



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6788-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Julio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004799-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004799-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PROZAC / FLUOXETINA. Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / COMPRIMIDOS DISPERSABLES 20 mg; aprobada por Certificado N° 43.978.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 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 a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PROZAC / FLUOXETINA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / COMPRIMIDOS DISPERSABLES 20 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-26505653-APN-

DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.978, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004799-17-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.07.05 09:27:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
BY GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE #248
6-MINISTERIO DE MODERNIZACION GO-SI SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA serialNumber=CUN
30715117564
Date: 2018.07.05 09:27:17 -0300

357

(Proyecto de Prospecto)

PROZAC®
FLUOXETINA
Cápsulas 20 mg

PROZAC® Dispensable
FLUOXETINA
Comprimidos Dispersables 20 mg

Venta bajo receta archivada. Psicotrópico Lista IV.

Industria Brasileña (Cápsulas)
Industria Francesa (Comprimidos Dispersables)

FORMULAS

PROZAC®

Cada **cápsula** contiene:

Fluoxetina base (como clorhidrato de fluoxetina)	20 mg
Dimeticona.....	2,0 mg
Almidón soluble.....	205,64 mg

PROZAC® DISPERSABLE

Cada **comprimido dispersable** contiene:

Fluoxetina base (como clorhidrato de fluoxetina)	20 mg
--	-------

Excipientes: Sacarina sódica, manitol sorbitol, aroma de anís, aroma de peppermint, sílice coloidal anhidra, almidón fuente seco, fumarato sódico de estearilo, crospovidona.

El comprimido dispersable se puede dividir en mitades iguales.

ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo.
Código ATC: N06AB03

INDICACIONES

PROZAC® está indicado para el:
Según criterio de DSM IV:

- tratamiento agudo y de mantenimiento del Trastorno Depresivo Mayor.
- tratamiento agudo y de mantenimiento de las obsesiones y compulsiones en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC).
- tratamiento agudo y de mantenimiento de los episodios de ingesta excesiva de alimentos (atracones) y vómitos en pacientes con bulimia nerviosa moderada a severa.
- tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM).

La eficacia de Prozac® en tratamientos a largo plazo, esto es, por más de 6 meses, no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios controlados con placebo. Por lo tanto, el médico que decida usar Prozac® por periodos prolongados, debe re-evaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo para cada paciente en particular (ver *Posología y modo de administración*).

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

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

- Tratamiento de episodios depresivos agudos asociados con el trastorno bipolar

[Signature]
SERFINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

[Signature]
MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
 IF 2018-20505653-APN-DERM#25

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

352

• Depresión resistente al tratamiento (trastorno depresivo mayor en pacientes que no responden a dos ensayos independientes de diferentes dosis de antidepresivos y duración adecuada en el episodio actual).
La monoterapia con PROZAC no está indicada para el tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I o el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción:

Si bien se desconoce el mecanismo exacto de PROZAC®, se supone que está vinculado a su inhibición de la captación neuronal de la serotonina en el SNC.

Farmacodinamia

Los estudios a dosis clínicamente relevantes en seres humanos han demostrado que la fluoxetina bloquea la captación de la serotonina en las plaquetas humanas. Los estudios en animales también sugieren que la fluoxetina es un inhibidor mucho más potente de la captación de la serotonina que de la norepinefrina.

Se ha planteado la hipótesis de que el antagonismo de los receptores muscarínicos, histaminérgicos y α 1-adrenérgicos se asocia con varios efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares de los fármacos antidepresivos tricíclicos clásicos (ATC).

La fluoxetina se une a estos y a otros receptores de membrana del tejido cerebral de manera mucho menos potente *in vitro* que los fármacos tricíclicos.

Farmacocinética

Biodisponibilidad sistémica - En el hombre, después de una sola dosis oral de 40 mg, se observaron concentraciones plasmáticas máximas de fluoxetina de 15 a 55 ng/ml después de 6 a 8 horas.

Los alimentos no parecen afectar la biodisponibilidad sistémica de la fluoxetina, aunque pueden retrasar su absorción en 1 a 2 horas, lo que probablemente no sea de significación clínica. Por lo tanto, la fluoxetina puede administrarse con o sin alimentos.

Unión a proteínas - En el rango de concentración de 200 a 1000 ng/ml, aproximadamente el 94,5% de la fluoxetina se une *in vitro* a las proteínas séricas humanas, incluidas la albúmina y la glicoproteína α 1. La interacción entre la fluoxetina y otros fármacos que se unen a las proteínas en gran proporción no se ha evaluado completamente, pero puede ser importante.

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

Metabolismo - La fluoxetina se metaboliza en gran medida en el hígado a norfluoxetina y una serie de otros metabolitos no identificados. El único metabolito activo identificado, norfluoxetina, se forma mediante la desmetilación de la fluoxetina. En modelos animales, la *S*-norfluoxetina es un inhibidor potente y selectivo de la captación de serotonina y tiene una actividad esencialmente equivalente a *R*- o *S*-fluoxetina. La *R*-norfluoxetina es significativamente menos potente que el fármaco original en la inhibición de la captación de la serotonina. La vía de eliminación principal parece ser el metabolismo hepático a metabolitos inactivos excretados por el riñón.

Variabilidad en el metabolismo - Un subgrupo (aproximadamente el 7%) de la población presenta actividad reducida de la enzima metabolizadora de fármacos citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Estos individuos se conocen como "metabolizadores lentos" de fármacos tales como la debrisoquina, el dextrometorfano y los ATC. En un estudio con enantiómeros marcados y no marcados administrados en forma de racemato, estos individuos metabolizaron la *S*-fluoxetina a una velocidad más lenta y por lo tanto alcanzaron concentraciones más altas de *S*-fluoxetina. En consecuencia, las concentraciones de *S*-norfluoxetina en el estado estacionario fueron menores. El metabolismo de la *R*-fluoxetina en estos metabolizadores lentos parece normal. Cuando se comparó con los metabolizadores

ROSALINA LAURINO
APODERADA
EJILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
ICG-DIRECTORA TÉCNICA
EJILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

353

normales, la suma total en el estado estacionario de las concentraciones plasmáticas de los cuatro enantiómeros activos no fue significativamente mayor en los metabolizadores lentos. Por lo tanto, las actividades farmacodinámicas netas fueron esencialmente las mismas. También contribuyen al metabolismo de la fluoxetina vías alternativas no saturables (distintas a la de 2D6). Esto explica la manera en que la fluoxetina alcanza una concentración en el estado estacionario en lugar de aumentar sin límite.

Debido a que el metabolismo de la fluoxetina, al igual que el de una serie de otros compuestos, incluidos los ATC y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), implica al sistema CYP2D6, la terapia concomitante con fármacos que también son metabolizados por este sistema enzimático (como los ATC) puede dar lugar a interacciones medicamentosas (*ver Interacciones*).

Acumulación y eliminación lenta - La eliminación relativamente lenta de la fluoxetina (vida media de eliminación de 1 a 3 días después de la administración aguda y de 4 a 6 días después de la administración crónica) y su metabolito activo, norfluoxetina (vida media de eliminación de 4 a 16 días después de la administración aguda y crónica), conduce a la acumulación significativa de estas especies activas con el uso crónico y al retraso en el logro del estado estacionario, incluso cuando se utiliza una dosis fija (*ver Advertencias y precauciones*). Después de 30 días de administración de una 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 la fluoxetina fueron más altas que las previstas mediante estudios de dosis únicas, debido a que el metabolismo de la fluoxetina no es proporcional a la dosis. La norfluoxetina, sin embargo, parece tener una farmacocinética lineal. Su vida media terminal promedio después de una dosis única fue de 8,6 días y después de dosis múltiples fue de 9,3 días. Los niveles en el estado estacionario después de la administración prolongada son similares a los niveles observados a las 4 a 5 semanas.

Las vidas medias de eliminación prolongadas de la fluoxetina y la norfluoxetina aseguran que incluso si se interrumpe la administración, el principio activo persistirá en el organismo durante semanas (dependiendo principalmente de las características individuales del paciente, el régimen de dosificación anterior y la duración de la terapia previa a la interrupción). Esta es una consecuencia potencial cuando se requiere la interrupción del fármaco o cuando se prescriben fármacos que podrían interactuar con la fluoxetina y la norfluoxetina después de la interrupción de PROZAC[®].

Poblaciones específicas

Enfermedad hepática - Como podría predecirse a partir de su sitio principal de metabolismo, la insuficiencia hepática puede afectar a la eliminación de la fluoxetina. La vida media de eliminación de la fluoxetina se prolongó en un estudio de pacientes cirróticos, con una media de 7,6 días en comparación con el rango de 2 a 3 días observado en sujetos sin enfermedad hepática; la eliminación de la norfluoxetina también se retrasó, con una duración media de 12 días para los pacientes cirróticos en comparación con el rango de 7 a 9 días en sujetos 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, debe utilizarse una dosis menor o menos frecuente (*ver Posología y modo de administración, Uso en poblaciones específicas*).

Enfermedad renal - En pacientes deprimidos en diálisis (N = 12), la fluoxetina administrada como 20 mg una vez al día durante 2 meses produjo concentraciones plasmáticas de fluoxetina y norfluoxetina en el estado estacionario comparables con las observadas en pacientes con función renal normal. Si bien existe la posibilidad de que los metabolitos de fluoxetina excretados por vía renal puedan acumularse a niveles más altos en los pacientes con disfunción renal grave, no es necesario de forma rutinaria el uso de una dosis menor o menos frecuente en pacientes con insuficiencia renal.

Farmacocinética en pacientes geriátricos - La disposición de dosis únicas de fluoxetina en sujetos sanos de edad avanzada (> 65 años de edad) no difirió significativamente de la de los sujetos normales, más jóvenes. Sin embargo,

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

DOMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IP-110-2165066081A-DN-DERM#ANMAT
CD-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

354

dada la vida media prolongada y la disposición no lineal del fármaco, un estudio de dosis únicas no es adecuado para descartar la posibilidad de una alteración de la farmacocinética en las personas mayores, particularmente si presentan una enfermedad sistémica o están recibiendo varios medicamentos para enfermedades concomitantes. Los efectos de la edad sobre el metabolismo de la fluoxetina se han investigado en 260 pacientes de edad avanzada deprimidos sanos (≥ 60 años de edad) que recibieron 20 mg de fluoxetina durante 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas de fluoxetina más norfluoxetina combinadas fueron de $209,3 \pm 85,7$ ng/ml al final de 6 semanas. No se observó ningún patrón de reacciones adversas inusual asociado a la edad en los pacientes de edad avanzada.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Trastorno Depresivo Mayor: Tratamiento inicial:

Adultos: la dosis inicial recomendada es de 20 mg/día por las mañanas. Un incremento de la dosis podría ser considerado si es que varias semanas después de iniciado el tratamiento no se observa una mejoría clínica. Dosis por encima de 20 mg/día podrían ser administradas una vez al día (por las mañanas) o dos veces al día (es decir mañana y medio día) y no deben exceder una dosis máxima de 80 mg/día. En estudios controlados usados para demostrar la eficacia de fluoxetina, los pacientes recibieron dosis entre 20 y 80 mg/día por las mañanas. Estudios comparativos contra placebo donde se administró fluoxetina en dosis de 20, 40 y 60 mg/día indicaron que la dosis de 20 mg/día es suficiente para obtener una respuesta satisfactoria en la mayoría de los casos.

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

Todos los pacientes: Tal como con otros medicamentos efectivos para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, el efecto total puede ser observado luego de 4 o más semanas de tratamiento.

Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Cambio de los pacientes a un antidepresivo tricíclico (ATC) - Puede ser necesario reducir la dosificación del ATC, y es posible que las concentraciones del ATC en plasma deban ser monitoreadas temporalmente cuando la fluoxetina es administrada conjuntamente o se ha suspendido recientemente (*ver Advertencias y precauciones e Interacciones*).

Trastorno obsesivo-compulsivo: Tratamiento inicial:


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

En estudios clínicos controlados que demostraron la eficacia de la fluoxetina en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, se administraron dosis diarias fijas de 20, 40 o 60 mg de fluoxetina o placebo. En uno de los estudios, no fue demostrada la relación dosis - respuesta para efectividad.

Pacientes pediátricos (niños y adolescentes): En niños y adolescentes de mayor peso, iniciar el tratamiento con una dosis de 10 mg/día. La dosis de 10 mg podrá administrarse únicamente con la mitad de un comprimido dispersable (el cual se puede dividir en mitades iguales). Luego de 2 semanas, aumentar la dosis a 20 mg/día. Considerar la posibilidad de incrementos de dosis adicionales después de varias semanas si no se observa mejoría clínica. Se recomienda un rango de dosis de 20 a 60 mg/día.

En los niños de menor peso, iniciar el tratamiento con una dosis de 10 mg/día. Considerar la posibilidad de aumentos de dosis adicionales después de varias semanas si no se observa mejoría clínica. Se recomienda un rango de dosis de


ROMINA LAURINO
APODERADA
Eli Lilly Interamerica Inc. Suc. Argentina


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Eli Lilly Interamerica Inc Suc Argentina

20 a 30 mg/día. La experiencia con dosis diarias superiores a 20 mg es muy pequeña, y no hay experiencia con dosis superiores a 60 mg.

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

Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Bulimia nerviosa: Tratamiento inicial: la dosis recomendada es 60 mg/día, administrada por las mañanas. Para algunos pacientes puede ser aconsejable una titulación durante varios días hasta alcanzar la dosis objetivo. Dosis superiores a 60 mg/día no han sido sistemáticamente estudiadas en pacientes con Bulimia.

En estudios controlados con placebo realizados para demostrar la eficacia de fluoxetina en pacientes con Bulimia nerviosa, los pacientes recibieron dosis diarias de 20 o 60 mg. Solo dosis de 60 mg fueron estadísticamente superiores a placebo en la reducción de la frecuencia de episodios de ingesta excesiva de alimentos (atracones) y vómitos.

Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM): Se recomienda una dosis de 20 mg por día dados en forma continua (cada día del ciclo menstrual) o en forma intermitente (desde 14 días antes del inicio de la menstruación hasta el primer día de la misma y repitiéndola con cada ciclo).

El régimen posológico debe ser determinado por el médico tratante basado en las características individuales de cada paciente. En un estudio que compara dosis continuas de fluoxetina 20 y 60 mg/día contra placebo, ambas dosis probaron efectividad, pero no hubo beneficio adicional estadísticamente significativo para la dosis de 60 mg/día comparada con la de 20 mg/día. Dosis de fluoxetina por encima de 60 mg/día no han sido sistemáticamente estudiadas en pacientes con TDPM. La dosis máxima de fluoxetina no debe exceder los 80 mg/día.

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

Trastorno de angustia: Tratamiento inicial: se recomienda que el tratamiento sea iniciado con una dosis de 10 mg por día. La dosis de 10 mg podrá administrarse únicamente con la mitad de un comprimido dispersable (el cual se puede dividir en mitades iguales). Luego de una semana bajo 10 mg por día, la dosis deberá ser aumentada a la dosis recomendada de 20 mg por día.

Un incremento de la dosis podría ser considerado si es que varias semanas después de iniciado el tratamiento no se observa una mejoría clínica. La dosis de fluoxetina por encima de 60 mg/día no han sido evaluadas sistemáticamente en pacientes con trastorno de angustia. En los estudios clínicos controlados de fluoxetina que apoyan su efectividad en el tratamiento del trastorno de angustia, los pacientes recibieron dosis de fluoxetina en el rango de 10 a 60 mg/día. La dosis administrada más frecuentemente en los dos estudios clínicos de dosis flexible fue de 20 mg/día.

Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento continuo.

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

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

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

El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar la farmacoterapia.

Niños y adolescentes (10-17 años): Administrar olanzapina y fluoxetina en combinación una vez al día por la noche, comenzando generalmente con 2,5 mg de olanzapina y 20 mg de fluoxetina. Realizar ajustes de la dosis, si está

356

indicado, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad. La seguridad de la coadministración de dosis superiores a 12 mg de olanzapina con 50 mg de fluoxetina no ha sido evaluada en estudios clínicos pediátricos. El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar la farmacoterapia.

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

Combinación de fluoxetina y olanzapina: depresión resistente al tratamiento (definida como un Trastorno Depresivo Mayor en pacientes que no responden a dos tratamientos separados de diferentes antidepresivos de dosis y duración adecuadas durante un mismo episodio).

Administrar la fluoxetina en combinación con olanzapina por vía oral una vez al día por la noche, independientemente de las comidas, comenzando generalmente con 5 mg de olanzapina por vía oral y 20 mg de fluoxetina. Si se indicaran ajustes de dosis, pueden realizarse de acuerdo con la eficacia y tolerancia, dentro de los rangos de dosis de olanzapina por vía oral entre 5 y 20 mg y fluoxetina entre 20 y 50 mg. Se demostró eficacia antidepresiva con olanzapina y fluoxetina en combinación con un rango de dosis de olanzapina de 6 a 18 mg y fluoxetina de 25 a 50 mg.

El médico debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar la farmacoterapia.

La seguridad de la co-administración de dosis superiores a 18 mg de olanzapina con 75 mg de fluoxetina no ha sido evaluada en estudios clínicos.

La monoterapia con fluoxetina no está indicada para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (definida como un Trastorno Depresivo Mayor en pacientes que no responden a dos tratamientos separados de diferentes antidepresivos de dosis y duración adecuadas durante un mismo episodio).

Dosificación en poblaciones especiales:

Tratamiento de mujeres embarazadas - Al tratar a mujeres embarazadas con PROZAC, el médico debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento. El Trastorno Disfórico Premestrua (TDPM) no existe en el embarazo. Sin embargo, si hay necesidad de tratar a mujeres embarazadas con fluoxetina, el médico debe considerar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios del tratamiento. Los recién nacidos expuestos a ISRS o INSRS al final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación enteral (*ver Uso en poblaciones específicas*).

Pacientes geriátricos - Considerar una dosis menor o menos frecuente en personas de edad avanzada (*ver Uso en poblaciones específicas*).

Insuficiencia hepática - Al igual que con muchos otros medicamentos, usar una dosis menor o menos frecuente en pacientes con insuficiencia hepática [*ver Propiedades Farmacológicas y Uso en poblaciones específicas*].

Enfermedades concomitantes - Los pacientes con enfermedad concurrente o tratados con múltiples medicaciones concomitantes pueden requerir ajustes en la dosis (*ver Propiedades Farmacológicas y Advertencias y precauciones*).

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

Discontinuación del tratamiento:

Han sido reportados síntomas asociados con la discontinuación de la fluoxetina, ISRS y ISRN (*ver Advertencias y Precauciones*).


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

357

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

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

Uso de PROZAC con otros IMAO, como linezolida o azul de metileno:

No iniciar la administración de PROZAC en un paciente que está siendo tratado con linezolida o azul de metileno por vía intravenosa debido a que hay un riesgo mayor de síndrome serotoninérgico. En un paciente que requiere el tratamiento urgente de una enfermedad psiquiátrica deben considerarse otras intervenciones, incluida la hospitalización (ver *Contraindicaciones*).

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo tratamiento con PROZAC puede requerir tratamiento urgente con linezolida o azul de metileno por vía intravenosa. Si no se dispone de alternativas aceptables al tratamiento con linezolida o azul de metileno por vía intravenosa y los beneficios potenciales del mismo se consideran superiores a los riesgos de síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, la administración de PROZAC debe detenerse inmediatamente y pueden administrarse linezolida o azul de metileno por vía intravenosa. Debe monitorearse al paciente para detectar síntomas de síndrome serotoninérgico durante 5 semanas o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno por vía intravenosa, lo que ocurra primero. El tratamiento con PROZAC puede reanudarse 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno por vía intravenosa (ver *Advertencias y precauciones*).

El riesgo de la administración de azul de metileno por una vía no intravenosa (tal como comprimidos orales o por inyección local) o en dosis intravenosas muy inferiores a 1 mg/kg con PROZAC no está claro. No obstante, el médico debe ser consciente de la posibilidad de síntomas emergentes de síndrome serotoninérgico con dicho uso (ver *Advertencias y precauciones*).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad.- La fluoxetina está contraindicada en pacientes que son hipersensibles a la fluoxetina o a cualquier componente de la fórmula.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs).- El uso de un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos con PROZAC® o dentro de las 5 semanas luego de interrumpir el tratamiento con PROZAC® está contraindicado debido a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico. El uso de PROZAC® dentro de los 14 días de interrumpir la administración de un IMAO destinado a tratar trastornos psiquiátricos también está contraindicado (ver *Posología y modo de administración y Advertencias y Precauciones*).

Iniciar tratamiento con PROZAC® en un paciente tratado con un IMAO, como linezolida o azul de metileno por vía intravenosa, también está contraindicado debido a un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico (ver *Posología y modo de administración y Advertencias y Precauciones*).

Otras contraindicaciones:

Está contraindicado el uso concomitante de PROZAC® con:

- Pimozida (ver *Advertencias y Precauciones e Interacciones*)
- Tioridazina (ver *Advertencias y Precauciones e Interacciones*)

La pimozida y la tioridazina prolongan el intervalo QT. PROZAC® puede incrementar los niveles de pimozida y tioridazina a través de la inhibición del citocromo CYP2D6. PROZAC® también puede prolongar el intervalo QT.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ROXANA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
IF-2018-26505653-APN-DERM#25 ANMAT

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

358

Pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes: Pacientes, tanto adultos como niños, con trastorno depresivo mayor pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o una exacerbación de la ideación y conducta suicida o cambios inusuales en su conducta estén o no tomando antidepresivos. Dicho riesgo puede persistir aunque ocurra una remisión significativa.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de algunos otros desórdenes psiquiátricos, y estos desórdenes por sí mismos son los más fuertes predictores del suicidio. Existe desde hace mucho tiempo la preocupación de que los antidepresivos puedan jugar un rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y en la exacerbación de la ideación y conducta suicida en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Aunque estudios controlados con placebo a corto plazo con antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que éstos aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años de edad) con Trastorno Depresivo Mayor y otros desórdenes psiquiátricos, estudios controlados con placebo a corto plazo no mostraron aumento en el riesgo de suicidalidad en adultos mayores de 24 años de edad e incluso hubo una disminución en adultos mayores de 65 años tratados con antidepresivos.

Los estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, trastornos obsesivo-compulsivo (TOC) u otros desórdenes psiquiátricos, incluyeron un total de 24 estudios de corto plazo con 9 antidepresivos en más de 4.400 pacientes.

Los estudios clínicos controlados con placebo en adultos con Trastorno Depresivo Mayor u otros desórdenes psiquiátricos, incluyeron un total de 295 estudios de corto plazo (mediana de la duración de 2 meses) con 11 antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) entre los antidepresivos estudiados, pero una tendencia hacia el incremento de dicho riesgo en los pacientes adultos más jóvenes para casi todos los antidepresivos estudiados. Asimismo, se encontraron diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad entre las diferentes indicaciones evaluadas siendo Trastorno Depresivo Mayor la de más alta incidencia. Si bien existieron diferencias en el riesgo de suicidalidad entre los pacientes tratados con el antidepresivo y los tratados con el placebo, éstas fueron relativamente estables entre los diferentes grupos etarios y las indicaciones evaluadas. Dichas diferencias (diferencia fármaco-placebo en el número de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes tratados) se observan en la Tabla 1.

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

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

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

No se sabe si el riesgo de ideación suicida se extiende al uso de largo plazo. Sin embargo, existe evidencia substancial de los estudios de mantenimiento controlados con placebo en pacientes adultos con Trastorno Depresivo Mayor que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

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


FERNANDA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MÁRCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

350

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

- a) Que la indicación sea hecha por médicos 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 tratados con antidepresivos ISRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes 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.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Síndrome Serotoninérgico: Se ha reportado el desarrollo de Síndrome Serotoninérgico potencialmente fatal con Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (ISRN) e Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) solos, incluyendo tratamiento con Prozac® pero particularmente, cuando se usan concomitantemente con drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, bupirona, anfetaminas y Hierba de San Juan) y con drogas que afectan el metabolismo de la serotonina (en particular, IMAOs, tanto los destinados para el tratamiento de trastornos psiquiátricos como otros, como linezolida y azul de metileno por vía intravenosa).

El Síndrome Serotoninérgico puede incluir los siguientes síntomas: cambios del estado mental (por ejemplo; agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo; taquicardia, presión sanguínea lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertemia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, incoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo; náusea, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados para la aparición de Síndrome Serotoninérgico.

El uso concomitante de Prozac® con IMAOs destinados a tratar trastornos psiquiátricos está contraindicado. Tampoco debe iniciarse la administración de Prozac® a un paciente que está siendo tratado con un IMAO como linezolida o azul de metileno por vía intravenosa. Todos los informes acerca del azul de metileno que proporcionaron información sobre la vía de administración involucraron la administración intravenosa en el rango de dosis de 1 mg/kg a 8 mg/kg. Ningún informe incluyó la administración de azul de metileno por otras vías (tales como comprimidos orales o inyección local en los tejidos) o en dosis más bajas. Puede haber circunstancias en las que es necesario iniciar el tratamiento con un IMAO tal como linezolida o azul de metileno por vía intravenosa en un paciente que toma PROZAC®. El tratamiento con PROZAC® debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con un IMAO (ver *Contraindicaciones y Posología y administración*).

Si el uso concomitante de PROZAC® con otros fármacos serotoninérgicos, es decir, triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, bupirona, triptófano, anfetaminas y hierba de San Juan esta clínicamente justificado, los pacientes deben ser conscientes de un posible aumento en el riesgo de síndrome serotoninérgico, en particular durante el inicio del tratamiento y cuando haya incrementos de dosis.

El tratamiento con PROZAC® y cualquier agente serotoninérgico concomitante debe interrumpirse inmediatamente si se producen los eventos anteriores y debe iniciarse un tratamiento sintomático de soporte.


ALICIA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MAR 2018 26001600 APN-DERM/75 NMAT
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

Reacciones alérgicas y erupciones cutáneas: En 4 ensayos clínicos para TDPM, el 4% de 415 pacientes tratados con PROZAC® reportaron erupción cutánea y/o urticaria. Ninguno de estos casos se clasificó como serio y 2 de 415 pacientes (ambos recibieron 60 mg) fueron retirados del tratamiento debido a erupción cutánea y/o urticaria.

En los ensayos clínicos realizados en Estados Unidos, el 7 % de 10.782 pacientes desarrollaron varios tipos de erupciones cutáneas y/o urticarias. Entre los casos de erupciones cutáneas y/o urticaria reportados en los ensayos clínicos previos a la comercialización, casi un tercio fueron retirados del tratamiento debido a erupciones cutáneas y/o signos o síntomas sistémicos asociados con erupciones cutáneas. Los hallazgos clínicos notificados en asociación con erupción cutánea incluyen fiebre, leucocitosis, artralgias, edema, síndrome de túnel carpiano, dificultad respiratoria, linfadenopatía, proteinuria y elevación leve de las transaminasas. La mayoría de los pacientes mejoró rápidamente con la discontinuación de la fluoxetina y/o tratamiento adyuvante con antihistamínicos o esteroides, y se reportó que todos los pacientes que experimentaron estas reacciones se recuperaron completamente.

En los ensayos previos a la comercialización, 2 pacientes desarrollaron una enfermedad cutánea sistémica grave. En ninguno de los pacientes hubo un diagnóstico inequívoco, pero se consideró que uno de ellos tuvo vasculitis leucitoclástica y el otro un síndrome descamativo severo que fue considerado alternativamente como vasculitis o eritema multiforme. Otros pacientes han tenido síndromes sistémicos que sugirieron enfermedad del suero.

Desde la introducción del Prozac® reacciones sistémicas, posiblemente relacionadas con vasculitis e incluyendo síndrome tipo lupus, se han desarrollado en pacientes con erupción cutánea. A pesar de que estas reacciones son raras, pueden ser graves, involucrando el pulmón, riñón o hígado. Se reportó la ocurrencia de casos de muerte en asociación con estas reacciones sistémicas.

Se han reportado reacciones anafilactoides, incluyendo broncoespasmo, angiodema, laringoespasmo y urticaria solos o en combinación.

Raramente se reportaron reacciones pulmonares, incluyendo procesos inflamatorios de histopatología variable y/o fibrosis. Estas reacciones han ocurrido con disnea como el único síntoma precedente.

Se desconoce si estas reacciones sistémicas y erupciones cutáneas tienen una causa común subyacente o se deben a diferentes etiologías o procesos patológicos. Es más, una base inmunológica subyacente para estas reacciones no ha sido identificada. Ante la aparición de erupción cutánea u otro fenómeno posiblemente alérgico para el cual no se puede identificar una etiología alternativa, se debe discontinuar el tratamiento con Prozac®.

Examen para detección de Trastorno Bipolar y monitoreo de Manía/Hipomanía en los pacientes: Un episodio depresivo mayor puede ser la manifestación inicial de un Trastorno Bipolar. Generalmente se acepta (a pesar de no estar establecido en ensayos clínicos) que el tratamiento de tales episodios solamente con un antidepresivo puede incrementar la posibilidad de precipitar un episodio mixto/ maniaco en pacientes con riesgo de desarrollar trastorno bipolar. Se desconoce si algunos de los síntomas descritos de empeoramiento clínico y riesgo de suicidio representan tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo los pacientes deben ser examinados adecuadamente para determinar si tienen riesgo de Trastorno Bipolar; tal examen debe incluir una detallada historia psiquiátrica, incluyendo historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Debe notarse que la monoterapia con Prozac® no está indicada en el tratamiento de los episodios depresivos asociados al Trastorno Bipolar I.

En ensayos clínicos controlados contra placebo para Trastorno Depresivo Mayor realizados en Estados Unidos, se reportó manía/hipomanía en un 0.1 % de los pacientes tratados con Prozac® y en 0.1 % de los pacientes tratados con placebo. La activación de manía/hipomanía también se reportó en una pequeña proporción de pacientes con Trastorno Afectivo Mayor tratados con otras drogas comercializadas efectivas para el tratamiento de Trastorno Depresivo Mayor (ver *Uso en Poblaciones específicas*).

En ensayos clínicos controlados contra placebo para TOC realizados en Estados Unidos, se reportó manía/hipomanía en 0.8 % de los pacientes tratados con Prozac® y en ningún paciente tratado con placebo.

No se reportó manía/hipomanía en ningún paciente participante de los ensayos clínicos para bulimia controlados contra placebo en los Estados Unidos. En los ensayos clínicos realizados en Estados Unidos se reportó manía/hipomanía en 0,7 % de los 10.782 pacientes (ver *Uso en Poblaciones específicas*).

Ningún paciente tratado con PROZAC® en 4 ensayos clínicos para TDPM (N=415) reportó manía/hipomanía. En todos los ensayos clínicos de fluoxetina realizados en Estados Unidos para condiciones distintas del TDPM, el 0,7% de 10782 pacientes reportaron manía/hipomanía. La activación de la manía/hipomanía puede ocurrir con medicamentos usados para tratar la depresión, especialmente en pacientes predispuestos al Trastorno bipolar I.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IF-2018-26505653-APN-DERM#ANMAT

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

361

Convulsiones: En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en Estados Unidos para Trastorno depresivo mayor, se informaron convulsiones (o reacciones descritas que posiblemente han sido convulsiones) en el 0,1% de los pacientes tratados con PROZAC® y el 0,2% de los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente informo convulsiones en ensayos clínicos controlados con placebo realizados en Estados Unidos para TOC o Bulimina. Ningún paciente tratado con PROZAC en 4 ensayos clínicos de TDPM (N=415) informaron convulsiones. En ensayos clínicos de PROZAC® realizados en Estados Unidos, el 0.2% de 10.782 pacientes informaron convulsiones. El porcentaje parece ser similar al asociado con otros fármacos comercializados eficaces en el tratamiento del Trastorno depresivo mayor.

PROZAC® debe ser iniciado con cuidado en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Alteración del apetito y peso: Una pérdida significativa de peso, especialmente en pacientes deprimidos de bajo peso o bulímicos, puede ser un resultado indeseable del tratamiento con PROZAC®.

En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en Estados Unidos para trastorno depresivo mayor, el 11% de los pacientes tratados con PROZAC® y el 2% de los pacientes tratados con placebo informaron anorexia (pérdida del apetito). Se informó pérdida de peso en el 1,4% de los pacientes tratados con PROZAC® y en el 0,5% de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, solo en raras ocasiones los pacientes interrumpieron el tratamiento con PROZAC® debido a la anorexia o la pérdida de peso (ver *Uso en poblaciones específicas*).

En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en Estados Unidos para TOC, el 17% de los pacientes tratados con fluoxetina y el 10% de los pacientes tratados con placebo informaron anorexia (pérdida del apetito). Un paciente interrumpió el tratamiento con PROZAC® debido a la anorexia (ver *Uso en poblaciones específicas*).

En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en Estados Unidos para bulimia nerviosa, el 8% de los pacientes tratados con 60 mg de PROZAC® y el 4% de los pacientes tratados con placebo informaron anorexia (pérdida del apetito). Los pacientes tratados con 60 mg de PROZAC® perdieron en promedio 0,45 kg en comparación con una ganancia de 0,16 kg en los pacientes tratados con placebo en el ensayo doble ciego de 16 semanas. Debe monitorearse el cambio en el peso durante el tratamiento.

En dos ensayos clínicos controlados con placebo para TDPM, los pacientes tratados con PROZAC® informaron cambios en el apetito y el peso (ver *Tabla 2*). Para las dosis individuales de PROZAC® 20 mg administradas como dosis continua e intermitente, ver *Tabla 4*.

Tabla 2: Reacciones adversas emergentes del tratamiento apetito y peso alterado: Incidencia en los ensayos clínicos controlados con placebo con TDPM

Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas			
Reacción adversa emergente del tratamiento	20 mg (continua e intermitente)	60 mg (continua)	Placebo (combinados)
Anorexia (disminución del apetito)	4%	13%	2%
Pérdida de peso (>7%)	7%	12%	3%
Aumento de peso (>7%)	8%	6%	1%

En los ensayos clínicos de fluoxetina controlados con placebo realizados en Estados Unidos para otras indicaciones aprobadas, también han reportado cambios en el apetito y peso (ver *Reacciones adversas, tabla 8*).

Sangrado Anormal. Los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (ISRN) e Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), incluyendo fluoxetina, podrían incrementar el riesgo de reacciones de sangrado. El uso concomitante de ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, warfarina y otros anticoagulantes podrían aumentar dicho riesgo. Estudios epidemiológicos subsecuentes han demostrado la asociación entre el uso de dichas drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de la serotonina y la

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUO. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
LIL-2018-26505693-APN-DERM#ANMAT
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUO. ARGENTINA

362

ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Las reacciones de sangrado relacionadas con ISRN e ISRS suelen estar dentro del rango que va desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias que atentan contra la vida.

Asimismo, los pacientes deben ser advertidos acerca del uso concomitante de fluoxetina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ácido acetil salicílico, warfarina u otras drogas que afecten la coagulación (*ver INTERACCIONES*).

Glaucoma de ángulo estrecho. La dilatación de la pupila que se produce luego del uso de muchos fármacos antidepresivos, incluido PROZAC®, puede desencadenar un ataque de cierre angular en un paciente con ángulos estrechos anatómicos que no presenta una iridectomía patente.

Hiponatremia. Se ha reportado hiponatremia durante tratamientos con ISRNs e ISRSs, incluyendo Prozac®. En muchos de los casos, dicha hiponatremia aparece como el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Se han reportado casos con valores de sodio sérico menores a 110 mmol/L los cuales parecen ser reversibles cuando Prozac® fue discontinuado.

Pacientes de edad avanzada, aquellos que están tomando diuréticos o quienes tienen depleción de volumen por alguna causa podrían tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRNs e ISRSs (*ver Uso en poblaciones específicas*).

Se debe considerar la discontinuación de Prozac® y una intervención médica apropiada en pacientes con hiponatremia sintomática.

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

Ansiedad e Insomnio. En estudios clínicos controlados con placebo realizados en Estados Unidos para Trastorno depresivo mayor, el 12% al 16% de los pacientes tratados con Prozac® y el 7% al 9% de los pacientes tratados con placebo reportaron ansiedad, nerviosismo e insomnio.

En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en Estados Unidos para TOC, se reportó insomnio en el 28% de los pacientes tratados con PROZAC® y en el 22% de los pacientes tratados con placebo. Se reportó ansiedad en el 14% de los pacientes tratados con PROZAC® y en el 7% de los pacientes tratados con placebo.

En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en Estados Unidos para bulimia nerviosa, se reportó insomnio en el 33% de los pacientes tratados con 60 mg de PROZAC®, y en el 13% de los pacientes tratados con placebo. Se reportó ansiedad y nerviosismo, respectivamente, en el 15% y el 11% de los pacientes tratados con 60 mg de PROZAC y en el 9% y el 5% de los pacientes tratados con placebo.

Entre las reacciones adversas más comunes asociadas con discontinuación (incidencia de por lo menos el doble comparada con la del placebo y al menos de 1% para Prozac® en estudios clínicos donde se recolectaron solo reacciones primarias asociadas con discontinuación) en estudios clínicos con fluoxetina controlados con placebo realizados en Estados Unidos estuvieron ansiedad (2% en Trastorno Obsesivo Compulsivo), insomnio (1% en indicaciones combinadas y 2% en Bulimia nerviosa) y nerviosismo (1% en Trastorno Depresivo Mayor) (*ver Tabla 5*).

En 2 ensayos clínicos controlados con placebo para TDPM, los pacientes tratados con PROZAC® reportaron ansiedad, nerviosismo e insomnio (*ver Tabla 3*).

Para las tasas de ansiedad, nerviosismo e insomnio con PROZAC® 20 mg administrados como dosis continua o intermitente, ver Tabla 8.

Tabla 3: Reacciones adversas emergentes del tratamiento ansiedad e insomnio: Incidencia en ensayos clínicos controlados con placebo para TDPM.

Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas			
Reacción adversa emergente del tratamiento	20 mg (continua e intermitente)	60 mg (continua)	Placebo (combinados)
Ansiedad	3%	9%	4%

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

MARCELA MAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
IF-2018-2650565-ANMAT-DEMA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

363

Nerviosismo	5%	9%	3%
Insomnio	9%	26%	7%

Ansiedad, nerviosismo e insomnio estuvieron asociados con la discontinuación de PROZAC® (ver Tabla 4 y Advertencias y precauciones).

Tabla 4: Ansiedad, nerviosismo e insomnio: Tasas de discontinuación del tratamiento en los ensayos clínicos controlados con placebo en TDPM.

Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas			
Reacciones adversa emergente del tratamiento	20 mg (continua e intermitente)	60 mg (continua)	Placebo (combinados)
Ansiedad	0%	6%	1%
Nerviosismo	1%	0%	0.5%
Insomnio	1%	4%	0.5%

En los ensayos clínicos de fluoxetina controlados con placebo para otras indicaciones aprobadas, la ansiedad, el nerviosismo e insomnio han sido una de las reacciones adversas más frecuente (ver Reacciones Adversas).

Prolongación del intervalo QT. Se han reportado casos post-comercialización de prolongación de intervalo QT y arritmia ventricular incluido Torsades de Pointes en pacientes tratados con PROZAC®.

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

PROZAC® es principalmente metabolizado por el CYP2D6 (ver Contraindicaciones, Reacciones Adversas, Interacciones, Sobredosis y Propiedades Farmacológicas).

Pimozida y Tioridazina están contraindicadas para ser usadas junto con PROZAC®. Debe evitarse el uso concomitante de drogas que se conoce prolongan el intervalo QT. Estos incluyen antipsicóticos específicos (por ejemplo ziprasidona, iloperidona, clorpromazina, mesoridazina, droperidol); antibióticos específicos (por ejemplo eritromicina, gatifloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin); anti-arrítmicos clase IA (por ejemplo quinidina, procainamida); anti-arrítmicos clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol); y otros medicamentos (por ejemplo pentamidina, levometadil acetato, metadona, halofantrina, mefloquina, dolasetron mesilato, probucool o tacrolimus) (ver Interacciones y Propiedades Farmacológicas).

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

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes.

La experiencia clínica con Prozac® en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes, es limitada. Por ello se debe tener precaución cuando se use Prozac® en pacientes con enfermedades o condiciones médicas que puedan afectar el metabolismo y las respuestas hemodinámicas.

Cardiovascular: la fluoxetina no ha sido evaluada o utilizada en extensión apreciable en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos han sido sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos realizados antes de la comercialización del producto. Sin embargo, se evaluaron retrospectivamente los electrocardiogramas de 312 pacientes que recibieron Prozac® en ensayos doble ciego (para una condición que no sea TDPM) y no se observaron anomalías de la conducción que resultaran en bloqueo cardíaco. La frecuencia cardíaca se redujo en aproximadamente 5 latidos/minuto.

RODRIGO SUTTI
 COORDINADOR
 CIEN Y FARMACIA SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 E.I. IP-2018-20505-05900-APN-DERM/25 ANMAT

364

Control glucémico: En pacientes con diabetes, PROZAC puede alterar el control glucémico. Ha ocurrido hipoglucemia durante el tratamiento con fluoxetina y se ha desarrollado hiperglucemia después de la suspensión del medicamento. Quizá sea necesario ajustar la dosificación de insulina y/o hipoglucemiantes orales al iniciar o suspender el tratamiento con clorhidrato de fluoxetina.

Efectos sobre la habilidad para manejar y utilizar maquinaria. Cualquier medicamento psicoactivo puede afectar el juicio, el pensamiento o la habilidad motriz. Se debe de recomendar a los pacientes que eviten manejar un automóvil u operar maquinarias peligrosas, hasta que tengan una certeza razonable de que su desempeño no está afectado.

Vida Media de Eliminación larga. Debido a lo prolongado de las vidas medias de fluoxetina y su metabolito principal, norfluoxetina, los cambios en la dosis no se verán reflejados a nivel plasmático sino luego de varias semanas afectando las estrategias tanto para encontrar la dosis final como para el retiro del tratamiento. Esto hace que potencialmente se puedan tener consecuencias cuando se prescriben medicamentos que puedan interactuar con fluoxetina y norfluoxetina, después de la suspensión de fluoxetina (ver *Propiedades Farmacológicas*).

Discontinuación del Tratamiento. Durante la comercialización de Prozac® así como de otros Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina ha habido reportes de eventos adversos ocurridos luego de la discontinuación, particularmente abrupta, de estas drogas. Dichos eventos adversos incluyen: humor disfórico, irritabilidad, agitación, vértigo, disturbios sensoriales (por ejemplo parestesias tales como sensaciones de shock eléctrico) ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargia, labilidad emocional, insomnio e hipomanía. Aunque estas reacciones son generalmente autolimitantes, ha habido informes de síntomas de discontinuación graves. Debe monitorearse a los pacientes para detectar estos síntomas cuando se interrumpe el tratamiento con PROZAC®. Se recomienda siempre que sea posible una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta. Si se producen síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o la discontinuación del tratamiento, puede considerarse entonces el restablecimiento de la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual. La concentración plasmática de fluoxetina y norfluoxetina disminuye gradualmente al concluir la terapia, lo que puede minimizar el riesgo de síntomas de discontinuación con este medicamento.

Interacciones

Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAOs). (ver *Posología y modo de administración, Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*).

Drogas activas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). Se recomienda tener cuidado al administrar Prozac® en forma concomitante con drogas activas a nivel del Sistema Nervioso Central. En la evaluación de casos individuales, se recomienda usar dosis iniciales menores del medicamento concomitante, usar esquemas conservadores de titulación y monitoreo de la condición clínica (*Propiedades Farmacológicas*).

Medicamentos serotoninérgicos u otros medicamentos o sustancias con actividad serotoninérgica. (ver *Posología y modo de administración, Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*).

Drogas que interfieren con la hemostasis (AINES, Aspirina, Warfarina, etc). La liberación de la Serotonina por las plaquetas juega un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de drogas antipsicóticas que interfieren en la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Dichos estudios también han demostrado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o Aspirina potencian el riesgo de sangrado.

Se han reportado alteraciones en el efecto anticoagulante, incluyendo incremento del sangrado, cuando se coadministraron ISRN o ISRS y warfarina. Como se recomienda para el uso concomitante de warfarina y muchos otros medicamentos, la coagulación de los pacientes que reciban tratamiento con warfarina y a quienes se inicie o suspenda fluoxetina debe ser vigilada estrechamente (ver *Advertencia y Precauciones*).


ROMINA LAURINO
APODERADA
E.L. LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
E.L. LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
IF-2018-26505653-APN-DERMA#ANMAT

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

365

Tratamiento electroconvulsivo (TEC). No existen ensayos clínicos que establezcan el beneficio del uso combinado del TEC y la fluoxetina. Ha habido reportes raros de convulsiones prolongadas en pacientes tomando fluoxetina que estaban recibiendo tratamiento electroconvulsivo.

Potencial de otros Fármacos para afectar a la Fluoxetina

Medicamentos fuertemente unidos a proteínas plasmáticas. Debido a que la fluoxetina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, podría producirse un evento adverso producto del desplazamiento de la fluoxetina por otro medicamento que también se una fuertemente a la proteína plasmática (*ver Propiedades Farmacológicas*).

Potencial de la Fluoxetina para afectar otros Fármacos

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

Aunque no se ha realizado un estudio específico con pimozida y fluoxetina, la posibilidad de interacciones entre fármacos o prolongación de QT justifica limitar el uso concomitante de pimozida y PROZAC® (*ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones e Interacciones*).

Tioridazina. No debe administrarse tioridazina con PROZAC® o deberán pasar un mínimo de 5 semanas tras haberse interrumpido PROZAC® debido al riesgo de prolongación del intervalo QT (*ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones e Interacciones*). En un estudio de 19 sujetos varones sanos, que incluyó 6 agentes de hidroxilación de debrisoquina lentos y 13 rápidos, una única dosis oral de 25 mg de tioridazina produjo una C_{máx} 2,4 veces superior y un área bajo la curva (ABC) 4,5 veces superior para tioridazina en los agentes de hidroxilación lentos en comparación con los agentes de hidroxilación rápidos. Se piensa que la tasa de hidroxilación de debrisoquina depende del nivel de actividad de la isoenzima CYP2D6. Por tanto, este estudio sugiere que los fármacos que inhiben CYP2D6, tales como determinados ISRS, incluyendo fluoxetina, producirán niveles plasmáticos elevados de tioridazina.

La administración de la Tioridazina produce una prolongación, relacionada con la dosis, del intervalo QT la cual está asociada con arritmias ventriculares serias tales como arritmias tipo *Torsades de Pointes* y muerte súbita. Este riesgo se espera que se incremente con la inhibición del metabolismo de la tioridazina inducido por fluoxetina.

Medicamentos metabolizados por la isoenzima CYP2D6. La fluoxetina inhibe la actividad de la isoenzima CYP2D6, y podría hacer que individuos con actividad metabólica normal para el CYP2D6 se comporten como metabolizadores lentos. La coadministración de fluoxetina con otros medicamentos que son metabolizados por la isoenzima CYP2D6, incluyendo ciertos antidepresivos (por ejemplo Antidepresivos Tricíclicos), antipsicóticos (por ejemplo fenotiazinas y la mayoría de los atípicos) y antiarrítmicos (por ejemplo propafenona, flecainida y otros) deben ser enfocada con precaución. El tratamiento con medicamentos que son metabolizados primordialmente por la isoenzima CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico relativamente estrecho, debe iniciarse en el límite inferior del rango de dosificación si el paciente está recibiendo fluoxetina en forma concomitante o si la ha tomado durante las 5 semanas anteriores. Así, sus requerimientos posológicos se asemejarán a los de un metabolizador lento. Si fluoxetina se va a agregar al régimen de tratamiento de un paciente que ya está recibiendo un medicamento metabolizados por la isoenzima CYP2D6, se debe de considerar la necesidad de reducir la dosis del medicamento original. Los medicamentos con índice terapéutico estrecho representan la más grande preocupación (por ejemplo flecainida, propafenona, vinblastina y antidepresivos tricíclicos).

Debido al riesgo de arritmias ventriculares serias y muerte súbita potencialmente asociadas con elevación de los niveles plasmáticos de tioridazina, la tioridazina no debe ser administrada con fluoxetina o por lo menos no debe hacerse sino hasta 5 semanas posteriores a la discontinuación de la fluoxetina (*ver CONTRAINDICACIONES*).

Antidepresivos tricíclicos (ATCs). En dos estudios, los niveles plasmáticos previamente estables de imipramina y desipramina han aumentado más de 2 a 10 veces cuando se administró fluoxetina en combinación. Esta influencia puede persistir durante 3 semanas o más después de discontinuar la fluoxetina. Por lo tanto, puede ser necesario reducir la dosis de ATC cuando se coadministra fluoxetina o si se ha discontinuado recientemente (*ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas*).

Benzodiacepinas. La vida media del diazepam administrado concomitantemente con fluoxetina podría verse prolongada en algunos pacientes (*ver Propiedades Farmacológicas*). La coadministración de alprazolam y fluoxetina ha resultado en un incremento de las concentraciones plasmáticas de alprazolam y en una consiguiente disminución del rendimiento psicomotor debido al incremento de los niveles de alprazolam.

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

MARCELA LAURINO
APODERADA
Eli Lilly Interamerica Inc. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
Eli Lilly Interamerica Inc. SUC. ARGENTINA
15/25

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

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

Litio. Ha habido reportes de aumento y disminución de los niveles de litio cuando éste fue usado concomitantemente con fluoxetina. Se ha reportado casos de toxicidad por litio y efectos serotoninérgicos incrementados. Los niveles de litio deben ser monitoreados cuando se administra concomitantemente con fluoxetina (ver *Advertencias y Precauciones*).

Medicamentos fuertemente unidos a proteínas plasmáticas. Debido a que la fluoxetina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, la administración de fluoxetina a un paciente que esté tomando otro medicamento que también se una fuertemente a las proteínas (por ejemplo warfarina, digitoxina) puede causar un cambio en las concentraciones plasmáticas de cualquiera de ellos lo cual potencialmente resultaría en un evento adverso (ver *Propiedades Farmacológicas*).

Drogas metabolizadas por la isoenzima CYP3A4. En un estudio de interacción in vivo que incluía co-administración de fluoxetina con dosis simples de terfenadina (sustrato de la CYP3A4) no ocurrieron aumentos de las concentraciones plasmáticas de terfenadina durante la administración concomitante con fluoxetina. Además, estudios in vitro han demostrado que el ketoconazol (un potente inhibidor de la actividad del CYP3A4) es por lo menos 100 veces más potente que la fluoxetina y la norfluoxetina como inhibidor del metabolismo de diversos sustratos para esta enzima incluyendo astemizol, cisaprida y midazolam. Esta data indica que la magnitud de la inhibición de la actividad de la CYP3A4 por la fluoxetina no parece ser de significancia clínica.

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

Fármacos que prolongan el intervalo QT.

No use PROZAC® en combinación con tioridazina o pimozida. Use PROZAC® con precaución cuando se combine con otras drogas que causan prolongación del intervalo QT. Estos incluyen antipsicóticos específicos (por ejemplo ziprasidona, iloperidona, clorpromazina, mesoridazina, droperidol); antibióticos específicos (por ejemplo eritromicina, gatifloxacina, moxifloxacina, sparfloxacina); anti-arrítmicos clase IA (por ejemplo quinidina, procainamida); anti-arrítmicos clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol); y otros medicamentos (por ejemplo pentamidina, levometadil acetato, metadona, halofantrina, mefloquina, dolasetron mesilato, probucol o tacrolimus). PROZAC® es principalmente metabolizado por el CYP2D6. Tratamientos concomitantes con inhibidores del CYP2D6 pueden incrementar las concentraciones de PROZAC®. El uso concomitante de otras drogas de alta unión a las proteínas plasmáticas puede incrementar la concentración de PROZAC® (ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, Interacciones y Propiedades Farmacológicas*).


Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo: Prozac® debe ser usado durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto. Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos al nacer, pérdidas u otros resultados adversos sin importar la exposición a medicamentos.

Tratamiento de mujeres embarazadas durante el primer trimestre: no existen estudios clínicos adecuados y bien controlados acerca del uso de fluoxetina en mujeres embarazadas. Los resultados de un número de estudios epidemiológicos que evaluaron el riesgo de la exposición a fluoxetina durante el primer trimestre del embarazo han sido inconsistentes. Más de 10 estudios de cohorte y de caso-control fallaron en demostrar un aumento del riesgo de malformaciones congénitas en general. Sin embargo, un estudio prospectivo de cohorte sugiere un potencial riesgo de defectos cardiovasculares en infantes de madres (N=253) expuestas a fluoxetina durante el primer trimestre del embarazo comparado con el de infantes de madres (N=1359) que no fueron expuestas a fluoxetina. No hubo un patrón específico para las malformaciones cardiovasculares. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal en general.


ROMINA LAURINO
APODERADA
EL LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

367

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

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

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

Al tratar a una mujer embarazada con PROZAC®, el médico debe considerar cuidadosamente los riesgos potenciales de tomar un ISRS, junto con los beneficios establecidos del tratamiento de la depresión con antidepresivos. La decisión solo puede tomarse considerando cada caso en particular (*ver Posología y modo de administración*).

Datos en animales: En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogenicidad luego de la administración de fluoxetina a dosis de hasta 12,5 y 15 mg/kg/día, respectivamente (1,5 y 3,6 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 80 mg expresada en mg/m²) durante toda la organogénesis. Sin embargo, en estudios de reproducción en ratas, se produjo un aumento en las crías nacidas muertas, una disminución en el peso de las crías y un aumento en las muertes de las crías durante los primeros 7 días después del parto después de la exposición materna a 12 mg/kg/día (1,5 veces la MRHD expresada en mg/m²) durante la gestación o a 7,5 mg/kg/día (0,9 veces la MRHD expresada en mg/m²) durante la gestación y la lactancia. No hubo evidencia de neurotoxicidad para el desarrollo en las crías supervivientes de ratas tratadas con 12 mg/kg/día durante la gestación. La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías de rata fue de 5 mg/kg/día (0,6 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos expresada en mg/m²).

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

Uso en mujeres durante el período de lactancia: Debido a que PROZAC® se excreta en la leche humana, no se recomienda amamantar mientras se esté en tratamiento con PROZAC®. En una muestra de leche materna la concentración de fluoxetina, más norfluoxetina, fue de 70,4 ng/ml comparada con 295,0 ng/ml en el plasma de la madre. No se observaron efectos adversos en el lactante. En otro lactante, la concentración plasmática de fluoxetina fue de 340 ng/ml y de 208 ng/ml de norfluoxetina al segundo día de ser amamantado por una madre tratada con Prozac®. Este lactante tuvo llantos, trastornos del sueño, vómitos y diarrea.

Uso en pacientes geriátricos: Los ensayos clínicos de fluoxetina realizados en Estados Unidos incluyeron 687 pacientes ≥ 65 años de edad y 93 pacientes ≥ 75 años de edad. Se ha establecido la eficacia en pacientes geriátricos. Para obtener información farmacocinética en pacientes geriátricos, ver Propiedades Farmacológicas. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada. Los ISRS y los ISRS, incluida la fluoxetina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes

ROMINA LAURINO
AFODEPADA
EJECUTIVA INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
COPIE 0182650363-APN-DERM#ANMAT
EJECUTIVA INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

368

de edad avanzada, que pueden presentar un aumento del riesgo de esta reacción adversa (*ver Advertencias y precauciones*).

El diagnóstico de TDPM no aplica a mujeres postmenopáusicas.

Insuficiencia hepática: En sujetos con cirrosis hepática, disminuyó la depuración de la fluoxetina y su metabolito activo, norfluoxetina, aumentando así la vida media de eliminación de estas sustancias. En los pacientes con cirrosis debe utilizarse una dosis menor o menos frecuente de fluoxetina. Se recomienda precaución cuando se utiliza PROZAC® en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar a su metabolismo (*ver Posología y modo de administración y Propiedades Farmacológicas*).

Toxicología no clínica

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogenicidad: La administración de fluoxetina en la dieta a ratas y ratones durante 2 años a dosis de hasta 10 y 12 mg/kg/día, respectivamente [aproximadamente 1,2 y 0,7 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 80 mg expresada en mg/m²], no produjo ninguna evidencia de carcinogenicidad.

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

Deterioro de la fertilidad: Dos estudios de fertilidad realizados en ratas adultas a dosis de hasta 7,5 y 12,5 mg/kg/día (aproximadamente 0,9 y 1,5 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos expresada en mg/m²) indicaron que la fluoxetina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad. Sin embargo, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad cuando se trató a ratas jóvenes con fluoxetina (*ver Uso en poblaciones específicas*).

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

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (*ver Advertencias y precauciones*)
- Síndrome serotoninérgico (*ver Advertencias y precauciones*)
- Reacciones alérgicas y erupción cutánea (*ver Advertencias y precauciones*)
- Examen de los pacientes para detectar trastorno bipolar y monitoreo de manía/hipomanía (*ver Advertencias y precauciones*)
- Convulsiones (*ver Advertencias y precauciones*)
- Alteración del apetito y el peso (*ver Advertencias y precauciones*)
- Hemorragia anormal (*ver Advertencias y precauciones*)
- Glaucoma de ángulo estrecho (*ver Advertencias y precauciones*)
- Hiponatremia (*ver Advertencias y precauciones*)
- Ansiedad e insomnio (*ver Advertencias y precauciones*)
- Prolongación del intervalo QT (*ver Advertencias y precauciones*)
- Potencial de deterioro cognitivo y motor (*ver Advertencias y precauciones*)
- Reacciones adversas causadas por la discontinuación del tratamiento (*ver Advertencias y precauciones*)

Experiencia en Estudios Clínicos


ROMINA LAURINO
AFODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

IF-2018-26505653-APN-DERM#ANMAT

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

369

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar o predecir las tasas observadas en la práctica.

Se han administrado dosis múltiples de PROZAC® a 10.782 pacientes con diversos diagnósticos en ensayos clínicos realizados en Estados Unidos. Además, ha habido 425 pacientes que recibieron PROZAC® en ensayos clínicos de trastorno de angustia. Las frecuencias indicadas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa emergente del tratamiento del tipo listado. Una reacción se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras se recibía terapia después de la evaluación basal.

Incidencia en ensayos clínicos controlados con placebo de trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia (con exclusión de los datos de las extensiones de los ensayos) – La Tabla 5 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento más comunes asociadas con el uso de PROZAC® (incidencia de al menos 5% para PROZAC® y por lo menos el doble que para el placebo dentro de al menos 1 de las indicaciones) para el tratamiento de trastorno depresivo mayor, TOC y bulimia en ensayos clínicos controlados realizados en Estados Unidos y ensayos controlados de trastorno de angustia realizados en Estados Unidos más no realizados en Estados Unidos. La Tabla 7 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se produjeron en 2% o más pacientes tratados con PROZAC® y con una incidencia mayor que con el placebo que participaron en ensayos clínicos controlados de trastorno depresivo mayor, TOC y bulimia realizados en Estados Unidos y en ensayos clínicos controlados de trastorno de angustia realizados en Estados Unidos más no realizados en Estados Unidos. La Tabla 6 proporciona datos combinados del grupo de estudios que se proporcionan separadamente por indicación en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas emergentes del tratamiento más comunes: incidencia en ensayos clínicos controlados con placebo de trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia^{1,2}

Órganos y sistemas/ Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron eventos							
	Trastorno depresivo mayor		TOC		Bulimia		Trastorno de angustia	
	PROZAC (N=1728)	Placebo (N=975)	PROZAC (N=266)	Placebo (N=89)	PROZAC (N=450)	Placebo (N=267)	PROZAC (N=425)	Placebo (N=342)
Organismo en general								
Astenia	9	5	15	11	21	9	7	7
Síndrome gripal	3	4	10	7	8	3	5	5
Sistema cardiovascular								
Vasodilatación	3	2	5	--	2	1	1	--
Sistema digestivo								
Náuseas	21	9	26	13	29	11	12	7
Diarrea	12	8	18	13	8	6	9	4
Anorexia	11	2	17	10	8	4	4	1
Sequedad bucal	10	7	12	3	9	6	4	4
Dispepsia	7	5	10	4	10	6	6	2
Sistema nervioso								
Insomnio	16	9	28	22	33	13	10	7
Ansiedad	12	7	14	7	15	9	6	2
Nerviosismo	14	9	14	15	11	5	8	6
Somnolencia	13	6	17	7	13	5	5	2
Temblores	10	3	9	1	13	1	3	1

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

970

Disminución de la libido	3	--	11	2	5	1	1	2
Sueños anormales	1	1	5	2	5	3	1	1
Sistema respiratorio								
Faringitis	3	3	11	9	10	5	3	3
Sinusitis	1	4	5	2	6	4	2	3
Bostezos	--	--	7	--	11	--	1	--
Piel y apéndices								
Sudoración	8	3	7	--	8	3	2	2
Erupción cutánea	4	3	6	3	4	4	2	2
Sistema urogenital								
Impotencia ³	2	--	--	--	7	--	1	--
Eyacuación anormal ³	--	--	7	--	7	--	2	1

¹ Incidencia de menos del 1%.

² Incluye datos de ensayos clínicos realizados en Estados Unidos de trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia, además de datos de ensayos clínicos no realizados en Estados Unidos de trastorno de angustia.

³ El denominador utilizado fue solo para los varones (N = 690 PROZAC trastorno depresivo mayor; N = 410 placebo trastorno depresivo mayor; N = 116 PROZAC TOC; N = 43 placebo TOC; N = 14 PROZAC bulimia; N = 1 placebo bulimia; N = 162 PROZAC angustia; N = 121 placebo angustia).

Tabla 6: Reacciones adversas emergentes del tratamiento: incidencia en ensayos clínicos controlados con placebo de trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia^{1,2}

Órganos y sistemas/ Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron eventos	
	Trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia combinados	
	PROZAC (N=2869)	Placebo (N=1673)
Organismo en general		
Dolor de cabeza	21	19
Astenia	11	6
Síndrome gripal	5	4
Fiebre	2	1
Sistema cardiovascular		
Vasodilatación	2	1
Sistema digestivo		
Náuseas	22	9
Diarrea	11	7
Anorexia	10	3
Boca seca	9	6

MARCELA MAURINO
APODERADA
EU LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CIP 2018/26503653-APN-DERM#ANMAT
LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA 20/23

371

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

¹ Incidencia de menos del 1%.

² Incluye datos de ensayos clínicos realizados en Estados Unidos de trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia, además de datos de ensayos clínicos no realizados en Estados Unidos de trastorno de angustia.

Asociados con la interrupción del tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo de trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia (con exclusión de los datos de las extensiones de los ensayos) – La Tabla 7 lista las reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento con PROZAC (incidencia de al menos el doble que para el placebo y de al menos el 1% para PROZAC en ensayos clínicos que recolectaron solamente una reacción primaria asociada con la interrupción del tratamiento) en ensayos clínicos de trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia, además de ensayos clínicos no realizados en Estados Unidos de trastorno de pánico.

Tabla 7: Reacciones adversas más comunes asociadas con la interrupción del tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo de trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia¹

Trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia combinados (N = 1533)	Trastorno depresivo mayor (N = 392)	TOC (N = 266)	Bulimia (N = 450)	Trastorno de angustia (N = 425)
---	-------------------------------------	---------------	-------------------	---------------------------------

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
C.E. DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

372

Ansiedad (1%)	--	Ansiedad (2%)	--	Ansiedad (2%)
--	--	--	Insomnio (2%)	--
--	Nerviosismo (1%)	--	--	Nerviosismo (1%)
--	--	Erupción cutánea (1%)	--	--

1 Incluye ensayos clínicos realizados en Estados Unidos de trastorno depresivo mayor, TOC, bulimia y trastorno de angustia, más ensayos clínicos no realizados en Estados Unidos de trastorno de angustia.

Incidencia en ensayos clínicos controlados con placebo para TDPM – en 1 de 3 ensayos controlados con placebo, de dosificación continua y 1 ensayo controlado con placebo, de dosificación intermitente de fluoxetina en TDPM, se evaluaron las tasas de notificación de reacciones adversas emergentes del tratamiento. La información contenida en la Tabla 8 enumera las reacciones adversas más comunes emergentes del tratamiento asociadas con el uso de PROZAC® 20 mg (incidencia de al menos 5% para PROZAC® 20 mg y mayor que placebo) para el tratamiento de TDPM y se basa en los datos del ensayo de dosificación continua con la dosis recomendada de PROZAC® (PROZAC® 20 mg, N=104; placebo, N=108) y los datos del ensayo de dosificación intermitente de fluoxetina en TDPM (PROZAC® 20 mg, N=86; placebo, N=88).

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

Porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas			
Órganos y Sistemas/Reacción Adversa ¹	SARAFEM 20 mg/día Dosificación continua (N = 104)	SARAFEM 20 mg/día Dosificación intermitente (N = 86)	Placebo (Combinados) (N = 196)
Organismo en general			
Dolor de cabeza	13	15	11
Astenia	12	8	4
Dolor	9	3	7
Lesión accidental	8	1	5
Infección	7	0	3
Gripe	12	3	7
Sistema Digestivo			
Nausea	13	9	6
Diarrea	6	2	6
Sistema Nervioso			
Insomnio	9	10	7
Mareos	7	2	3
Nerviosismo	7	3	3
Pensamientos anormales ²	6	5	0
Disminución de la libido	3	9	1
Sistema Respiratorio			
Rinitis	23	16	15
Faringitis	10	6	5

¹En la tabla se incluyen las reacciones adversas notificadas en al menos 5% de los pacientes tratados con PROZAC® 20 mg de forma continua o intermitente. Para los términos adicionales de la reacción adversa a la que se hace referencia en Advertencia y Precauciones, las tasas reportadas de PROZAC® 20 mg de forma continua o intermitente fueron respectivamente: ansiedad 4,8%, 1,2% y anorexia 3,8%, 3,5%.

²Pensamiento anormal es el término COSTART que captura dificultades de concentración.

CDS26NOV15
V6.0 (13ABR18)_ANMAT

DOMINICA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

373

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación en dos ensayos clínicos controlados con placebo en TDPM
– en un ensayo controlado con placebo de dosis continua en TDPM, la reacción adversa más frecuente (incidencia de la menos 2% para PROZAC® 20 mg y mayor que placebo) asociada con la discontinuación del tratamiento fue náusea (3% para PROZAC® 20 mg, N=104 y 1% para placebo, N=108). En un ensayo clínico controlado con placebo de dosis intermitentes, ninguna reacción asociada con la discontinuación del tratamiento alcanzó una incidencia de 2% para PROZAC® 20 mg. En estos ensayos clínicos, más de una reacción puede haber sido registrada como causa de la discontinuación.

Disfunción sexual en hombres y mujeres en tratamiento con ISRS – aunque los cambios en el deseo sexual, el rendimiento sexual y la satisfacción sexual a menudo se presentan como manifestaciones de un trastorno relacionado con el estado de ánimo, también pueden ser consecuencia del tratamiento farmacológico. En particular, algunas evidencias sugieren que los ISRS pueden causar tales experiencias sexuales. Sin embargo, es difícil obtener estimaciones confiables de la incidencia y la gravedad de las experiencias adversas relacionadas con el deseo sexual, el rendimiento, y la satisfacción, en parte porque los pacientes y los médicos pueden ser reacios a hablar de ellos. En consecuencia, las estimaciones de la incidencia de la experiencia y el rendimiento sexual desfavorable, citados en el etiquetado de los productos, es probable que subestimen si incidencia real. En los pacientes que participaron en los ensayos clínicos controlados con placebo realizados en Estados Unidos de Trastorno Depresivo Mayor, TOC, Bulimia, la disminución de la libido fue el único efecto secundario sexual informado por al menos el 2% de los pacientes que recibieron fluoxetina (4% con fluoxetina, <1% con placebo). Ha habido informes espontáneos en mujeres que tomaron fluoxetina de disfunción orgásmica, incluida anorgasmia. No hay estudios adecuados y bien controlados que examinen la disfunción sexual con el tratamiento con fluoxetina. Los síntomas de disfunción sexual en ocasiones persisten después de la interrupción del tratamiento con fluoxetina. Se ha informado priapismo con todos los ISRS. Si bien es difícil conocer el riesgo preciso de disfunción sexual asociada con el uso de ISRS, los médicos deben preguntar rutinariamente de estos posibles efectos secundarios.

Otras reacciones adversas

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

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

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

Sistema Cardiovascular – *Frecuentes*: palpitaciones; *Infrecuentes*: arritmia, hipotensión¹.

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

Sistema Hemolinfático – *Infrecuentes*: equimosis; *Raras*: petequias, púrpura.

Investigaciones – *Frecuentes*: prolongación del intervalo QT (QTcF ≥ 450 mseg)³.

Sistema Nervioso – *Frecuentes*: inestabilidad emocional; *Infrecuentes*: acatisia, ataxia, desorden del balance¹, bruxismo¹, síndrome bucolgoso, despersonalización, euforia, hipertonia, aumento de la libido, mioclonus, reacción paranoide; *Raras*: delirios.

Sistema Respiratorio – *Raras*: edema laríngeo.

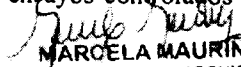
Piel y Anexos – *Infrecuentes*: alopecia; *Raras*: rash purpúrico.

Sentidos Especiales – *Frecuentes*: alteración del gusto; *Infrecuentes*: midriasis.

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

¹Término del diccionario MedDRA de la base de datos integrada de ensayos controlados con placebo de 15870 pacientes, de los cuales 9673 pacientes recibieron fluoxetina.


FOMINA LAURINO
APODEADA
ELI LILLY INTERAMERICA SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA
IF-2018-26505653-APN-DERMATOLOGIA/ANMAT

374

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

³Los datos de la prolongación del intervalo QT se basan en las mediciones de ECG de rutina en ensayos clínicos.

Síntomas de discontinuación: Se han notificado síntomas de discontinuación cuando se detiene el tratamiento con fluoxetina. Los síntomas más comúnmente reportados incluyen mareos, trastornos del sueño, alteraciones sensoriales/parestesia, ansiedad, agitación, astenia, confusión, dolor de cabeza e irritabilidad.

Reacciones adversas post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la comercialización de Prozac®. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, es difícil de estimar en forma confiable sus frecuencias o evaluar la relación causal con el medicamento.

Reportes voluntarios de reacciones adversas temporalmente asociadas con Prozac® que han sido recibidas desde que se inició su comercialización y podrían no tener relación causal con el medicamento incluyen: anemia aplásica, fibrilación atrial¹, cataratas, accidente cerebrovascular¹, hepatitis colestásica, disquinesia (incluyendo, por ejemplo, un caso de síndrome masticatorio buco-lingual con prominencia involuntaria de la lengua reportado en una mujer de 77 años de edad luego de 5 semanas de terapia con fluoxetina y que fue completamente resuelto en el transcurso de los pocos próximos meses siguientes a la discontinuación del tratamiento), neumonía eosinofílica¹, necrosis epidermal, eritema multiforme, eritema nodoso, dermatitis exfoliativa, galactorrea, ginecomastia, paro cardíaco¹, necrosis/falla hepática, hiperprolactinemia, hipoglucemia, anemia hemolítica inmuno-relacionada, falla renal, deterioro de la memoria, desórdenes en el movimiento desarrollados en pacientes con factores de riesgo incluyendo medicamentos asociados con éste tipo de reacciones y empeoramiento de desórdenes del movimiento pre-existentes, neuritis óptica, pancreatitis¹, pancitopenia, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, prolongación de la onda QT, síndrome de Steven-Johnson, trombocitopenia¹, púrpura trombocitopénica, taquicardia ventricular (incluyendo arritmias tipo Torsades de Pointes) sangrado vaginal y comportamientos violentos¹.

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

SOBREDOSIS

Experiencia en seres humanos

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


Entre 633 pacientes adultos con sobredosis de clorhidrato de fluoxetina solo, 34 presentaron un desenlace fatal, 378 se recuperaron completamente y 15 pacientes experimentaron secuelas después de la sobredosis, que incluyeron trastornos de acomodación, trastornos de la marcha, confusión, apatía, nerviosismo, disfunción pulmonar, vértigo, temblores, tensión arterial elevada, impotencia, trastornos del movimiento e hipomanía. Los 206 pacientes restantes tuvieron un resultado desconocido. Los signos y síntomas más comunes asociados con la sobredosis no fatal fueron convulsiones, somnolencia, náuseas, taquicardia y vómitos. La mayor ingestión conocida de clorhidrato de fluoxetina en pacientes adultos fue de 8 gramos en un paciente que tomó fluoxetina sola y que posteriormente se recuperó. Sin embargo, en un paciente adulto que tomó fluoxetina sola, una ingesta tan baja como de 520 mg se ha asociado con un desenlace fatal, pero no se ha establecido la causalidad.

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

Experiencia en animales

Los estudios en animales no proporcionan información precisa o necesariamente válida sobre el tratamiento de la sobredosis en seres humanos. Sin embargo, los mismos pueden proporcionar información útil sobre posibles estrategias de tratamiento.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

375

Se encontró que la mediana de la dosis letal oral en ratas y ratones era de 452 y 248 mg/kg, respectivamente. Dosis agudas elevadas por vía oral produjeron hiperirritabilidad y convulsiones en varias especies animales.

Cinco de 6 perros a los que se les administró adrede una sobredosis con fluoxetina por vía oral experimentaron crisis convulsivas tónico clónicas. Las convulsiones se detuvieron inmediatamente después de la administración intravenosa en bolo de una dosis veterinaria estándar de diazepam. En este estudio de corto plazo, la concentración plasmática más baja a la que se produjo un ataque fue de solo dos veces la concentración plasmática máxima observada en seres humanos que recibían 80 mg/día, de forma crónica.

En un estudio independiente de dosis únicas, el ECG de los perros que recibieron dosis altas no reveló prolongación de los intervalos PR, QRS o QT. Se observaron taquicardia y un incremento en la tensión arterial. En consecuencia, el valor del ECG en la predicción de la toxicidad cardíaca es desconocido. No obstante, normalmente debe monitorearse el ECG en casos de sobredosis en seres humanos.

Tratamiento de la sobredosis

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

Garantizar una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas. Monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Utilizar medidas de apoyo y sintomáticas generales. No se recomienda la inducción de la emesis.

Debe administrarse carbón activado. Debido al volumen de distribución elevado de este fármaco, es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean de beneficio. No se conocen antidotos específicos para la fluoxetina.

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

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648/4-658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Incompatibilidades: Ninguna conocida.

Precauciones Especiales de Conservación: Conservar a temperatura ambiente (15°-30°C), al abrigo de la luz.

PRESENTACIONES

Cápsulas: envases por 14, 15, 28, 30, 70 (uso exclusivo en instituciones) y 100

Comprimidos dispersables: envases por 14, 28, 30 y 60

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N° 43978

Elaborado por Eli Lilly do Brasil Ltda., Brasil. (Cápsulas)

Elaborado por Patheon France, Francia (Comprimidos dispersables)

Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (1430DNN) Buenos Aires.

Dirección Técnica: Diego Prieto, Farmacéutico.

Fecha última revisión ANMAT: / /


SUSANA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-26505653-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 4 de Junio de 2018

Referencia: 4799-17-2 PROSPECTO PROZAC.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.04 13:16:28 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.04 13:14:27 -03'00'