



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 2041

BUENOS AIRES, 22 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005457-10-4 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 (SUC. ARGENTINA) solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PROZAC - PROZAC DURAPAC - PROZAC DISPERSABLE / FLUOXETINA forma farmacéutica y concentración: Cápsulas 20mg (Prozac), Comprimidos Dispersables 20mg (Prozac Dispersable), Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico 90mg (Prozac Durapac) autorizado por el Certificado N° 43.978.

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

Que a fojas 426 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

AS
ING



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2041

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 353 a 425 para la Especialidad Medicinal denominada PROZAC - PROZAC DURAPAC - PROZAC DISPERSABLE / FLUOXETINA forma farmacéutica y concentración: Cápsulas 20mg (Prozac), Comprimidos Dispersables 20mg (Prozac Dispersable), Cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico 90mg (Prozac Durapac) propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC (SUC. ARGENTINA) anulando los anteriores.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-0005457-10-4

DISPOSICION N° 2041

MS

10/10/11
DR. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Uso en pacientes de edad avanzada, con enfermedades concurrentes y/o con tratamiento concomitante tal como con otros medicamentos, se debe de considerar una dosis menor o menos frecuente en pacientes de edad avanzada, con alteraciones hepáticas, enfermedades concurrentes, o que estén recibiendo múltiples medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

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

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). La fluoxetina no debe usarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa, ni dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. Cuando menos se deberán esperar 5 semanas después de suspender la fluoxetina para poder iniciar tratamiento con un IMAO. Si la fluoxetina se ha prescrito en forma crónica y/o a dosis más elevadas deberá considerarse un intervalo más largo. Se han informado casos serios y fatales del síndrome serotoninérgico (que puede asemejarse al síndrome neuroléptico maligno y ser diagnosticado erróneamente como tal) en pacientes tratados con fluoxetina y un IMAO por no dejar transcurrir el intervalo correspondiente.

Tioridazina.- La tioridazina no debe ser administrada concomitantemente con la fluoxetina o por lo menos no debe hacerse sino hasta 5 semanas posteriores a la discontinuación de la fluoxetina (*Ver Advertencias*).

Pimozida.- El uso concomitante de fluoxetina en pacientes que están tomando pimozida está contraindicado debido al riesgo de interacción o de una prolongación del intervalo QTc.

ADVERTENCIAS

Reacciones alérgicas y erupciones cutáneas: En los ensayos clínicos realizados en Estados Unidos a partir del 8 de Mayo de 1995, el 7 % de los 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 incluyendo 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 antihistaminicos 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.

CDS12AGO09
v1.2 (15Dic10)-DuraPac

Page 2 de 13

-Confidencial-

ROBERTO GUZMÁN
DIRECTOR GENERAL
DE REGULACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD
DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
DEL ÁREA INTERMEDICINA DE ARGENTINA



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.

Potencial Interacción con Tioridazina. La administración de la Tioridazina produce una prolongación, relacionada con la dosis, del intervalo QTc la cual está asociada con arritmias ventriculares serias tales como arritmias tipo *Torsades de Pointes* y muerte súbita. Este riesgo se espera incrementa con la inhibición, fluoxetina-inducida, del metabolismo de la Tioridazina.

Empeoramiento clínico riesgo de suicidio:

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 ellos 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 trastornos psiquiátricos, y éstos 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 trastornos 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.

En estudios clínicos controlados con placebo (incluye un total de 24 estudios de corto plazo con 9 antidepresivos en más de 4,400 pacientes) en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, trastornos obsesivo-compulsivo (TOC) u otros trastornos psiquiátricos, se encontró que los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad).

En estudios clínicos controlados con placebo (incluye un total de 295 estudios de corto plazo con 11 antidepresivos en más de 77,000 pacientes) en adultos con Trastorno Depresivo Mayor u otros trastornos psiquiátricos; si bien se encontró una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) entre los antidepresivos estudiados, si se observó una tendencia hacia el incremento de dicho riesgo en los 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 etareos y las indicaciones evaluadas. Dichas diferencias se observan en la Tabla 1.

MARCELO VAQUERO
COORDINADOR TÉCNICO
ELI LILLY FARMACIAS S.A.S. ARGENTINA

MARCELO VAQUERO
COORDINADOR TÉCNICO
ELI LILLY FARMACIAS S.A.S. ARGENTINA

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

Rango de edad	Antidepresivo vs placebo
	Incrementos relacionados con el antidepresivo
< 18 años	14 casos adicionales
18 – 24 años	5 casos adicionales
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 por 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).

Debe considerarse un cambio de régimen terapéutico, incluida la posibilidad de suspender el medicamento, en aquellos donde su depresión es persistentemente peor o en aquellos que experimentan una suicidalidad emergente o síntomas que podrían ser precursores de una suicidalidad emergente, especialmente si estos síntomas son intensos o abruptos en el inicio o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente originalmente.

En un análisis de estudios clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor, los siguientes fueron factores de riesgo de suicidio, con placebo y fluoxetina:

Anterior al tratamiento:

- Incremento de la severidad de la depresión
- Presencia de ideación suicida.

Durante el tratamiento:

- Empeoramiento de la depresión
- Desarrollo de insomnio

El desarrollo de activación psicomotora severa (por ejemplo; agitación, acatisia, pánico) también fue un factor de riesgo durante el tratamiento con fluoxetina.

La presencia o la aparición de éstas condiciones antes o durante la terapia sugiere que debe tomarse en consideración un aumento en el monitoreo clínico del paciente o una posible modificación de la terapia.

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

- a) Que la indicación sea hecha por 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 y menores de 18 años 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, acatasia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos 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.

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 alguno de los síntomas descriptos de empeoramiento clínico y riesgo de suicidio representan tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo los pacientes deben ser examinados adecuadamente para determinar si tienen riesgo de Trastorno Bipolar; 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.

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 a partir del 8 de mayo de 1995 se reportó manía/hipomanía en 0.7 % de los 10,782 pacientes.

Síndrome serotoninérgico o reacciones del tipo síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se reportó el desarrollo de síndrome serotoninérgico o reacciones del tipo síndrome neuroléptico maligno (SNM) con riesgo de vida, durante el tratamiento con inhibidores de la recaptación de la serotonina o norepinefrina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina solos, incluyendo Prozac, pero particularmente con el uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanos) con drogas que disminuyen el metabolismo de la serotonina (incluyendo IMAOs) o con antipsicóticos u otros agonistas dopaminérgicos. Los síntomas de síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado



mental (ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (ej. taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia) anomalías neuromusculares (ej. hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (ej. Nausea, vómitos, diarrea) El síndrome serotoninérgico en su forma más severa puede ser semejante al síndrome neuroléptico maligno, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental. Los pacientes deben ser monitoreados para la aparición de de signos y síntomas de síndrome serotoninérgico o del tipo SNM.

El uso concomitante de Prozac con IMAOs destinados a tratar depresión está contraindicado (Ver Contraindicaciones e Interacciones)

Si el tratamiento con Prozac y un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) está clínicamente justificado, se aconseja la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el incremento de dosis (Ver Interacciones).

El tratamiento concomitante con fluoxetina y cualquier agente serotoninérgico o antidopaminérgico, incluyendo antipsicóticos debe ser discontinuado inmediatamente si ocurren las reacciones mencionadas anteriormente debiendo iniciarse el tratamiento sintomático de soporte.

Durante su administración evitese actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental (véase *Precauciones -Efectos sobre la habilidad para manejar y utilizar maquinarias-*).

Este producto puede causar somnolencia.

PRECAUCIONES

Convulsiones. Al igual que con otros antidepresivos, el clorhidrato de fluoxetina debe ser iniciado con cuidado en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Hiponatremia. Se ha reportado hiponatremia durante el tratamiento con ISRS e IRSN, incluyendo Prozac. En muchos casos, la hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Se reportaron casos con el sodio sérico menor de 110 mmol/L que parecieron ser reversibles cuando Prozac se discontinuó. Los pacientes de edad avanzada y los que toman diuréticos o que tienen depleción de volumen circulante pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia. Se debe considerar la discontinuación de Prozac en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe instituir la intervención médica apropiada.

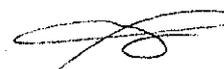
Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen: dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede provocar caídas. Los casos más graves o agudos han sido asociados con alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Sangrado Anormal. Reportes publicados han documentado la ocurrencia de episodios de sangrado en pacientes tratados con drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de la serotonina. Estudios epidemiológicos subsecuentes han demostrado la asociación entre el uso de dichas drogas psicotrópicas que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal superior.

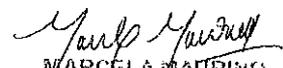
Asimismo, los pacientes deben ser advertidos acerca del uso concomitante de fluoxetina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o Aspirina toda vez que el uso combinado de estas medicaciones ha sido asociado con un aumento del riesgo de sangrado gástrico.

CDS12AGO09
v1.2 (15Dic10)-DuraPac

-Confidencial-


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY DEL ELI LILLY ARGENTINA INC
S.A. ARGENTINA

Page 6 de 13


MARCELA MATRINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY ARGENTINA INC. S.A. ARGENTINA



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 fluoxetina.

Empleo en pacientes con enfermedades concomitantes: La experiencia clínica con Prozac en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se recomienda tener cuidado en el empleo de Prozac en pacientes con enfermedades que puedan afectar su metabolismo o producir cambios hemodinámicos.

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 y no se observaron anomalías de la conducción que resultaran en bloqueo cardíaco. La frecuencia cardíaca se redujo en aproximadamente 3 latidos /minuto

Control Glucémico: en pacientes con diabetes, Prozac puede alterar el control glucémico. Durante la terapia con Prozac ha ocurrido hipoglucemia y luego de la discontinuación de la droga, hiperglucemia. Como sucede con otras medicaciones que son administradas concurrentemente en pacientes con diabetes, puede necesitarse un ajuste de la dosis de insulina o hipoglucemiantes orales cuando se inicia o se discontinúa el tratamiento con Prozac.

Efectos sobre la habilidad para manejar y utilizar maquinaria. Cualquier medicamento psicoactivo puede afectar el juicio, el pensamiento o la habilidad motriz. Se debe 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.

Discontinuación del Tratamiento. Durante la comercialización de Prozac® así como de otros Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Nor-epinefrina 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. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta cuando sea posible.

Un estudio, que comparó los resultados de los embarazos entre mujeres que tomaron fluoxetina solo durante el primer y segundo trimestre del embarazo y aquellas que tomaron fluoxetina durante el tercer trimestre del mismo, encontró un aumento del riesgo de tener un parto prematuro o una pobre adaptación del neonato –incluyendo dificultades respiratorias, cianosis y nerviosismo– en aquellos neonatos que habían estado expuestos durante el tercer trimestre del embarazo.

Interacciones con Otros Medicamentos y otras formas de Interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa: (ver Contraindicaciones).

Se recomienda precaución si se requiere la administración concomitante de Prozac y fármacos que actúan sobre el SNC, incluyendo el litio. Se informaron casos tanto de aumento como de disminución de las concentraciones de litio cuando se lo utilizó concomitantemente con fluoxetina. Se observaron casos de toxicidad por litio. Deberán controlarse las concentraciones de litio.

La coadministración con otras drogas con acción serotoninérgica (ej. ISRS, ISRN, triptanos o tramadol) pueden incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico.



Se han observado cambios en los niveles plasmáticos de fenitoina, carbamazepina, haloperidol, clozapina, diazepam, alprazolam, imipramina, desipramina y en algunos casos, manifestaciones clínicas de toxicidad. Se deben considerar esquemas de titulación conservadora de los medicamentos administrados concomitantemente con la fluoxetina y monitoreo del estado clínico.

Debido a que el metabolismo de la fluoxetina (como el de los antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos serotonina selectivos) involucra sistema de isoenzimas hepáticas del citocromo P4502D6, el tratamiento concomitante con fármacos también metabolizados por esta enzima puede causar interacciones farmacológicas.

El tratamiento concomitante con fármacos metabolizados principalmente por esta isoenzima, y que tienen un índice terapéutico estrecho (como flecainida, encainida, vinblastina, carbamazepina y antidepresivos tricíclicos) deberá ser iniciado o ajustado a la dosis más baja de su rango de dosis. Esto también se aplicará si la fluoxetina ha sido tomada durante las 5 semanas anteriores. Se han observado aumentos de más del doble de los niveles plasmáticos previamente estables de antidepresivos tricíclicos cuando se administró Prozac combinado.

Se informaron casos de agitación, inquietud y de síntomas gastrointestinales en una pequeña cantidad de pacientes tratados con fluoxetina combinada con triptofano.

Se deberá tener presente la vida media de eliminación prolongada (ver "Propiedades Farmacocinéticas") al considerar las interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas de la droga.

La fluoxetina se une a proteínas plasmáticas y la administración concurrente puede alterar las concentraciones en plasma de otros fármacos que se unen a proteínas plasmáticas o las de fluoxetina. En evaluaciones formales, no se observó interacción farmacológica de importancia clínica entre fluoxetina y clorotiazida, etanol, secobarbital y tolbutamida.

Se ha informado en raras ocasiones sobre efecto anticoagulante alterado (valores de laboratorio y/o signos y síntomas clínicos) sin un patrón consistente, cuando la fluoxetina es co-administrada con warfarina. Como medida prudencial del uso de warfarina con cualquier medicamento, los pacientes que reciben warfarina deberán recibir un monitoreo cuidadoso de la coagulación cuando se inicia o se discontinúa la terapia con fluoxetina.

La fluoxetina no parece potenciar los efectos del alcohol. Sin embargo, no se recomienda su uso concomitante con éste.

Tratamiento electroconvulsivo (TEC). Ha habido reportes raros de convulsiones prolongadas en pacientes tomando fluoxetina que estaban recibiendo tratamiento electroconvulsivo.

Sumatriptan: Se recomienda observar al paciente si el tratamiento concomitante con sumatriptan y fluoxetina es prescrito.

Embarazo y lactancia

Embarazo: Teniendo en cuenta los riesgos de una depresión no tratada, 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 las mujeres embarazadas. Los resultados de un número de estudios epidemiológicos que evaluaron el riesgo de la exposición a fluoxetina durante la etapa temprana del embarazo, han sido inconsistentes y no han proporcionado evidencias concluyentes respecto de un riesgo incrementado de malformaciones congénitas. Sin embargo, un meta-análisis sugiere un potencial riesgo de defectos cardiovasculares en infantes de madres expuestas a fluoxetina durante el

REVISADO
CORREGIDO
VALIDADO
AUTORIZADO

MARCELA MARTÍNEZ
COORDINADORA TÉCNICA
SERVICIO DE INFORMACIÓN Y ASesorÍA



primer trimestre del embarazo comparado con el de infantes de madres que no fueron expuestas a fluoxetina.

Tratamiento de mujeres embarazadas durante el tercer trimestre: neonatos expuestos a Prozac, ISRS o IRSN en el tercer trimestre del embarazo han desarrollado complicaciones que han requerido una hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación vía sonda. Tales complicaciones pueden surgir 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 IRSN 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.

Los infantes expuestos a ISRS en las últimas etapas del 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. En un estudio retrospectivo de casos y controles de 377 mujeres cuyos infantes nacieron con PPHN y 836 mujeres cuyos infantes nacieron saludables, el riesgo de desarrollar PPHN fue aproximadamente seis veces mayor para los infantes expuestos a ISRS después de la 20ª semana de gestación comparada con infantes que no habían sido expuestos a antidepresivos durante el embarazo. No hay actualmente una evidencia corroborativa en relación al riesgo de PPHN a consecuencia de la exposición a ISRS en el embarazo; este es el primer estudio que ha investigado el riesgo potencial. Este estudio no incluyó suficientes casos con exposición a ISRS individuales para determinar si todos los ISRS presentan niveles similares de riesgo de PPHN.

Consideraciones clínicas: Cuando se trata a una mujer embarazada con Prozac, el médico debe considerar tanto el riesgo potencial como los beneficios potenciales del tratamiento, tomando en cuenta el riesgo de una depresión no tratada durante el embarazo. Los médicos deben notar que en un estudio longitudinal prospectivo de 201 mujeres con una historia de depresión mayor, eutímicas al comienzo del embarazo, las mujeres que discontinuaron la medicación antidepresiva durante el embarazo tuvieron mayor probabilidad de experimentar una recaída de la depresión mayor que las mujeres que continuaron con la medicación antidepresiva.

Los médicos podrían considerar la disminución gradual de Prozac en el tercer trimestre.

Uso en mujeres durante el periodo de lactancia: No se deberá prescribir Prozac a mujeres que amamantan. 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.

Trabajo de parto y parto: se desconoce el efecto de la fluoxetina sobre el trabajo de parto y el parto.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No existe evidencia de carcinogénesis o mutagénesis en estudios *in vitro* o en estudios en animales. No se observó deterioro de la fertilidad en animales adultos que recibieron dosis de hasta 12.5mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces la dosis máxima recomendada en mg/m²).



En un estudio toxicológico en ratas jóvenes, la administración de 30mg/kg de clorhidrato de fluoxetina entre los días 21 y 90 post nacimiento resultó en un incremento de las actividades séricas de la creatin quinasa y de la aspartato aminotransferasa, las cuales estuvieron acompañadas microscópicamente por degeneración músculo esquelético, necrosis y regeneración. Otros hallazgos en ratas que recibieron 30mg/kg incluyeron degeneración y necrosis de los túbulos seminíferos de los testículos, vacuación epitelial del epidídimo e inmaduración e inactividad del aparato reproductor femenino.

Los niveles plasmáticos alcanzados en los animales que recibieron 30mg/kg fueron aproximadamente 5 a 8 veces (fluoxetina) y 18 a 20 veces (norfluoxetina) más altos que las concentraciones plasmáticas usualmente alcanzadas en pacientes pediátricos. Los de los animales que recibieron 10mg/kg fueron aproximadamente 2 veces (fluoxetina) y 8 veces (norfluoxetina) más altos. Después de un periodo de recuperación de aproximadamente 11 semanas, la valoración del esperma de los animales machos que recibieron 30mg/kg indicó una reducción en la concentración del esperma en aproximadamente 30% sin que se afecte la movilidad y morfología del esperma. Una evaluación microscópica de los testículos y del epidídimo de dichos animales machos, indicó que la degeneración testicular fue irreversible. Un retraso en la maduración sexual ocurrió tanto en los animales machos que recibieron 10mg/kg como en los animales machos y hembras que recibieron 30mg/kg. Comparadas con las ratas control, la longitud del fémur en aquellos animales que recibieron 30mg/kg creció en una extensión menor.

La importancia en humanos de estos hallazgos es aún desconocida.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas están asociadas con fluoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como clase terapéutica.

Organismo en general: Astenia, fiebre, angioedema síntomas autonómicos (sudoración, escalofríos, vasodilatación), eritema multiforme, sensación anormal.

Sistema cardiovascular: hipotensión.

Aparato digestivo: Náuseas, diarrea, sequedad bucal, pérdida del apetito, dispepsia, vómitos, muy raramente hepatitis idiosincrática, dolor esofágico.

Sistema nervioso: Visión anormal (visión borrosa, midriasis), fotosensibilidad, cefalea, nerviosismo, insomnio, somnolencia, ansiedad, temblor, desorden del balance, mareos, fatiga, disminución de la libido, convulsiones (ver "Advertencias Especiales y Precauciones de Uso"), disminución de la concentración y del proceso de pensamiento. Se observaron casos de hipomanía o manía en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con fluoxetina durante el ensayo. Se informaron discinesia, bruxismo, trastornos del movimiento que se desarrollaron en pacientes con factores de riesgo (incluyendo fármacos asociados con dichos eventos) y agravamiento de trastornos del movimiento preexistentes y síndrome serotoninérgico (caracterizado por el agrupamiento de características clínicas de cambios en el estado mental y en la actividad neuromuscular, combinado con disfunción del sistema nervioso autónomo).

Aparato respiratorio: Faringitis, disnea, bostezos. Raramente se informaron eventos pulmonares (incluyendo procesos inflamatorios de diversa histopatología y/o fibrosis). El único síntoma precedente puede ser disnea.

Piel y apéndices: Un pequeño porcentaje de pacientes desarrolló rash y/o urticaria (ver "Advertencias y Precauciones Especiales de Uso"). Reacciones sistémicas serias, posiblemente relacionadas con vasculitis, se han desarrollado en pacientes con rash, y raramente se han informado casos de muerte. También se han observado casos de sudor excesivo, artralgia, mialgia, enfermedad del suero y reacciones anafilactoides. Se informó caída del cabello, usualmente reversible.



Aparato urogenital: Disfunción sexual (demora o inhibición del orgasmo, priapismo, erección prolongada), anormalidades de la micción, sangrado ginecológico

Raramente se ha observado hiponatremia (incluyendo sodio sérico inferior a 110 mmol/l) y ésta resultó ser reversible cuando se suspendió la administración de Prozac. Algunos casos posiblemente se debieron al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. La mayoría de los informes estaban relacionados con pacientes mayores y con pacientes que tomaban diuréticos o de todos modos con depleción de volumen.

Los siguientes eventos fueron informados en asociación con el uso de fluoxetina pero no se ha establecido ninguna relación causal: anemia aplásica, accidente cerebrovascular, confusión, equimosis, neumonía eosinofílica, hemorragia gastrointestinal, hiperprolactinemia, anemia hemolítica inmunológicamente relacionada, pancreatitis, pancitopenia, idea de suicidio, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, hemorragia vaginal después de suspender la medicación y conducta violenta.

Personas de edad avanzada. - No se han reportado problemas geriátricos específicos.

Niños. - Dolor de cabeza, epistaxis, disminución de la ganancia de peso y disminución de la altura ganada: Tal como con otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina, se observa disminución de la ganancia de peso en asociación con el uso de fluoxetina en pacientes pediátricos y adolescentes.

En un estudio clínico se observó que después de 19 semanas de tratamiento, sujetos pediátricos tratados con fluoxetina ganaban en promedio 1.1 cm menos en altura (1.0 cm vs. 2.1 cm, $p=0.004$) y 1.1 kg menos de peso (1.2 Kg vs. 2.3 Kg, $p=0.008$) menos que los tratados con placebo. En este estudio el tratamiento con fluoxetina estuvo asociado con una disminución de los niveles de fosfatasa alcalina en suero.

En un estudio observacional retrospectivo comparado con un grupo control, con un promedio de 1.8 años de exposición a fluoxetina, los sujetos pediátricos tratados con fluoxetina no presentaron ninguna diferencia en el crecimiento ajustado al crecimiento en altura esperado en el grupo control no tratado (0.0 cm, $p=0.9673$). La evidencia disponible sobre los efectos de la fluoxetina a largo plazo sobre el desarrollo y maduración de los niños y adolescentes es limitada. La altura y el peso deben ser monitoreados periódicamente en pacientes pediátricos que vienen recibiendo fluoxetina.

SOBREDOSIS

De acuerdo con las evidencias, la fluoxetina posee un amplio margen de seguridad en la sobredosis. Desde su introducción, los casos de muerte atribuidos a sobredosis de fluoxetina sola han sido sumamente raros.

Los casos de sobredosis por fluoxetina sola han sido de curso moderado. Los síntomas de sobredosis incluyen náuseas, vómitos, convulsiones, disfunción cardiovascular (desde arritmias asintomáticas hasta insuficiencia cardíaca), disfunción pulmonar y signos de alteración neurológica (desde excitación a coma).

Tratamiento: Se desconoce el antídoto específico. Deberá establecerse una vía aérea. Se recomienda controlar los signos cardíacos y vitales, junto con medidas sintomáticas generales y de sostén. Puede requerirse extender el tiempo para una observación clínica minuciosa en pacientes que han ingerido cantidades excesivas de un antidepresivo tricíclico si también están tomando, o han tomado recientemente, fluoxetina. La acumulación del tricíclico madre o de un metabolito activo podría aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas.

Sobre la base de la experiencia en animales, las convulsiones inducidas por fluoxetina que no remiten espontáneamente pueden responder a diazepam. Debido al gran volumen de distribución de Fluoxetina,



probablemente la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión de intercambio plasma tengan valor alguno. El carbón activado, que puede ser utilizado junto con sorbitol, puede ser tan o más efectivo que la emesis o el lavado gástrico.

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La fluoxetina no está relacionada químicamente con los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. Es un inhibidor selectivo de la recaptación específica de serotonina (5-dihidroxitriptamina, 5-HT), cuya especificidad no es alterada por su principal metabolito. La fluoxetina no tiene prácticamente afinidad sobre los receptores α_1 , α_2 y β adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos y GABAérgicos. La fluoxetina es una mezcla 50:50 de dos isómeros que tienen actividad farmacológica equivalente en animales. Se compararon individuos con reducida actividad de la isoenzima P450 2D6 (3-10% de la población humana normal "metabolizadores lentos") con metabolizadores normales. La suma total en estado constante de los dos isómeros y de su metabolito activo norfluoxetina fue similar. Por lo tanto, las actividades farmacodinámicas fueron esencialmente idénticas.

Propiedades Farmacocinéticas

La fluoxetina se absorbe bien por vía oral. Su pico plasmático se alcanza a las 6-8 horas. La fluoxetina se une ampliamente a proteínas plasmáticas y se distribuye extensamente. La fluoxetina tiene una vida media de 1 a 3 días después de la administración aguda. La vida media puede prolongarse hasta 4-6 días después de la administración crónica. El metabolito activo, norfluoxetina, tiene una vida media promedio de 9,3 días después de la administración múltiple (rango 4 a 16 días). Las concentraciones plasmáticas en estado constante sólo se logran después de la administración continua durante semanas. Las concentraciones en plasma no parecen aumentar sin límite debido a que, además del metabolismo a través del sistema de isoenzimas hepáticas del citocromo P450 2D6, no existen vías no saturables. Los pacientes tratados con fluoxetina durante 3 años presentaron concentraciones plasmáticas promedio similares a las observadas en pacientes tratados durante 4 ó 5 semanas.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

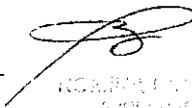
PROZAC DuraPac es una formulación de liberación retardada que contiene granulos de fluoxetina (como clorhidrato) con recubrimiento entérico y excipientes, contenidos en una cápsula dura.

Incompatibilidades: Ninguna conocida.

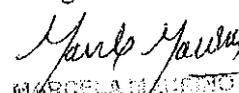
Precauciones especiales de conservación: Conservar a temperatura ambiente (15°C - 30° C), al abrigo de la luz, calor y humedad. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

CDS12AGO09
v1.2 (15Dic10)-DuraPac

-Confidencial-


MARCELA DE LA CRUZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
BUENOS AIRES, ARGENTINA

Page 12 de 13


MARCELA DE LA CRUZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
BUENOS AIRES, ARGENTINA



PRESENTACIONES

Envases con 2 blisters conteniendo cada uno 2 cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico.

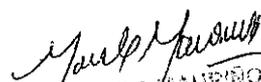
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N° 43978

Elaborado por Eli Lilly and Company, Indianápolis, USA.

Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Livio Sergio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

Fecha última revisión ANMAT: / /


ROBERTO CENTANNI
FARMACÉUTICO Y LIC. EN CS. QUÍMICAS
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. ARGENTINA



(Proyecto de Prospecto)

PROZAC
FLUOXETINA
Cápsulas 20 mg

PROZAC Dispersable
FLUOXETINA
Comprimidos Dispersables 20 mg

Venta bajo receta archivada. Psicotrópico Lista IV.

Industria Brasileña (cápsulas)

Industria Española (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.

ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo

INDICACIONES

Según criterio de DSM IV:

Trastorno depresivo mayor: Prozac está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento del Trastorno Depresivo Mayor en adultos. La utilidad de este medicamento en adultos que reciben fluoxetina por periodos prolongados, debe ser re-evaluada periódicamente.

Trastorno Obsesivo-Compulsivo: Prozac está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de las obsesiones y compulsiones en adultos.

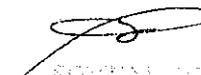
La eficacia de Prozac en tratamientos a largo plazo (por ejemplo más de 13 semanas) no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios controlados por placebo. Por lo tanto, el médico que decida usar Prozac por periodos prolongados, debe re-evaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo para cada paciente en particular.

Bulimia nerviosa: Prozac está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de los excesos en el comer y vómitos en adultos con bulimia nerviosa moderada a severa. Los médicos que decidan usar

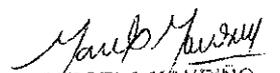
CDS12AGO09

v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
ANMAT
SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN TÉCNICA

Page 1 de 15


MARCELA MAURINO
SO-DIRECCIÓN TÉCNICA
ANMAT



Prozac por periodos prolongados, debe re-evaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo para cada paciente en particular.

Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM): Prozac está indicado para el tratamiento del Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM). La eficacia de la fluoxetina en el tratamiento del TDPM fue establecida en 3 estudios controlados por placebo. Las características esenciales del TDPM, de acuerdo con el manual DSM-IV, incluyen humor marcadamente depresivo, ansiedad o tensión, labilidad afectiva, enojo persistente o irritabilidad. Otras características incluyen disminución del interés en actividades cotidianas, dificultad para concentrarse, pérdida de la energía, cambios en el apetito o en el sueño y sentirse fuera de control. Los síntomas físicos asociados con el TDPM incluyen sensibilidad en los senos, dolor de cabeza, dolor muscular/articular, hinchazón y aumento de peso. Estos síntomas ocurren regularmente durante la fase luteal y desaparecen pocos días después del comienzo de la menstruación; el disturbio interfiere marcadamente con las actividades laborales o académicas o con las actividades sociales comunes y en las relaciones con otros. Cuando se realiza el diagnóstico, debe tenerse cuidado en descartar otros desórdenes cíclicos del humor que pueden más bien verse exacerbados cuando son tratados con un antidepresivo.

La eficacia de Prozac en tratamientos a largo plazo, esto es, por más de 6 meses, no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios controlados por 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.

Trastorno de angustia: Prozac está indicado para el tratamiento del trastorno de angustia, con o sin agorafobia, según es definido en DSM-IV. El trastorno de angustia se caracteriza por la ocurrencia de ataques de pánico no esperados, y la inquietud asociada de ataques adicionales, preocupación sobre las implicancias o consecuencias de los ataques, y /o un cambio significativo en el comportamiento relacionado a los ataques.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

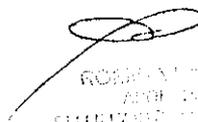
Para administración oral en adultos solamente.

Trastorno Depresivo Mayor: Tratamiento inicial: 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. Consecuentemente, 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 (por ejemplo mañana y medio día) y no deben exceder una dosis máxima de 80 mg/día.

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.

Tratamiento de mantenimiento/continuación/extensión: es generalmente aceptado que los episodios agudos del Trastorno Depresivo Mayor requieren varios meses de terapia farmacológica sostenida. Se desconoce si la dosis necesaria para inducir remisión es idéntica o no a la dosis necesaria para mantener y/o sostener la eutimia.


ROSA VALDOVINOS
ABONADA
CLERATO DE LA FARMACIA
SUC. INDEPENDENCIA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EN LÍNEA INTERNET SPC

CDS12AGO09

v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-



Una evaluación sistemática de Prozac en adultos ha demostrado que su eficacia en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor se mantiene por períodos de hasta 38 semanas seguidos por 12 semanas de tratamiento agudo abierto (50 semanas en total) con dosis de 20 mg/día.

Trastorno obsesivo-compulsivo: Tratamiento inicial: en estudios clínicos controlados que demostraron la eficacia de la fluoxetina en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, se administraron dosis diarias corregidas de 20, 40 ó 60 mg de fluoxetina o placebo. En uno de los estudios, no fue demostrada la relación dosis - respuesta para efectividad. Consecuentemente; una dosis de 20 mg/día, administrada por las mañanas, es la dosis inicial recomendada. Toda vez que existe una posible relación dosis - efectividad en el segundo estudio, 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 administración de dosis diarias totales superiores a 20 mg puede darse en dosis únicas por la mañana o divididas en 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.

El uso de este producto en el trastorno obsesivo-compulsivo es de al menos 5 semanas de duración ya que su efectividad con tratamientos más cortos no ha sido comprobada.

Tratamiento de mantenimiento/continuación: mientras que no hayan estudios sistemáticos que respondan a la pregunta de por cuanto tiempo se debe continuar con Prozac, el Trastorno obsesivo-compulsivo es una condición crónica y es razonable considerar la continuación del tratamiento en pacientes que responden al mismo. Aunque la eficacia de Prozac después de 13 semanas de tratamiento no ha sido documentada en estudios controlados, pacientes adultos han continuado en tratamiento en condiciones doble-ciego hasta por 6 meses adicionales sin perder el beneficio. Sin embargo, deben hacerse ajustes de dosis para mantener al paciente con la menor dosis efectiva y re-evaluaciones periódicas para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

Bulimia nerviosa:

Tratamiento inicial: en estudios controlados con placebo realizados para demostrar la eficacia de fluoxetina en pacientes con Bulimia nerviosa, los pacientes recibieron dosis diarias de 20 ó 60 mg. Solo dosis de 60 mg fueron estadísticamente superiores a placebo en la reducción de la frecuencia de comer grandes cantidades y vomitar. Consecuentemente, 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.

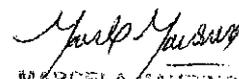
Tratamiento de mantenimiento/continuación: una evaluación sistemática para continuar Prozac 60 mg/día por un período de hasta 52 semanas en pacientes con Bulimia que han respondido mientras tomaban Prozac 60 mg/día durante una fase de tratamiento agudo de 8 semanas, ha demostrado el beneficio de este tipo de tratamientos de mantenimiento. Sin embargo, los pacientes deben ser re-evaluados periódicamente para determinar la necesidad del 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


MARCELA GALIMINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
DEL ILLI BIOTECNOLÓGICO DE ARGENTINA


MARCELA GALIMINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
DEL ILLI BIOTECNOLÓGICO DE ARGENTINA



contra placebo, ambas dosis probaron efectividad pero no hubo beneficio adicional estadísticamente significativo para la dosis de 60 mg/día comparada con la de 20mg/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.

Trastorno de angustia: Adultos: Se recomienda que el tratamiento sea iniciado con una dosis de 10 mg por día. Luego de una semana bajo 10 mg por día, la dosis deberá ser aumentada a la dosis recomendada de 20 mg por día. La dosis puede ser luego aumentada según necesidad hasta 60 mg por día.

Ajuste de la dosis: en todas las indicaciones la dosis recomendada puede aumentarse o disminuirse. La dosis total de fluoxetina no debe exceder los 80 mg/día para ninguna indicación. Las dosis superiores a 80 mg/día no han sido sistemáticamente evaluadas.

Administración con alimentos: la fluoxetina puede administrarse con o sin alimentos.

Uso en pacientes de edad avanzada, con enfermedades concurrentes y/o con tratamiento concomitante: tal como con otros medicamentos, se debe de considerar una dosis menor o menos frecuente en pacientes de edad avanzada, con alteraciones hepáticas, enfermedades concurrentes, o que estén recibiendo múltiples medicamentos.

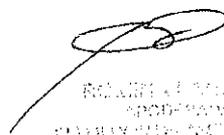
CONTRAINDICACIONES

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

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). La fluoxetina no debe usarse en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa, ni dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. Cuando menos se deberán esperar 5 semanas después de suspender la fluoxetina para poder iniciar tratamiento con un IMAO. Si la fluoxetina se ha prescrito en forma crónica y/o a dosis más elevadas deberá considerarse un intervalo más largo. Se han informado casos serios y fatales del síndrome serotoninérgico (que puede asemejarse al síndrome neuroléptico maligno y ser diagnosticado erróneamente como tal) en pacientes tratados con fluoxetina y un IMAO por no dejar transcurrir el intervalo correspondiente.

Tioridazina.- La tioridazina no debe ser administrada concomitantemente con la fluoxetina o por lo menos no debe hacerse sino hasta 5 semanas posteriores a la discontinuación de la fluoxetina (*Ver Advertencias*).

Pimozida.- El uso concomitante de fluoxetina en pacientes que están tomando pimozida está contraindicado debido al riesgo de interacción o de una prolongación del intervalo QTc.


RICARDO VIGNOLO
APROBADO
SECRETARÍA DE REGULACIÓN
DE MEDICAMENTOS


MARCELA SANTORO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
DIRECCIÓN DE REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS

CDS12AGO09

v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-

Page 4 de 15



ADVERTENCIAS

Reacciones alérgicas y erupciones cutáneas: En los ensayos clínicos realizados en Estados Unidos a partir del 8 de Mayo de 1995, el 7 % de los 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 incluyendo 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, laringoespasma 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.

Potencial Interacción con Tioridazina. La administración de la Tioridazina produce una prolongación, relacionada con la dosis, del intervalo QTc la cual está asociada con arritmias ventriculares serias tales como arritmias tipo *Torsades de Pointes* y muerte súbita. Este riesgo se espera incremente con la inhibición, fluoxetina-inducida, del metabolismo de la Tioridazina.

Empeoramiento clínico riesgo de suicidio:

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 ellos 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 trastornos psiquiátricos, y éstos 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 trastornos psiquiátricos, estudios controlados con placebo a corto plazo no mostraron aumento en el

CDS12AGO09

v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-

MARGELA Y. GÁLVEZ
CO-DIRECTORA DE FARMACIA
EJECUTIVA

Page 5 de 15

MARGELA Y. GÁLVEZ
CO-DIRECTORA DE FARMACIA
EJECUTIVA



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.

En estudios clínicos controlados con placebo (incluye un total de 24 estudios de corto plazo con 9 antidepresivos en mas de 4,400 pacientes) en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, trastornos obsesivo-compulsivo (TOC) u otros trastornos psiquiátricos, se encontró que los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad).

En estudios clínicos controlados con placebo (incluye un total de 295 estudios de corto plazo con 11 antidepresivos en más de 77,000 pacientes) en adultos con Trastorno Depresivo Mayor u otros trastornos psiquiátricos; si bien se encontró una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) entre los antidepresivos estudiados, si se observó una tendencia hacia el incremento de dicho riesgo en los adultos mas 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 etáreos y las indicaciones evaluadas. Dichas diferencias se observan en la Tabla 1.

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

Rango de edad	Antidepresivo vs placebo
	Incrementos relacionados con el antidepresivo
< 18 años	14 casos adicionales
18 – 24 años	5 casos adicionales
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 por 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).

Debe considerarse un cambio de régimen terapéutico, incluida la posibilidad de suspender el medicamento, en aquellos donde su depresión es persistentemente peor o en aquellos que experimentan una suicidalidad emergente o síntomas que podrian ser precursores de una suicidalidad emergente, especialmente si estos síntomas son intensos o abruptos en el inicio o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente originalmente.

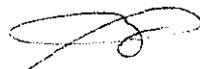
En un análisis de estudios clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor, los siguientes fueron factores de riesgo de suicidio, con placebo y fluoxetina:

Anterior al tratamiento:

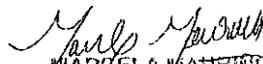
CDS12AGO09

v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-


ROMINA LAURINO
ADJUNTA
CUI LILY INTERSIN S.A.S. ARGENTINA
CUI LILY S.A.S.

Page 6 de 15


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
CUI LILY INTERSIN S.A.S. ARGENTINA



-Incremento de la severidad de la depresión

-Presencia de ideación suicida.

Durante el tratamiento:

-Empeoramiento de la depresión

-Desarrollo de insomnio

El desarrollo de activación psicomotora severa (por ejemplo; agitación, acatisia, pánico) también fue un factor de riesgo durante el tratamiento con fluoxetina.

La presencia o la aparición de éstas condiciones antes o durante la terapia sugiere que debe tomarse en consideración un aumento en el monitoreo clínico del paciente o una posible modificación de la terapia.

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

- a) Que la indicación sea hecha por 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 y menores de 18 años 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.

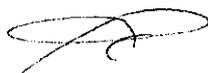
Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

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 alguno de los síntomas descriptos de empeoramiento clínico y riesgo de suicidio representan tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo los pacientes deben ser examinados adecuadamente para determinar si tienen riesgo de Trastorno Bipolar; 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.

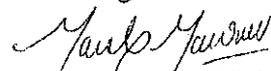
CDS12AGO09

v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-


ROMINA LA ROSA
APODERADA
EL LILLY INTERCOMERCIAL S.A.
C.A.B. ARGENTINA

Page 7 de 15


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
EL LILLY INTERCOMERCIAL S.A. ARGENTINA



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.

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 a partir del 8 de mayo de 1995 se reportó manía/hipomanía en 0,7 % de los 10.782 pacientes.

Síndrome serotoninérgico o reacciones del tipo síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se reportó el desarrollo de síndrome serotoninérgico o reacciones del tipo síndrome neuroléptico maligno (SNM) con riesgo de vida, durante el tratamiento con inhibidores de la recaptación de la serotonina o norepinefrina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina solos, incluyendo Prozac, pero particularmente con el uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluyendo triptanos) con drogas que disminuyen el metabolismo de la serotonina (incluyendo IMAOs) o con antipsicóticos u otros agonistas dopaminérgicos. Los síntomas de síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (ej. agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (ej. taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia) anomalías neuromusculares (ej. hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (ej. Nausea, vómitos, diarrea) El síndrome serotoninérgico en su forma más severa puede ser semejante al síndrome neuroléptico maligno, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental. Los pacientes deben ser monitoreados para la aparición de de signos y síntomas de síndrome serotoninérgico o del tipo SNM.

El uso concomitante de Prozac con IMAOs destinados a tratar depresión está contraindicado (Ver Contraindicaciones e Interacciones)

Si el tratamiento con Prozac y un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (triptano) está clínicamente justificado, se aconseja la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el incremento de dosis (Ver Interacciones).

El tratamiento concomitante con fluoxetina y cualquier agente serotoninérgico o antidopaminérgico, incluyendo antipsicóticos debe ser discontinuado inmediatamente si ocurren las reacciones mencionadas anteriormente debiendo iniciarse el tratamiento sintomático de soporte.

Durante su administración evitese actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental (véase *Precauciones -Efectos sobre la habilidad para manejar y utilizar maquinarias-*).

Este producto puede causar somnolencia.

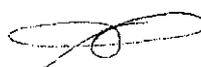
PRECAUCIONES

Convulsiones. Al igual que con otros antidepresivos, el clorhidrato de fluoxetina debe ser iniciado con cuidado en pacientes con antecedentes de convulsiones.

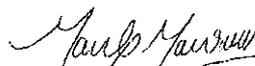
CDS12AGO09

v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-


ROMINA L. UTRERO
ARJENTINA
ELI LILLY INC. ARGENTINA S.A.
SUC. ARGENTINA

Página 8 de 15


MARCELA MAURIÑO
COORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY ARGENTINA S.A.



Hiponatremia. Se ha reportado hiponatremia durante el tratamiento con ISRS e IRSN, incluyendo Prozac. En muchos casos, la hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Se reportaron casos con el sodio sérico menor de 110 mmol/L que parecieron ser reversibles cuando Prozac se discontinuó. Los pacientes de edad avanzada y los que toman diuréticos o que tienen depleción de volumen circulante pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia. Se debe considerar la discontinuación de Prozac en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe instituir la intervención médica apropiada.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen: dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede provocar caídas. Los casos más graves o agudos han sido asociados con alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

Sangrado Anormal. Reportes publicados han documentado la ocurrencia de episodios de sangrado en pacientes tratados con drogas psicótropas que interfieren con la recaptación de la serotonina. Estudios epidemiológicos subsecuentes han demostrado la asociación entre el uso de dichas drogas psicótropas que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal superior.

Asimismo, los pacientes deben ser advertidos acerca del uso concomitante de fluoxetina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o Aspirina toda vez que el uso combinado de estas medicaciones ha sido asociado con un aumento del riesgo de sangrado gástrico.

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 fluoxetina.

Empleo en pacientes con enfermedades concomitantes: La experiencia clínica con Prozac en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se recomienda tener cuidado en el empleo de Prozac en pacientes con enfermedades que puedan afectar su metabolismo o producir cambios hemodinámicos.

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 y no se observaron anomalías de la conducción que resultaran en bloqueo cardíaco. La frecuencia cardíaca se redujo en aproximadamente 3 latidos /minuto

Control Glucémico: en pacientes con diabetes, Prozac puede alterar el control glucémico. Durante la terapia con Prozac ha ocurrido hipoglucemia y luego de la discontinuación de la droga, hiperglucemia. Como sucede con otras medicaciones que son administradas concurrentemente en pacientes con diabetes, puede necesitarse un ajuste de la dosis de insulina o hipoglucemiantes orales cuando se inicia o se discontinúa el tratamiento con Prozac.

Efectos sobre la habilidad para manejar y utilizar maquinaria. Cualquier medicamento psicoactivo puede afectar el juicio, el pensamiento o la habilidad motriz. Se debe 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.

Discontinuación del Tratamiento. Durante la comercialización de Prozac® así como de otros Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Nor-epinefrina 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.

CDS12AGO09

v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-

Page 9 de 15

MARCELA MAQUIEÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERMEDICINA



insomnio e hipomanía. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta cuando sea posible.

Un estudio, que comparó los resultados de los embarazos entre mujeres que tomaron fluoxetina solo durante el primer y segundo trimestre del embarazo y aquellas que tomaron fluoxetina durante el tercer trimestre del mismo, encontró un aumento del riesgo de tener un parto prematuro o una pobre adaptación del neonato –incluyendo dificultades respiratorias, cianosis y nerviosismo– en aquellos neonatos que habían estado expuestos durante el tercer trimestre del embarazo.

Interacciones con Otros Medicamentos y otras formas de Interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa: (ver Contraindicaciones).

Se recomienda precaución si se requiere la administración concomitante de Prozac y fármacos que actúan sobre el SNC, incluyendo el litio. Se informaron casos tanto de aumento como de disminución de las concentraciones de litio cuando se lo utilizó concomitantemente con fluoxetina. Se observaron casos de toxicidad por litio. Deberán controlarse las concentraciones de litio.

La coadministración con otras drogas con acción serotoninérgica (ej. ISRS, ISRN, triptanos o tramadol) pueden incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Se han observado cambios en los niveles plasmáticos de fenitoina, carbamazepina, haloperidol, clozapina, diazepam, alprazolam, imipramina, desipramina y en algunos casos, manifestaciones clínicas de toxicidad. Se deben considerar esquemas de titulación conservadora de los medicamentos administrados concomitantemente con la fluoxetina y monitoreo del estado clínico.

Debido a que el metabolismo de la fluoxetina (como el de los antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos serotoninina selectivos) involucra sistema de isoenzimas hepáticas del citocromo P4502D6, el tratamiento concomitante con fármacos también metabolizados por esta enzima puede causar interacciones farmacológicas.

El tratamiento concomitante con fármacos metabolizados principalmente por esta isoenzima, y que tienen un índice terapéutico estrecho (como flecainida, encainida, vinblastina, carbamazepina y antidepresivos tricíclicos) deberá ser iniciado o ajustado a la dosis más baja de su rango de dosis. Esto también se aplicará si la fluoxetina ha sido tomada durante las 5 semanas anteriores. Se han observado aumentos de más del doble de los niveles plasmáticos previamente estables de antidepresivos tricíclicos cuando se administró Prozac combinado.

Se informaron casos de agitación, inquietud y de síntomas gastrointestinales en una pequeña cantidad de pacientes tratados con fluoxetina combinada con triptofano.

Se deberá tener presente la vida media de eliminación prolongada (ver “Propiedades Farmacocinéticas”) al considerar las interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas de la droga.

La fluoxetina se une a proteínas plasmáticas y la administración concurrente puede alterar las concentraciones en plasma de otros fármacos que se unen a proteínas plasmáticas o las de fluoxetina. En evaluaciones formales, no se observó interacción farmacológica de importancia clínica entre fluoxetina y clorotiazida, etanol, secobarbital y tolbutamida.

Se ha informado en raras ocasiones sobre efecto anticoagulante alterado (valores de laboratorio y/o signos y síntomas clínicos) sin un patrón consistente, cuando la fluoxetina es co-administrada con warfarina. Como medida prudencial del uso de warfarina con cualquier medicamento, los pacientes que reciben warfarina deberán recibir un monitoreo cuidadoso de la coagulación cuando se inicia o se discontinúa la terapia con fluoxetina.

CDS12AGO09

v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-

MARCELA YÁÑEZ
CO-DIRECTORA DE ASesoría
ELI LILLY INTERAMERICANA S.A.

Page 10 de 15

MARCELA YÁÑEZ
CO-DIRECTORA DE ASesoría
ELI LILLY INTERAMERICANA S.A.



La fluoxetina no parece potenciar los efectos del alcohol. Sin embargo, no se recomienda su uso concomitante con éste.

Tratamiento electroconvulsivo (TEC). Ha habido reportes raros de convulsiones prolongadas en pacientes tomando fluoxetina que estaban recibiendo tratamiento electroconvulsivo.

Sumatriptan: Se recomienda observar al paciente si el tratamiento concomitante con sumatriptan y fluoxetina es prescrito.

Embarazo y lactancia

Embarazo: Teniendo en cuenta los riesgos de una depresión no tratada, 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 las mujeres embarazadas. Los resultados de un número de estudios epidemiológicos que evaluaron el riesgo de la exposición a fluoxetina durante la etapa temprana del embarazo, han sido inconsistentes y no han proporcionado evidencias concluyentes respecto de un riesgo incrementado de malformaciones congénitas. Sin embargo, un meta-análisis sugiere un potencial riesgo de defectos cardiovasculares en infantes de madres expuestas a fluoxetina durante el primer trimestre del embarazo comparado con el de infantes de madres que no fueron expuestas a fluoxetina.

Tratamiento de mujeres embarazadas durante el tercer trimestre: neonatos expuestos a Prozac, ISRS o IRSN en el tercer trimestre del embarazo han desarrollado complicaciones que han requerido una hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación via sonda. Tales complicaciones pueden surgir 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 IRSN 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.

Los infantes expuestos a ISRS en las últimas etapas del 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. En un estudio retrospectivo de casos y controles de 377 mujeres cuyos infantes nacieron con PPHN y 836 mujeres cuyos infantes nacieron saludables, el riesgo de desarrollar PPHN fue aproximadamente seis veces mayor para los infantes expuestos a ISRS después de la 20ª semana de gestación comparada con infantes que no habían sido expuestos a antidepresivos durante el embarazo. No hay actualmente una evidencia corroborativa en relación al riesgo de PPHN a consecuencia de la exposición a ISRS en el embarazo; este es el primer estudio que ha investigado el riesgo potencial. Este estudio no incluyó suficientes casos con exposición a ISRS individuales para determinar si todos los ISRS presentan niveles similares de riesgo de PPHN.

Consideraciones clínicas: Cuando se trata a una mujer embarazada con Prozac, el médico debe considerar tanto el riesgo potencial como los beneficios potenciales del tratamiento, tomando en cuenta el riesgo de una depresión no tratada durante el embarazo. Los médicos deben notar que en un estudio longitudinal prospectivo de 201 mujeres con una historia de depresión mayor, eutímicas al comienzo del embarazo, las mujeres que discontinuaron la medicación antidepresiva durante el embarazo tuvieron mayor

CDS12AGO09

v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-

Page 11 de 15

MARIANA A.
COORDINADORA
FARMACIA



probabilidad de experimentar una recaída de la depresión mayor que las mujeres que continuaron con la medicación antidepresiva.

Los médicos podrían considerar la disminución gradual de Prozac en el tercer trimestre.

Uso en mujeres durante el periodo de lactancia: No se deberá prescribir Prozac a mujeres que amamantan. 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.

Trabajo de parto y parto: se desconoce el efecto de la fluoxetina sobre el trabajo de parto y el parto.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No existe evidencia de carcinogénesis o mutagénesis en estudios *in vitro* o en estudios en animales. No se observó deterioro de la fertilidad en animales adultos que recibieron dosis de hasta 12.5mg/kg/día (aproximadamente 1.5 veces la dosis máxima recomendada en mg/m²).

En un estudio toxicológico en ratas jóvenes, la administración de 30mg/kg de clorhidrato de fluoxetina entre los días 21 y 90 post nacimiento resultó en un incremento de las actividades séricas de la creatin quinasa y de la aspartato aminotransferasa, las cuales estuvieron acompañadas microscópicamente por degeneración músculo esquelético, necrosis y regeneración. Otros hallazgos en ratas que recibieron 30mg/kg incluyeron degeneración y necrosis de los túbulos seminíferos de los testículos, vacuolación epitelial del epidídimo e inmaduración e inactividad del aparato reproductor femenino.

Los niveles plasmáticos alcanzados en los animales que recibieron 30mg/kg fueron aproximadamente 5 a 8 veces (fluoxetina) y 18 a 20 veces (norfluoxetina) más altos que las concentraciones plasmáticas usualmente alcanzadas en pacientes pediátricos. Los de los animales que recibieron 10mg/kg fueron aproximadamente 2 veces (fluoxetina) y 8 veces (norfluoxetina) más altos. Después de un periodo de recuperación de aproximadamente 11 semanas, la valoración del esperma de los animales machos que recibieron 30mg/kg indicó una reducción en la concentración del esperma en aproximadamente 30% sin que se afecte la movilidad y morfología del esperma. Una evaluación microscópica de los testículos y del epidídimo de dichos animales machos, indicó que la degeneración testicular fue irreversible. Un retraso en la maduración sexual ocurrió tanto en los animales machos que recibieron 10mg/kg como en los animales machos y hembras que recibieron 30mg/kg. Comparadas con las ratas control, la longitud del fémur en aquellos animales que recibieron 30mg/kg creció en una extensión menor.

La importancia en humanos de estos hallazgos es aún desconocida.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas están asociadas con fluoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como clase terapéutica.

Organismo en general: Astenia, fiebre, angioedema síntomas autonómicos (sudoración, escalofríos, vasodilatación), eritema multiforme, sensación anormal.

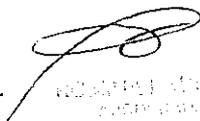
Sistema cardiovascular: hipotensión.

Aparato digestivo: Náuseas, diarrea, sequedad bucal, pérdida del apetito, dispepsia, vómitos, muy raramente hepatitis idiosincrática, dolor esofágico.

CDS12AGO09

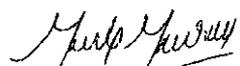
v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-



COMITÉ TÉCNICO
DE REGULACIÓN DE FARMACOS
DE USO HUMANO
ANMAT

Page 12 de 15



MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
DE REGULACIÓN DE FARMACOS DE USO HUMANO



Sistema nervioso: Visión anormal (visión borrosa, midriasis), fotosensibilidad, cefalea, nerviosismo, insomnio, somnolencia, ansiedad, temblor, desorden del balance, mareos, fatiga, disminución de la libido, convulsiones (ver "Advertencias Especiales y Precauciones de Uso"), disminución de la concentración y del proceso de pensamiento. Se observaron casos de hipomanía o manía en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con fluoxetina durante el ensayo. Se informaron discinesia, bruxismo, trastornos del movimiento que se desarrollaron en pacientes con factores de riesgo (incluyendo fármacos asociados con dichos eventos) y agravamiento de trastornos del movimiento preexistentes y síndrome serotoninérgico (caracterizado por el agrupamiento de características clínicas de cambios en el estado mental y en la actividad neuromuscular, combinado con disfunción del sistema nervioso autónomo).

Aparato respiratorio: Faringitis, disnea, bostezos. Raramente se informaron eventos pulmonares (incluyendo procesos inflamatorios de diversa histopatología y/o fibrosis). El único síntoma precedente puede ser disnea.

Piel y apéndices: Un pequeño porcentaje de pacientes desarrolló rash y/o urticaria (ver "Advertencias y Precauciones Especiales de Uso"). Reacciones sistémicas serias, posiblemente relacionadas con vasculitis, se han desarrollado en pacientes con rash, y raramente se han informado casos de muerte. También se han observado casos de sudor excesivo, artralgia, mialgia, enfermedad del suero y reacciones anafilactoides. Se informó caída del cabello, usualmente reversible.

Aparato urogenital: Disfunción sexual (demora o inhibición del orgasmo, priapismo, erección prolongada), anomalías de la micción, sangrado ginecológico. Raramente se ha observado hiponatremia (incluyendo sodio sérico inferior a 110 mmol/l) y ésta resultó ser reversible cuando se suspendió la administración de Prozac. Algunos casos posiblemente se debieron al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. La mayoría de los informes estaban relacionados con pacientes mayores y con pacientes que tomaban diuréticos o de todos modos con depleción de volumen.

Los siguientes eventos fueron informados en asociación con el uso de fluoxetina pero no se ha establecido ninguna relación causal: anemia aplásica, accidente cerebrovascular, confusión, equimosis, neumonía eosinofílica, hemorragia gastrointestinal, hiperprolactinemia, anemia hemolítica inmunológicamente relacionada, pancreatitis, pancitopenia, idea de suicidio, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, hemorragia vaginal después de suspender la medicación y conducta violenta.

Personas de edad avanzada.- No se han reportado problemas geriátricos específicos.

Niños.-Dolor de cabeza, epistaxis, disminución de la ganancia de peso y disminución de la altura ganada: Tal como con otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina, se observa disminución de la ganancia de peso en asociación con el uso de fluoxetina en pacientes pediátricos y adolescentes.

En un estudio clínico se observó que después de 19 semanas de tratamiento, sujetos pediátricos tratados con fluoxetina ganaban en promedio 1.1 cm menos en altura (1.0 cm vs. 2.1 cm, $p=0.004$) y 1.1 kg menos de peso (1.2 Kg vs. 2.3 Kg, $p=0.008$) menos que los tratados con placebo. En este estudio el tratamiento con fluoxetina estuvo asociado con una disminución de los niveles de fosfatasa alcalina en suero.

En un estudio observacional retrospectivo comparado con un grupo control, con un promedio de 1.8 años de exposición a fluoxetina, los sujetos pediátricos tratados con fluoxetina no presentaron ninguna diferencia en el crecimiento ajustado al crecimiento en altura esperado en el grupo control no tratado (0.0 cm, $p=0.9673$). La evidencia disponible sobre los efectos de la fluoxetina a largo plazo sobre el desarrollo y maduración de los niños y adolescentes es limitada. La altura y el peso deben ser monitoreados periódicamente en pacientes pediátricos que vienen recibiendo fluoxetina.



SOBREDOSIS

De acuerdo con las evidencias, la fluoxetina posee un amplio margen de seguridad en la sobredosis. Desde su introducción, los casos de muerte atribuidos a sobredosis de fluoxetina sola han sido sumamente raros.

Los casos de sobredosis por fluoxetina sola han sido de curso moderado. Los síntomas de sobredosis incluyen náuseas, vómitos, convulsiones, disfunción cardiovascular (desde arritmias asintomáticas hasta insuficiencia cardíaca), disfunción pulmonar y signos de alteración neurológica (desde excitación a coma).

Tratamiento: Se desconoce el antídoto específico. Deberá establecerse una vía aérea. Se recomienda controlar los signos cardíacos y vitales, junto con medidas sintomáticas generales y de sostén. Puede requerirse extender el tiempo para una observación clínica minuciosa en pacientes que han ingerido cantidades excesivas de un antidepresivo tricíclico si también están tomando, o han tomado recientemente, fluoxetina. La acumulación del tricíclico madre o de un metabolito activo podría aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas.

Sobre la base de la experiencia en animales, las convulsiones inducidas por fluoxetina que no remiten espontáneamente pueden responder a diazepam. Debido al gran volumen de distribución de Fluoxetina, probablemente la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la transfusión de intercambio, no tengan valor alguno. El carbón activado, que puede ser utilizado junto con sorbitol, puede ser tan o más efectivo que la emesis o el lavado gástrico.

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La fluoxetina no está relacionada químicamente con los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. Es un inhibidor selectivo de la recaptación específica de serotonina (5-dihidroxitriptamina, 5-HT), cuya especificidad no es alterada por su principal metabolito. La fluoxetina no tiene prácticamente afinidad sobre los receptores α_1 , α_2 y β adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos y GABAérgicos. La fluoxetina es una mezcla 50:50 de dos isómeros que tienen actividad farmacológica equivalente en animales. Se compararon individuos con reducida actividad de la isoenzima P450 2D6 (3-10% de la población humana normal "metabolizadores lentos") con metabolizadores normales. La suma total en estado constante de los dos isómeros y de su metabolito activo norfluoxetina fue similar. Por lo tanto, las actividades farmacodinámicas fueron esencialmente idénticas.

Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM): En ensayos clínicos se demostró que la fluoxetina era efectiva para aliviar tanto los cambios cíclicos en el estado de ánimo como los síntomas físicos (por ejemplo tensión, irritabilidad y disforia, distensión abdominal y dolor de mamas) asociados con el TDPM. Se desconoce la etiología del Trastorno Disfórico Premenstrual, pero los esteroides endógenos

CDS12AGO09

v1.2 (15Dic10)-Cápsulas-Comprimidos Dispersables

-Confidencial-

CO. DIRECTIVA
MARCELA MAURINO
CO. DIRECTIVA TÉCNICA
EL LIQUÍ INTERMEDICAMENTOS ARGENTINA

Page 14 de 15

MARCELA MAURINO
CO. DIRECTIVA TÉCNICA
EL LIQUÍ INTERMEDICAMENTOS ARGENTINA



(neurrológicos y/u ováricos) que participan en el ciclo menstrual pueden interrelacionarse con la actividad serotoninérgica neuronal.

Propiedades Farmacocinéticas

La fluoxetina se absorbe bien por vía oral. Su pico plasmático se alcanza a las 6-8 horas. La fluoxetina se une ampliamente a proteínas plasmáticas y se distribuye extensamente. La fluoxetina tiene una vida media de 1 a 3 días después de la administración aguda. La vida media puede prolongarse hasta 4-6 días después de la administración crónica. El metabolito activo, norfluoxetina, tiene una vida media promedio de 9,3 días después de la administración múltiple (rango 4 a 16 días). Las concentraciones plasmáticas en estado constante sólo se logran después de la administración continua durante semanas. Las concentraciones en plasma no parecen aumentar sin límite debido a que, además del metabolismo a través del sistema de isoenzimas hepáticas del citocromo P450 2D6, no existen vías no saturables. Los pacientes tratados con fluoxetina durante 3 años presentaron concentraciones plasmáticas promedio similares a las observadas en pacientes tratados durante 4 ó 5 semanas.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Incompatibilidades: Ninguna conocida.

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

PRESENTACIONES

Envases por 14 y 28 cápsulas / comprimidos dispersables

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

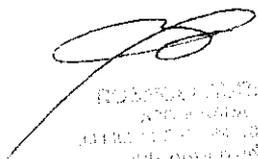
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N° 43978

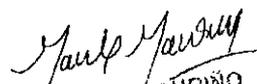
Elaborado por Eli Lilly do Brasil Ltda., Brasil. (Cápsulas)

Elaborado por Lilly S.A. España. (Comprimidos Dispersables)

Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Livio Sergio Centanni. Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

Fecha última revisión ANMAT: ___/___/___


ROBERTO CENTANNI
FARMACÉUTICO Y LIC. EN CS. QUÍMICAS
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. BUENOS AIRES


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC. ARGENTINA