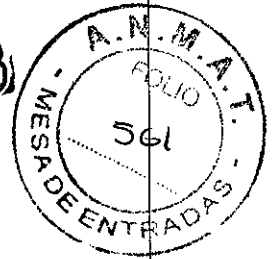
**Los efectos secundarios posibles más comunes pueden ser:**

- Sueños inusuales
- Problemas sexuales
- Pérdida de apetito, diarrea, indigestión, náuseas o vómitos, debilidad o boca seca
- Síntomas gripales
- Fatiga o cansancio
- Cambios en los hábitos del sueño
- Bostezos

  
GADOP S.A.  
GASTÓN H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9937

3448



- Dolor de garganta
- Temblor
- Sudoración
- Ansiedad o nerviosismo
- Sensación brusca de calor
- Erupción

**Otros efectos secundarios que pueden afectar a niños y adolescentes incluyen:**

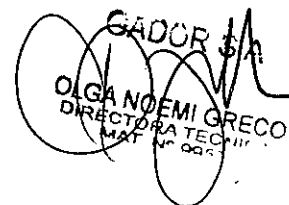
- Incremento de la sed
- Incremento anormal de los movimientos musculares o agitación
- Sangrado por la nariz
- Orinar con mayor frecuencia
- Períodos menstruales intensos
- Posible enlentecimiento de la tasa de crecimiento y cambios en el peso corporal

**Efectos secundarios serios:**

FOXETIN® y otros antidepresivos pueden causar ciertos efectos secundarios serios, que incluyen:

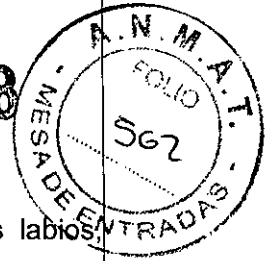
- *Pensamiento o acciones suicidas:* si tiene en cualquier momento pensamientos suicidas o de autolesión, póngase en contacto con su médico o dirijase directamente al hospital más cercano.
- *Síndrome serotoninérgico:* conjunto de síntomas que se caracteriza por fiebre de causa desconocida con un incremento de la respiración o del ritmo del corazón, sudoración, rigidez o temblor muscular, confusión, agitación extrema o somnolencia.

  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 005



3448



- *Reacciones alérgicas severas:* los síntomas incluyen hinchazón de los labios, lengua, ojos y boca; problemas para respirar; erupción en la piel, ampollas o picazón.
- *Sangrado anormal:* FOXETIN® puede incrementar el riesgo de sangrado o moretones, especialmente si Ud. toma algún medicamento que actúe sobre su coagulación, un antiinflamatorio (como ibuprofeno), o aspirina.
- *Problemas de la visión:* dolor en los ojos, cambios en la visión, hinchazón o enrojecimiento de los ojos o alrededor de los ojos.
- *Convulsiones o Epilepsia:* temblores o sacudidas del cuerpo, rápidas y sin control.
- *Episodios maníacos:* caracterizados por aumento de energía, problemas serios para dormir, pensamientos acelerados.
- *Cambios en el apetito o peso:* en los niños y adolescentes debería controlarse el peso y altura durante el tratamiento con FOXETIN®
- *Niveles bajos de sodio en sangre:* los síntomas incluyen sensación de debilidad, cefalea, somnolencia o confusión, principalmente en pacientes de edad avanzada y en personas tratadas con diuréticos.
- *Cambios en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del QT y arritmia ventricular incluida la Torsades de Pointes):* los síntomas incluyen ritmo del corazón rápido o irregular, respiración entrecortada, mareos o desmayos.

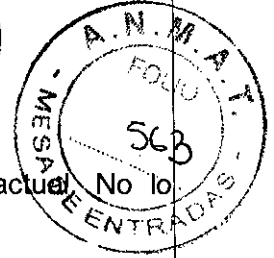
Informe a su médico si Ud. tiene alguno de los efectos adversos arriba descriptos o alguno que no haya sido nombrado. Estos no son todos los efectos adversos posibles con FOXETIN®, para más información consulte con su médico.

#### RECORDATORIO

GADOP S.A.  
GUSTAVO H. ADUTUM  
APODERADO  
D.N.I. 13.853.713

GADOP S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. No 9957

3448



"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

**PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA FOXETIN®**

- FOXETIN® puede causar somnolencia o puede afectar su habilidad para tomar decisiones, pensar claramente o reaccionar rápidamente. Ud. no debería conducir, operar maquinarias o hacer alguna actividad riesgosa hasta que conozca como FOXETIN® puede afectarlo.
- No tome Alcohol mientras usa FOXETIN®
- Si padece diabetes (azúcar alta en sangre), puede que su médico tenga que ajustarle la dosis de insulina o de otro tratamiento antidiabético mientras esté tomando FOXETIN®.

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

**MODO DE CONSERVACIÓN**

- Mantenga fuera de la vista y el alcance de los niños.
- No use este medicamento después de la fecha de vencimiento especificada en el estuche y el blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.
- Conservar en su envase original a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C) y protegido de la luz.
- No arroje los medicamentos en las aguas residuales o en los desechos domésticos. Estas medidas contribuirán a la protección del medio ambiente.

ADOR S.A.  
SUSTANCIA FARMACÉUTICA  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

ADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 0987

3 4 4 8



## PRESENTACIONES

FOXETIN® 10: envases con 20, 30 y 60 comprimidos.

FOXETIN® 20: envases con 20, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los tres últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

FOXETIN® 40 - 80: envases con 10, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los tres últimos para Uso Exclusivo Hospitalario.

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

**"Mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"**

**GADOR S.A.**

Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A.- Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 38.688.

Fecha última revisión: ..... / ..... / .....

  
GUSTAVO R. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. Nº 9957