



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

DISPOSICIÓN Nº **7 0 3 7**

BUENOS AIRES, 1 2 NOV 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010859-09-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO AUSTRAL S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

57 Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados

87



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7037**

demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y

5

8



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7037**

Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FLUOXETINA AUSTRAL y nombre/s genérico/s FLUOXETINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIO AUSTRAL S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

5



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

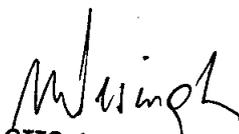
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **7 0 3 7**

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-010859-09-7

DISPOSICIÓN N°: **7 0 3 7**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **7 0 3 7**

Nombre comercial: FLUOXETINA AUSTRAL

Nombre/s genérico/s: FLUOXETINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. OLASCOAGA Nº 951, NEUQUEN, PROVINCIA DE NEUQUEN.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: FLUOXETINA AUSTRAL.

Clasificación ATC: N06AB03.

Indicación/es autorizada/s: TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV)
TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (DSM IV). BULIMIA NERVIOSA (DSM IV).
TRASTORNO DISFORICO PREMENSTRUAL (DSM IV). TRASTORNO DE ANGUSTIA
(TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV).

Concentración/es: 10 MG de FLUOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

Genérico/s: FLUOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.87 MG, TALCO 2.40 MG, ACIDO CITRICO ANHIDRO 1.50 MG, CROSPOLIDONA 3.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102 41.05 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40, 50 y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40, 50 Y 60 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ.; hasta: 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: FLUOXETINA AUSTRAL.

Clasificación ATC: N06AB03.

Indicación/es autorizada/s: TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV)
TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (DSM IV). BULIMIA NERVIOSA (DSM IV).
TRASTORNO DISFORICO PREMENSTRUAL (DSM IV). TRASTORNO DE ANGUSTIA
(TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV).

h

h
A



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Concentración/es: 20 MG de FLUOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 20 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.74 MG, TALCO 4.80 MG, ACIDO CITRICO ANHIDRO 3.00 MG, CROSPROVIDONA 6.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102 82.10 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40, 50 y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40, 50 y 60 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; hasta: 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN N°: **7 0 3 7**

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

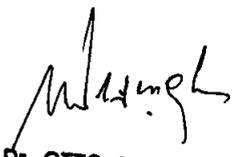
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° 7037


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010859-09-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **7037**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIO AUSTRAL S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FLUOXETINA AUSTRAL

Nombre/s genérico/s: FLUOXETINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. OLASCOAGA Nº 951, NEUQUEN, PROVINCIA DE NEUQUEN.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

57.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: FLUOXETINA AUSTRAL.

Clasificación ATC: N06AB03.

M



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

Indicación/es autorizada/s: TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV)
TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (DSM IV). BULIMIA NERVIOSA (DSM IV).
TRASTORNO DISFORICO PREMENSTRUAL (DSM IV). TRASTORNO DE ANGUSTIA
(TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV).

Concentración/es: 10 MG de FLUOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 10 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.87 MG, TALCO 2.40 MG, ACIDO
CITRICO ANHIDRO 1.50 MG, CROSPOLIDONA 3.00 MG, CELULOSA
MICROCRISTALINA TIPO 102 41.05 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40,
50 y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5, 7, 10, 14, 15, 20,
21, 25, 28, 30, 40, 50 Y 60 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ.; hasta: 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

U.

M



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: FLUOXETINA AUSTRAL

Clasificación ATC: N06AB03.

Indicación/es autorizada/s: TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (DSM IV)
TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (DSM IV). BULIMIA NERVIOSA (DSM IV).
TRASTORNO DISFORICO PREMENSTRUAL (DSM IV). TRASTORNO DE ANGUSTIA
(TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV).

Concentración/es: 20 MG de FLUOXETINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FLUOXETINA (COMO CLORHIDRATO) 20 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.74 MG, TALCO 4.80 MG, ACIDO
CITRICO ANHIDRO 3.00 MG, CROSPOLIDONA 6.00 MG, CELULOSA
MICROCRISTALINA TIPO 102 82.10 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40,
50 y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5, 7, 10, 14, 15, 20,
21, 25, 28, 30, 40, 50 y 60 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; hasta: 30°C.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a LABORATORIO AUSTRAL S.A. el Certificado N° 55886 en
la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 12 NOV 2010 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7037

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

1
22

7037

PROYECTO DE RÓTULO

**FLUOXETINA AUSTRAL
FLUOXETINA 10 mg.**

COMPRIMIDOS

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
LISTA IV

Contenido: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28,
30, 40, 50 y 60 comprimidos

Fórmula:

Cada comprimido de 10 mg contiene:

Fluoxetina	10,00 mg
(como Fluoxetina clorhidrato)	
Talco	2,40 mg
Crospovidona	3,00 mg
Acido Cítrico anhidro	1,50 mg
Estearato de magnesio	0,87 mg
Celulosa microcristalina tipo 102	41,05 mg

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto adjunto.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente, preferentemente inferior a 30°C, al abrigo de la luz.

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

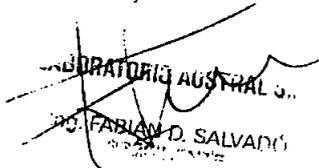
Mantener alejado del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO AUSTRAL
Av. Olascoaga N° 951
Cdad. de Neuquén, Pcia. de Neuquén

DIRECTORA TÉCNICA
María Laura Rodríguez
FARMACÉUTICA


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
DR. FABIAN D. SALVADORI


LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARÍA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14789 - M.P. N° 405

7037

PROYECTO DE RÓTULO

**FLUOXETINA AUSTRAL
FLUOXETINA 20 mg.**

COMPRIMIDOS

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
LISTA IV

Contenido: 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28,
30, 40, 50 y 60 comprimidos

Fórmula:

Cada comprimido de 20 mg contiene:

Fluoxetina	20,00 mg
(como Fluoxetina clorhidrato)	
Talco	4,80 mg
Crospovidona	6,00 mg
Acido Cítrico anhidro	3,00 mg
Estearato de magnesio	1,74 mg
Celulosa microcristalina tipo 102	82,10 mg

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto adjunto.

LOTE N°:

FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente, preferentemente inferior a 30°C, al abrigo de la luz.

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

Mantener alejado del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO AUSTRAL
Av. Olascoaga N° 951
Cdad. de Neuquén, Pcia. de Neuquén

DIRECTORA TÉCNICA
María Laura Rodríguez
FARMACÉUTICA

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
FABIAN D. SALVADO
PRESIDENTE

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
FARM. MARÍA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 14789 - M.P. N° 405

7037



PROYECTO DE PROSPECTO

FLUOXETINA AUSTRAL
FLUOXETINA CLORHIDRATO 10 mg y 20 mg

COMPRIMIDOS

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – LISTA IV

Fórmula:

Cada comprimido de 10 mg contiene:

Fluoxetina	10,00 mg
(como Fluoxetina clorhidrato)	
Talco	2,40 mg
Crospovidona	3,00 mg
Acido Cítrico anhidro	1,50 mg
Estearato de magnesio	0,87 mg
Celulosa microcristalina tipo 102	41,05 mg

Cada comprimido de 20 mg contiene:

Fluoxetina	20,00 mg
(como Fluoxetina clorhidrato)	
Talco	4,80 mg
Crospovidona	6,00 mg
Acido Cítrico anhidro	3,00 mg
Estearato de magnesio	1,74 mg
Celulosa microcristalina tipo 102	82,10 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antidepresivo.

Código ATC: N06A B03

INDICACIONES:

Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

Trastorno Obsesivo-Compulsivo (DSM IV)

Bulimia nerviosa (DSM IV).

Trastorno disfórico premenstrual (DSM IV)

Trastorno de Angustia (Trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM IV)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

FARMACODINAMIA:

La Fluoxetina no está relacionada químicamente con los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. Es un inhibidor selectivo de la recaptación específica de serotonina, cuya especificidad no es alterada por su principal metabolito. La fluoxetina no tiene prácticamente afinidad sobre los receptores α_1 , α_2 y β adrenérgico, 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

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL



individuos con reducida actividad de la isoenzima P4502D6 (3 a 10% de la población humana normal son "metabolizadores lentos") con metabolizadores normales. La suma total en estado constante de los dos isómeros y su metabolito activo norfluoxetina, fue similar. Por lo tanto, las actividades farmacodinámicas fueron esencialmente idénticas.

FARMACOCINÉTICA:

Biodisponibilidad Sistémica - Luego de una dosis oral única de 40 mg se observan concentraciones plasmáticas máximas de fluoxetina de 15 a 55 ng/ml después de 6 a 8 horas. Los alimentos aparentemente no afectan la biodisponibilidad sistémica de la fluoxetina, aunque estos pueden demorar su absorción (1 a 2 horas), no afectando significativamente la respuesta clínica. Por lo tanto la fluoxetina puede ser administrada con o sin alimentos.

Fijación a proteínas - En el rango de concentraciones de 200 a 1.000 ng/ml, aproximadamente el 94% de la fluoxetina se fija in vitro a las proteínas séricas humanas, incluyendo la albúmina y la glucoproteína $\alpha 1$.

Enantiómeros: la fluoxetina es una mezcla racémica (50/50) de R- fluoxetina y S - fluoxetina. En modelos animales se ha observado que la mezcla enantiomérica tiene equivalente actividad farmacológica. El enantiómero S se elimina más lentamente, como consecuencia tiene mayor predominancia en plasma.

Metabolismo - La fluoxetina se metaboliza extensamente en el hígado a norfluoxetina y en otros metabolitos no identificados. El único metabolito activo identificado, norfluoxetina, se forma por la desmetilación de la fluoxetina. La principal vía de metabolización parece ser la hepática, transformando en metabolitos inactivos que son excretados por el riñón.

Consecuencias Clínicas Relacionadas con el Metabolismo y la Eliminación - La complejidad del metabolismo de la fluoxetina tiene varias consecuencias que pueden afectar potencialmente el uso clínico de la misma.

Variabilidad en el Metabolismo - Un subgrupo (aproximadamente 7%) de la población tiene menor actividad de las enzimas del citocromo P450 2D6 que metabolizan drogas. Dichos individuos son denominados "metabolizadores lentos" de drogas tales como debrisoquina, dextrometorfano y los antidepresivos tricíclicos. En un estudio que incluyó enantiómeros marcados y no marcados administrados como un racemato, estos individuos metabolizaron S-fluoxetina con menor velocidad y así lograron concentraciones mayores de S-fluoxetina. En consecuencia, las concentraciones de S-norfluoxetina en estado constante fueron más bajas. El metabolismo de R-fluoxetina en estos metabolizadores lentos parece normal. En comparación con metabolizadores normales, la suma total en estado constante de las concentraciones en plasma de los enantiómeros activos no fue significativamente mayor entre los metabolizadores lentos.

Acumulación y Eliminación Lenta - La eliminación relativamente lenta de la fluoxetina (vida media de eliminación de 1 a 3 días luego de la administración aguda y de 4 a 6 días luego de la administración crónica) y su metabolito activo, norfluoxetina (vida media de eliminación de 4 a 16 días luego de la administración aguda y crónica), lleva a una importante acumulación de estas especies activas cuando se utiliza una dosis fija. Luego de administrar 40 mg/día durante 30 días, se observaron concentraciones plasmáticas de fluoxetina que oscilaron de 91 a 302 ng/ml y de norfluoxetina de 72 a 258 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de la fluoxetina fueron más elevadas que las pronosticadas por los estudios con dosis únicas, debido a que el metabolismo de la fluoxetina no es proporcional a la dosis. Sin embargo, norfluoxetina parece tener una farmacocinética lineal. Su vida media terminal promedio luego de una sola dosis fue de 8,6 días y luego de varias dosis de 9,3 días. Los niveles en estado constante luego de la administración prolongada son similares a los niveles observados a las 4 - 5 semanas. La vida media de eliminación prolongada de fluoxetina y de norfluoxetina asegura que, aún cuando se interrumpe la administración, la sustancia activa persistirá en el organismo durante semanas (dependiendo principalmente de las características individuales de los pacientes, del régimen posológico anterior y de la duración del tratamiento previo al momento de discontinuarlo). Esto puede tener consecuencias potenciales cuando se requiere interrumpir el tratamiento o cuando se prescriben drogas que podrían interactuar con la fluoxetina y la norfluoxetina luego de discontinuar fluoxetina.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL



Enfermedad Hepática - Por ser el hígado el principal sitio del metabolismo, las alteraciones de su funcionamiento pueden afectar la eliminación de fluoxetina. En un estudio realizado en pacientes cirróticos, la vida media de eliminación de la fluoxetina fue prolongada, 7,6 días en promedio comparada con un rango de 2 a 3 días observado en individuos sin enfermedad hepática; la eliminación de norfluoxetina también fue prolongada con una duración promedio de 12 días en pacientes cirróticos comparada con 7 a 9 días en individuos normales. Esto sugiere que la fluoxetina debe ser utilizada con cuidado en pacientes con enfermedad hepática.

Enfermedad Renal - En pacientes con depresión sometidos a diálisis, la administración de 20 mg de fluoxetina una vez al día durante dos meses produjo concentraciones plasmáticas de fluoxetina y de norfluoxetina en estado constante comparables a las observadas en pacientes con función renal normal. Si bien existe la posibilidad que los metabolitos de la fluoxetina excretados por vía renal puedan acumularse en niveles mayores en los pacientes con disfunción renal severa, no es necesario como rutina utilizar una dosis inferior o menos frecuente en pacientes con deterioro de la función renal.

Farmacocinética en Geriátricos: La disposición de dosis únicas de fluoxetina en ancianos sanos (mayores de 65 años) no fue significativamente diferente que en individuos normales jóvenes. Los efectos de la edad sobre el metabolismo de la fluoxetina han sido estudiados en 260 pacientes ancianos con depresión sin otras patologías (> de 60 años de edad), quienes recibieron 20 mg de fluoxetina durante 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas combinadas de fluoxetina más norfluoxetina fueron de 209,3 +/- 85,7 ng/ml al final de las 6 semanas. En dichos pacientes de edad avanzada no se observó un patrón inusual de eventos adversos asociados con la edad.

Farmacocinética en Pacientes Pediátricos (niños y adolescentes):

Se evaluó la farmacocinética de la fluoxetina en 21 pacientes pediátricos (10 niños de 6 a <13, 11 adolescentes de 13 a <18) con diagnóstico de trastorno depresivo mayor o trastorno obsesivo compulsivo. Fluoxetina 20 mg / día se administró durante un máximo de 62 días. Las concentraciones promedio en estado estacionario de la fluoxetina en estos niños fueron 2 veces más altas que en los adolescentes (171 y 86 ng/mL respectivamente). Las concentraciones medias norfluoxetina en estado estacionario en estos niños eran 1,5 veces más alta que en los adolescentes (195 y 113 ng / mL, respectivamente). Estas diferencias pueden ser casi totalmente explicadas por diferencia de peso. No se observó diferencia de género asociadas en la farmacocinética de la fluoxetina. Rangos similares de las concentraciones plasmáticas de fluoxetina y norfluoxetina se observó en otro estudio en 94 pacientes pediátricos (de 8 a <18 años de edad) diagnosticado con trastorno depresivo mayor.

Se observaron en los niños en relación con los adultos; concentraciones de norfluoxetina superiores a fluoxetina promedio en estado estacionario; sin embargo, estas concentraciones estuvieron dentro del rango de concentración observada en la población adulta. Al igual que en los adultos, fluoxetina y norfluoxetina, tras la administración oral múltiple ampliamente acumulada, se alcanzaron dentro de las 3 a 4 semanas de dosificación diaria concentraciones en estado de equilibrio.

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN:

Trastorno Depresivo Mayor:

Tratamiento inicial

Adultos - La dosis inicial es de 20 mg/día, administrada a la mañana. Solo considerar su incremento si después de varias semanas de tratamiento no se observó mejoría clínica. Las dosis superiores a 20 mg/día pueden ser administradas en una o dos tomas, por la mañana y durante el almuerzo. La dosis máxima es de 80 mg/día. El efecto antidepresivo pleno, al igual que con otros medicamentos, puede demorarse hasta 4 semanas o más aún. Luego de la remisión del cuadro clínico, utilizar la menor dosis efectiva y evaluar periódicamente a los pacientes en tratamiento crónico.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA Y
APODERADA LEGAL



Pediátricos (niños y adolescentes)- El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 10 mg/día. Después de una semana la dosis puede aumentarse. Sin embargo, debido a los niveles en plasma más altos en los niños de menor peso, el inicio y dosis diaria en ese grupo puede ser de 10 mg/día. Un aumento de la dosis a 20 mg/día se puede considerar después de varias semanas si no hay suficiente mejoría clínica observada.

La eficacia de 20 mg/día de fluoxetina para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor en pacientes pediátricos se ha estudiado clínicamente durante 8-9 semanas en dos grupos de pacientes (placebo y control) sobre 315 pacientes al azar, 170 niños de 8 a <13 años y 145 adolescentes de 13 a <18 años; en ambos estudios de forma independiente, fluoxetina ha dado un cambio significativamente mayor desde el inicio hasta el punto final, que el placebo. Los análisis de subgrupos en la puntuación total no sugiere una respuesta diferencial en función de la edad o el sexo.

En los pacientes con compromiso hepático, se deben usar dosis menores y menos frecuentes. Utilizar dosis menores o menos frecuentes en los ancianos o pacientes con enfermedades/medicaciones concomitantes. Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal no son rutinariamente necesarios.

Trastorno obsesivo-compulsivo:

Tratamiento inicial

Adultos: Se recomienda una dosis inicial de tratamiento del TOC de 20 mg/día administrados por la mañana. La misma puede aumentarse luego de varias semanas si se observara una insuficiente respuesta clínica. El efecto terapéutico pleno puede demorarse hasta 5 semanas o más aun. Las dosis superiores de 20 mg/día pueden administrarse en una o dos veces por día, por la mañana y noche. El rango de dosis para esta indicación es de 20 a 60 mg/día. La dosis máxima no debe exceder 80 mg/día.

Pediátricos (niños y adolescentes): el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 10 mg/día. Después de dos semanas, la dosis debe aumentarse a 20 mg/día, el incremento de la dosis se puede considerar después de varias semanas si no hay mejoría clínica observada. Se recomienda un rango de dosis de 20 a 60 mg/día. En niños de menor peso, el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 10 mg/día. Puede considerarse un aumento adicional de la dosis después de varias semanas si las mejorías clínicas observadas son insuficientes. Se recomienda un rango de dosis de 20 a 30 mg/día.

Se ha realizado ensayos clínicos en pacientes pediátricos; sobre un total de 103 pacientes (75 niños de 8 a <13 y 28 adolescentes de 13 a <18) con TOC, los cuales recibieron fluoxetina 10 mg/día durante dos semanas, seguido de 20 mg/día durante dos semanas. La dosis fue ajustada en el rango de 20 a 60 mg/día sobre la base de la respuesta clínica y tolerancia. Fluoxetina ha provisto un cambio satisfactorio significativamente mayor desde el estado basal al punto final, en comparación con el placebo.

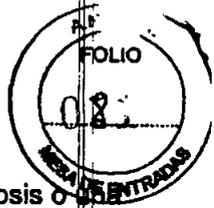
Los análisis de subgrupos en los resultados no han aportado elementos de respuesta diferencial en función de la edad o el sexo.

Si bien no hay estudios que indiquen cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con fluoxetina; el TOC es una enfermedad crónica y es razonable mantener el tratamiento si el paciente responde de manera satisfactoria. Los ajustes de dosis deben hacerse para mantener al paciente en la dosis efectiva más baja, y los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad del tratamiento.

En los pacientes con compromiso hepático, se deben usar dosis menores y menos frecuentes. Utilizar dosis menores o menos frecuentes en los ancianos o pacientes con enfermedades/medicaciones concomitantes. Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal no son rutinariamente necesarios.

Bulimia nerviosa

Adultos: La dosis recomendada es de 60 mg/día, administrada por la mañana. Dosis superiores no se han estudiado sistemáticamente en pacientes con bulimia.



Al igual que en el tratamiento de Trastorno depresivo mayor y TOC, una baja en la dosis o una dosificación menos frecuente es aconsejable para pacientes con insuficiencia hepática. Utilizar dosis menores o menos frecuentes en los ancianos o pacientes con enfermedades/medicaciones concomitantes. Ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal no son rutinariamente necesarios.

En un ensayo a largo plazo, 150 pacientes que cumplían los criterios de DSM-IV para la bulimia nerviosa (subtipo purga), que habían respondido durante un ensayo a simple ciego, de 8 semanas de fase aguda del tratamiento con fluoxetina 60 mg/día, fueron asignados al azar a la continuación de fluoxetina 60 mg/día o placebo, durante un máximo de 52 semanas de observación para la recaída.

La respuesta durante la fase de simple ciego fue definida por haber logrado al menos una reducción del 50% en frecuencia de los vómitos en comparación con línea de base. La recaída durante la fase doble ciego se definió como un retorno persistente a la frecuencia basal vómitos o el médico sentencia que el paciente había sufrido una recaída. Los pacientes que reciben 60mg/día fluoxetina transitaron mucho más tiempo hasta la recaída en las siguientes 52 semanas en comparación con aquellos que recibieron placebo.

Los pacientes deben ser evaluados periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Trastorno Disfórico Premenstrual

Adultos: La dosis recomendada para el tratamiento de TDPM es de 20 mg/día administrados en forma continua (cada día del ciclo menstrual) o intermitente (comenzando con una dosis diaria administrada 14 días antes del comienzo anticipado de la menstruación hasta el primer día de menstruación y repitiendo con cada ciclo nuevo)

Se recomienda una dosis de 20 mg/día. El tratamiento inicial deberá limitarse a 6 meses, después de los cuales los pacientes deberán ser evaluados nuevamente para determinar el beneficio de continuar con el tratamiento.

Trastorno de Angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia

Adultos: El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 10 mg/día. Después de una semana, la dosis deberá ser aumentada a la dosis recomendada de 20 mg/día. Puede considerarse un aumento de la dosis después de varias semanas si no se observa mejoría clínica de hasta 60 mg/día.

Dosis superiores a 60 mg/día no han sido sistemáticamente evaluadas en pacientes con Trastornos de Angustia con o sin agorafobia.

Al igual que con el uso en otras indicaciones, una baja en la dosis o una dosificación menos frecuente es aconsejable para pacientes con insuficiencia hepática. Utilizar dosis menores o menos frecuentes en los ancianos o pacientes con enfermedades/medicaciones concomitantes. Ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal no son rutinariamente necesarios.

La eficacia de la fluoxetina en el tratamiento del Trastorno de Angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia se demostró en 2 doble ciego, aleatorizado, placebo y control, en estudios multicéntricos de pacientes ambulatorios adultos con un diagnóstico primario de trastorno de angustia (DSM-IV) con o sin agorafobia.

Estudio 1: fue un estudio de 12 semanas con dosis flexibles sobre 180 pacientes, el tratamiento se inició con fluoxetina a 10 mg / día durante la primera semana, después los pacientes recibieron una dosis en el rango de 20 a 60 mg / día sobre la base de la respuesta clínica y tolerancia. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con fluoxetina no tuvieron Trastorno de Angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia al final del tratamiento en relación a los pacientes tratados con placebo, 42% versus 26%, respectivamente.

Estudio 2 (N = 240 al azar) fue un estudio de 12 semanas con dosis flexibles. La dosis inicial fue de 10 mg / día durante la primera semana, después los pacientes recibieron una dosis en el rango de 20 a 60 mg / día sobre la base de la respuesta clínica y la tolerancia. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con fluoxetina no tuvieron Trastorno de Angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia al final del tratamiento en relación a los pacientes tratados con placebo, 62% frente al 44%, respectivamente.

 LABORATORIO AUSTRAL S.A.
 c. M. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
 DIRECTORA TECNICA Y
 APODERADA LEGAL



CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la fluoxetina o a cualquier componente de la formulación.

No se deberá administrar fluoxetina a pacientes con insuficiencia renal severa (velocidad de filtración glomerular, VFG < 10 ml/min) debido a que puede ocurrir acumulación en estos pacientes durante el tratamiento crónico.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa: deberán transcurrir 14 días como mínimo entre la interrupción del IMAO y el inicio del tratamiento con fluoxetina.

Se deberán esperar por lo menos 5 semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con IMAO.

Se han informado de casos serios y fatales del síndrome serotoninérgico que puede asemejarse al síndrome neuroléptico maligno y ser diagnosticado erróneamente como tal, (incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonos, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y alteraciones del estado mental que incluyen agitación extrema que progresa hasta llegar a delirio y a coma) en pacientes tratados con fluoxetina y un IMAO por no dejar transcurrir el intervalo correspondiente. La administración de ciproheptadina ó dantroleno puede beneficiar a los pacientes que experimentan dichas reacciones.

Pimozida - el uso concomitante en pacientes que toman pimozida esta contraindicado.

Tioridazina - La administración de tioridazina produce prolongación del intervalo QTc en forma dosis dependiente, que se puede asociar en algunas personas a serias arritmias ventriculares, tales como la arritmia del tipo torsades de pointes y muerte súbita. Este riesgo se vería aumentado por la inhibición de su metabolismo por la fluoxetina. Por lo tanto, la tioridazina no debe administrarse conjuntamente con fluoxetina.

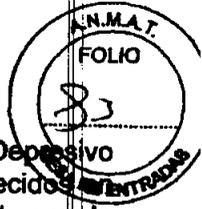
ADVERTENCIAS

Empeoramiento cíclico y riesgo de suicidio- Los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, tanto en adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y / o aparición de ideas y comportamientos suicidas, o cambios inusuales en el comportamiento, estén o no tomando medicamentos antidepresivos; este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de depresión y de otros desórdenes psiquiátricos y estos desordenes son en si mismos la más fuerte predicción de suicidio. Durante mucho tiempo se ha dudado que los antidepresivos pudieran tener incidencia en el empeoramiento de la depresión y aparición de tendencias suicidas en algunos pacientes durante el comienzo el tratamiento. Los análisis conjuntos de ensayos controlados a corto plazo con placebo en tratamientos con drogas antidepresivas han mostrado que estas drogas aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes con Trastorno Depresivo Mayor y otros desordenes psiquiátricos. Estudios de corto plazo no muestran un aumento de riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con placebo en adultos mayores a 24 años; hubo una disminución con antidepresivos comparado con placebo en adultos de 65 años o mas; no se han registrado casos de suicidios en tratamientos pediátricos. Si bien han existido conductas suicidas en ensayos con adultos, no ha sido suficiente para concluir en el efecto de la droga en el suicidio.

Se desconoce si el riesgo suicida se extiende en el uso a largo plazo, es decir, mas allá de varios meses. Sin embargo, hay evidencia que el uso de antidepresivos puede retrasar la depresión recurrente.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos cualquiera sea la indicación, deberán ser monitoreados y observados estrechamente ya sea por empeoramiento clínico, ideas suicidas, y un inusual cambio en el comportamiento; especialmente durante los primeros meses de comenzada la terapia o durante el aumento o disminución de la dosis.

Debería considerarse el cambio de régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes en los cuales la depresión tiene un empeoramiento persistente o en los que han experimentado el surgimiento de ideas suicidas o síntomas que podrían aumentar la depresión, especialmente si los síntomas son severos, abruptos, o no han sido son síntomas presentes en el paciente.



Protección de Pacientes con Desorden Bipolar: Un episodio de Trastorno Depresivo Mayor, puede ser el inicio de un trastorno bipolar. Se cree (aunque no estén establecidos en ensayos controlados) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo solo puede aumentar el riesgo de la precipitación de un episodio maniaco mixto en pacientes con riesgo para el trastorno bipolar. Antes de iniciar un tratamiento con antidepresivos, los pacientes con estos síntomas, deben ser adecuadamente revisados para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar; se debe incluir una detallada historia psiquiátrica, antecedentes familiares de suicidios, desórdenes bipolares, y depresión. *La fluoxetina no está aprobado para el uso en tratamiento de desorden bipolar.*

Erupción y reacciones alérgicas:

Erupción y reacciones alérgicas: se han informado casos de edema angioneurótico, urticaria, otras reacciones alérgicas y eventos sistémicos progresivos, a veces serios que involucran los riñones, piel, hígado o pulmones, en pacientes que reciben fluoxetina. Ante la aparición de erupción o de otros procesos alérgicos para los cuales no puede identificarse una etiología alternativa, se deberá suspender la administración de Fluoxetina.

Se deberá interrumpir el tratamiento con fluoxetina en todo paciente que desarrolle convulsiones. Deberá evitarse la administración de fluoxetina en pacientes con epilepsia inestable, los pacientes con epilepsia controlada deberán ser seguidos cuidadosamente. Se informaron casos aislados de convulsiones prolongadas en pacientes tratados con fluoxetina que recibieron tratamiento con electroshock.

La fluoxetina se metaboliza extensamente en el hígado y es excretada por vía renal. Se recomienda una dosis más baja, por ej: administración diaria alternada, en pacientes con disfunción hepática importante, insuficiencia renal leve o moderada (VFG 10-15 ml/min), pacientes que están tomando medicación variada, pacientes con enfermedades concurrentes.

La experiencia clínica en cardiopatía aguda es limitada, por lo tanto se recomienda precaución. La fluoxetina puede causar pérdida de peso, lo cual puede ser un efecto no deseado en pacientes con depresión, con menor peso que el normal. Solo en raras ocasiones se ha suspendido el tratamiento con fluoxetina en pacientes con depresión o bulimia por pérdida de peso.

En pacientes con diabetes, la fluoxetina puede alterar el control glucémico. Se han observado casos de hipoglucemia durante el tratamiento con fluoxetina y de hiperglucemia luego de interrumpir su administración. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o hipoglucemiantes orales.

Se informaron casos de hemorragia anormal en varios pacientes, pero la relación causal con la fluoxetina y su importancia clínica son inciertas.

Puede no observarse mejoría durante las primeras 2 o más semanas de tratamiento, los pacientes deberán ser controlados minuciosamente durante este periodo. La posibilidad de intento de suicidio es inherente a la depresión y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa.

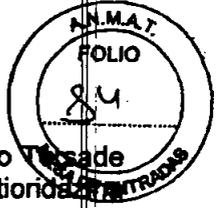
Síndrome serotoninérgico: el desarrollo del síndrome serotoninérgico puede ocurrir con el tratamiento con fluoxetina, particularmente con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluidos los triptanos) con fármacos que alteren el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir alteraciones del estado mental (agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad automática (taquicardia, hipertensión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea).

El uso concomitante de fluoxetina con los IMAO destinada para el tratamiento de la depresión esta contraindicado.

Si el tratamiento concomitante de fluoxetina con un agonista del receptor 5-hidroxitriptamina (triptanos) esta clínicamente justificado, se recomienda una cuidadosa observación del paciente durante el inicio del tratamiento y cuando se aumente la dosis.

El uso concomitante de fluoxetina con precursores de serotonina no esta recomendado.

Posible interacción con Tioridazina: estudios realizados sugieren que los fármacos que inhiben la CYP2D6, como algunos ISRS, como fluoxetina se producen niveles de tioridazina elevados. La administración de tioridazina produce una prolongada dependencia de la dosis.



del intervalo QTc, asociado con arritmias ventriculares graves, tales arritmias de tipo Torsade de Pointes y muerte súbita. Se espera que este riesgo aumente la inhibición de tioridazina inducida por la fluoxetina.

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:

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

1. que la indicación sea hecha por médicos que pueden monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación.
2. que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados.
3. 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 compartido tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la casualidad 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 de los pacientes deberán 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.

Al término de la terapia, la concentración plasmática de fluoxetina y norfluoxetina decrecen gradualmente, lo que minimiza el riesgo de los síntomas de discontinuación con esta droga.

PRECAUCIONES:

Generales

Sangrado anormal - Informes publicados han documentado la presencia de sangrado en pacientes tratados con drogas psicotrópicas que interfieren en la recaptación de serotonina. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren en la recaptación de serotonina y la aparición de hemorragia digestiva alta. El uso concomitante de un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) o aspirina potenciaron el riesgo de sangrado. Si bien algunos estudios se centraron en el sangrado gastrointestinal, hay razones para creer que el sangrado en otros sitios puede ser igualmente potenciado. Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de fluoxetina con los AINE, aspirina u otros fármacos que afecten la coagulación.

Ansiedad e insomnio- En los ensayos clínicos se han observado ansiedad, insomnio, nerviosismo en los pacientes tratados con fluoxetina.

Alteración del apetito y del peso- La fluoxetina puede causar pérdida de peso, lo cual puede ser un efecto no deseado en pacientes con depresión con menor peso que el normal. Solo en raras ocasiones se ha interrumpido el tratamiento con fluoxetina en pacientes con depresión o bulimia por pérdida de peso.

Activación de manía/Hipomanía- Raramente se ha reportado activación de la manía/hipomanía en pacientes tratados con fluoxetina.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

7037



Hiponatremia- Se han reportado casos de hiponatremia (algunos con sodio sérico menor de 110mmol/L). La mayoría de estas apariciones han sido en pacientes de edad avanzada y en pacientes que toman diuréticos. La hiponatremia parece ser reversible cuando se suspende el tratamiento con fluoxetina. Aunque estos casos son complejos con diferentes etiologías posibles, algunos pudieron ser debido al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Convulsiones- Se deberá interrumpir el tratamiento con fluoxetina en aquel paciente que desarrolle convulsiones. Deberá evitarse la administración de fluoxetina en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia deberán ser seguidos cuidadosamente. Se informaron casos aislados de convulsiones prolongadas en pacientes tratados con fluoxetina.

Eliminación de fluoxetina y sus metabolitos: Debido a la larga vida media de eliminación del fármaco original y de su metabolito, los cambios en las dosis no se relejan plenamente en el plasma durante varias semanas, afectando tanto a la estrategia para el ajuste final de la droga y la retirada del tratamiento.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes - Si bien la experiencia clínica con fluoxetina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada, se debe tener precaución al administrar fluoxetina a pacientes que puedan afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas.

La fluoxetina no ha sido evaluada o utilizada de forma apreciable en los pacientes con reciente antecedente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron sistemáticamente excluidos del estudio clínico previo a su comercialización. En pacientes con cirrosis hepática, el clearance de fluoxetina y su metabolito activo, norfluoxetina, se redujeron; lo que aumenta la vida media de eliminación de estas sustancias. Una dosis más baja o menos frecuente se debe utilizar en pacientes con cirrosis.

En pacientes con depresión sometidos a diálisis no se puso de manifiesto la acumulación excesiva de fluoxetina o norfluoxetina en el plasma.

El uso de una dosis más baja o menos frecuente en pacientes con insuficiencia renal no siempre es necesario.

En pacientes con diabetes, la fluoxetina puede alterar el control glucémico. La hipoglucemia se ha producido durante el tratamiento con fluoxetina, y ha desarrollado hiperglucemia después de la interrupción del tratamiento. Como sucede con muchos otros tipos de medicamentos cuando son ingeridos de manera concomitante por pacientes con diabetes, quizás sea necesario ajustar la dosis de insulina y/o hipoglucemiantes orales, al iniciar o discontinuar el tratamiento con fluoxetina.

Interferencia con la actividad cognitiva y motora - cualquier droga psicoactiva puede afectar el juicio, el pensamiento o la habilidad motriz y, en consecuencia, se debe recomendar con cautela a los pacientes que operan maquinarias peligrosas incluyendo automóviles.

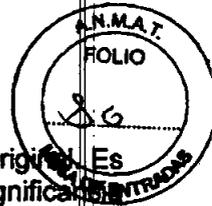
Interrupción del tratamiento con fluoxetina- Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse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

Al término de la terapia, la concentración plasmática de fluoxetina y norfluoxetina decrecen gradualmente, lo que minimiza el riesgo de los síntomas de discontinuación con esta droga.

Interacciones Medicamentosas y otras formas de interacción:

-Medicamentos metabolizados por Citocromo P4502D6: Debido a que la fluoxetina tiene el potencial de inhibir la isoenzimas hepáticas del citocromo P4502D6, la terapia con medicamentos que son metabolizados primordialmente por el sistema P4502D6 y que tiene un índice relativamente estrecho (como flecaínida, encaínida, vinblastina, carbamazepina y antidepresivos tricíclicos), debe iniciarse en el límite inferior del rango de dosificación si el paciente esta recibiendo fluoxetina en forma concomitante o si las ha tomado durante las 5 semanas anteriores. De manera alternativa, la adicción de fluoxetina al régimen de tratamiento de un paciente que ya esta recibiendo un medicamento metabolizado por el P4502D6

BORATORIO AUSTRAL S.A.
Dra. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TÉCNICA



incrementa la posibilidad que haya necesidad de reducir la dosis del medicamento original. Es poco probable que la inhibición de la isoenzima P4502A4 por la fluoxetina tenga significancia clínica.

- **Medicamentos activos a nivel del SNC:** No se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de utilizar fluoxetina en combinación con otros medicamentos activos a nivel de SNC. Debido a ello, se aconseja tomar especial precaución si se requiere administrar fluoxetina con este tipo de medicamentos. Se recomienda utilizar dosis iniciales menores del medicamento administrado concomitantemente con fluoxetina, titulación conservadora y monitorear el estado clínico.

- **Anticonvulsivantes:** Se han observado cambios en los niveles plasmáticos de fenitoína, 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.

- **Antipsicóticos:** Algunos datos clínicos sugieren la posible interacción farmacológica y/o farmacocinética de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antipsicóticos. Se observó un aumento de los niveles sanguíneos de clozapina o haloperidol en pacientes que recibían fluoxetina concomitante. Se ha reportado un solo caso que sugiere el efecto aditivo de pimozida y fluoxetina sobre la bradicardia.

- **Benzodiazepinas:** La vida media del diazepam administrado conjuntamente con fluoxetina puede verse prolongada en algunos pacientes. La coadministración de alprazolam y fluoxetina ha resultado en un aumento en la concentración plasmática de alprazolam y consecuente disminución de los niveles de la performance psicomotora.

- **Litio:** Ha habido reportes tanto de aumento como de disminución de los niveles plasmáticos de litio cuando el mismo es administrado junto con la fluoxetina. Se han reportado casos de toxicidad al litio y un aumento de los efectos serotoninérgicos. Por lo tanto, los niveles plasmáticos de litio deben monitorearse cuando se administra conjuntamente con fluoxetina.

- **Triptófano:** Cinco pacientes que recibieron fluoxetina en combinación con triptófano experimentaron reacciones adversas, incluyendo agitación, irritabilidad y distres gastrointestinal.

- **Inhibidores de monoaminoxidasa:** Ver contraindicaciones.

- **Otros antidepresivos:** De acuerdo a estudios realizados en pacientes que recibían imipramina y desipramina los niveles plasmáticos de ambas aumentaron de 2 a 10 veces cuando se administró fluoxetina concomitantemente. Esta influencia puede persistir durante tres semanas o más luego de haber discontinuado fluoxetina. Por lo tanto, la dosis de antidepresivos tricíclicos debería reducirse y sus concentraciones plasmáticas monitorearse cuando la fluoxetina se coadministra o ha sido recientemente discontinuada.

- **Efectos potenciales de la coadministración de drogas fuertemente unidas a las proteínas plasmáticas:** Debido a que la fluoxetina está fuertemente ligada a las proteínas plasmáticas, la administración de fluoxetina a un paciente que este tomando otro medicamento también fuertemente unido a las proteínas puede causar un cambio en las concentraciones plasmáticas de cualquiera de los medicamentos administrados simultáneamente.

- **Warfarina:** Raramente se ha informado alteración en el efecto anticoagulante (valores de laboratorio y/o signos y síntomas clínicos) sin un patrón consistente, que incluye aumento de la hemorragia, cuando la fluoxetina se co-administró con warfarina.

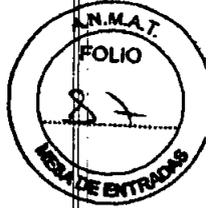
- **Tratamiento electroconvulsivo:** Se han reportado raros casos de convulsiones prolongadas en pacientes bajo tratamiento con fluoxetina que han recibido terapia electroconvulsiva.

- **Vida media de eliminación:** Las vidas medias de eliminación prolongadas de fluoxetina y norfluoxetina aseguran que, aun cuando se interrumpe su administración, la presencia de sustancia activa persiste durante semanas (dependiendo de la duración del tratamiento antes de su suspensión). Esto puede tener consecuencias potenciales cuando se requiere interrumpir el tratamiento o cuando se prescriben medicamentos que pueden interactuar con fluoxetina y con norfluoxetina después de la suspensión de fluoxetina.

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

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAJRA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

APoderada LEGAL



La fluoxetina no parece potenciar los efectos del alcohol.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad.

No existe evidencia de carcinogénesis o mutagénesis en estudios in vitro y en animales.

No se observó deterioro de la fertilidad en animales adultos que recibieron dosis de hasta 12,5 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 veces la dosis máxima recomendada en mg/m²).

En un estudio toxicológico juvenil en ratas, la administración de 30 mg/kg de clorhidrato de fluoxetina entre los días 21 y 90 post nacimiento resultó en un incremento de las actividades séricas de la creatina quinasa y de la aspartato aminotransferasa, las cuales estuvieron acompañadas microscópicamente por una degeneración músculo esquelética, necrosis y regeneración. Otros hallazgos en ratas que recibieron 30 mg/ 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 30 mg/kg fueron aproximadamente 5 a 8 veces (fluoxetina) y 18 a 20 veces (norfluoxetina) mas altos que las concentraciones plasmáticas usualmente alcanzadas en pacientes pediátricos. Los de los animales que recibieron 10 mg/kg fueron aproximadamente 2 veces (fluoxetina) y 8 veces (norfluoxetina) mas altos. Después de un periodo de recuperación de aproximadamente 11 semanas, la valoración del esperma de los animales machos que recibieron 30 mg/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 10 mg/kg como en los animales machos y hembras que recibieron 30 mg/kg. Comparadas con las ratas control, la longitud del fémur en aquellos animales que recibieron 30 mg/kg creció en una extensión menor.

La importancia en humanos de estos hallazgos es aun desconocida.

Embarazo - Lactancia

Embarazo: los estudios experimentales con animales no indican efectos dafinos directos o indirectos sobre el desarrollo del embrión, del feto o del curso de la gestación. Sin embargo se debe tener cuidado en su utilización particularmente al final del embarazo toda vez que han sido reportados en neonatos síntomas de retiro transitorio (nerviosismo pasajero, dificultad para comer, taquipnea e irritabilidad) después del uso a corto plazo de la madre. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen las posibles respuestas en el ser humano, este medicamento no debe ser utilizado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo / beneficio sea favorable.

Efectos Noteratogénicos: neonatos expuestos durante el tercer trimestre del embarazo a fluoxetina y a otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o a Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSN) desarrollaron complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación asistida. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente después del parto. Ciertos reportes han incluido dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para alimentarse, vomito, hipoglucemia, hipotonia, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad y llanto constante. Estas características son consistentes tanto con los efectos tóxicos de los ISRS e IRSN como con el síndrome de discontinuación de la droga.

Parto: el efecto de la fluoxetina en el parto en los humanos es desconocido. Sin embargo, debido a que la fluoxetina atraviesa la placenta y puede tener efectos adversos sobre el recién nacido, debe utilizarse durante el parto solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: Debido a que la fluoxetina se excreta en la leche materna, no se recomienda su uso en mujeres que amamantan.

 LABORATORIO AUSTRAL S.A.
M. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL



Uso Pediátrico- Uso Geriátrico:

Uso Pediátrico: La eficacia de la fluoxetina para el tratamiento de *Trastorno Depresivo Mayor* y *Trastorno Obsesivo-Compulsivo* ha sido demostrada en ensayos clínicos con pacientes pediátricos ambulatorios de entre 8 a 18 años.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 8 años, no ha sido establecida para tratamientos de *Trastorno Depresivo Mayor* y *Trastorno Obsesivo-Compulsivo*.

La seguridad en pacientes pediátricos no ha sido evaluada de forma sistemática para el tratamiento crónico. No existen estudios que evalúen directamente los efectos a largo plazo de la fluoxetina en el crecimiento, desarrollo y maduración de los niños y pacientes adolescentes. Por lo tanto, la altura y el peso deben ser controlados periódicamente en pacientes pediátricos que recibieron fluoxetina.

Uso Geriátrico: La eficacia en pacientes geriátricos ha sido establecida. No hay diferencias entre la seguridad y efectividad observada entre estos pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes, y no han sido identificadas diferencias entre pacientes más viejos y más jóvenes en otras experiencias clínicas, pero la mayor sensibilidad en algunos pacientes más viejos no puede ser excluida. La fluoxetina ha sido asociada a casos de hiponatremia en pacientes geriátricos.

REACCIONES ADVERSAS:

Los eventos están clasificados dentro de las categorías del sistema orgánico utilizando las siguientes definiciones: los efectos adversos frecuentes se definen como aquéllos que ocurren en una o más ocasiones por lo menos en 1/100 pacientes; los efectos adversos infrecuentes son aquéllos que ocurren en 1/100 a 1/1.000 pacientes; y los efectos adversos ocasionales son aquéllos que ocurren en menos de 1/1.000 pacientes.

Generales - Frecuentes: escalofríos; **Infrecuentes:** escalofríos y fiebre, edema facial, sobredosis intencional, malestar, dolor pélvico, intento de suicidio; **Ocasionales:** síndrome de abdomen agudo, hipotermia, síndrome neuroléptico maligno, reacción de fotosensibilidad.

Sistema cardiovascular - Frecuentes: hemorragia, hipertensión; **Infrecuentes:** angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, hemorragia, hipotensión, migraña, infarto de miocardio, hipotensión postural, síncope, taquicardia, cefalea vascular; **Ocasionales:** fibrilación auricular, bradicardia, embolia cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, extrasístoles, paro cardíaco, bloqueo cardíaco, palidez, trastorno vascular periférico, flebitis, shock, tromboflebitis, trombosis, vasoespasmo, arritmia ventricular, extrasístoles ventricular, fibrilación ventricular.

Aparato digestivo - Frecuentes: aumento del apetito, náuseas y vómitos; **Infrecuentes:** estomatitis aftosa, coleditis, colitis, disfagia, eructos, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, glositis, hemorragia gingival, hipercloridia, aumento de la salivación, hepatogramas anormales, melena, úlcera bucal, náuseas/vómitos/diarrea; úlcera de estómago, estomatitis, sed; **Ocasionales:** dolor biliar, diarrea sanguinolenta, colecistitis, úlcera duodenal, enteritis, úlcera esofágica, incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia de colon, hepatitis, obstrucción intestinal, depósito de grasas en el hígado, pancreatitis, úlcera péptica, hemorragia rectal, agrandamiento de las glándulas salivales, hemorragia por úlcera estomacal, edema de la lengua.

Sistema endocrino - Infrecuente: hipotiroidismo; **Ocasionales:** acidosis diabética, diabetes mellitus.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
 Arm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
 DIRECTORA TECNICA Y
 APODERADA LEGAL



Sistema Hemolinfático - *Infrecuentes*: anemia, equimosis; *Ocasionales*: discrasia sanguínea, anemia hipocrómica, leucopenia, linfedema, linfocitosis, petequias, púrpura, trombocitopenia, trombocitopenia.

Metabólico y Nutricional - *Frecuente*: aumento de peso; *Infrecuentes*: deshidratación, edema generalizado, gota, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipocalemia, edema periférico; *Ocasionales*: intolerancia al alcohol, aumento de la fosfata alcalina, aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinfosfoquinasa, hipercalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, anemia por deficiencia de hierro, aumento de SGPT.

Sistema Musculo-esquelético - *Infrecuentes*: artritis, dolor óseo, bursitis, calambres en miembros inferiores, tenosinovitis; *Ocasionales*: artrosis, condrodistrofia, miastenia, miopatía, miositis, osteomielitis, osteoporosis, artritis reumatoidea.

Sistema Nervioso - *Frecuentes*: agitación, amnesia, confusión, labilidad emocional, trastorno del sueño; *Infrecuentes*: trastornos de la marcha, síndrome cerebral agudo, acatisia, apatía, ataxia, síndrome bucolingual, depresión del SNC, estimulación del SNC, despersonalización, euforia, alucinaciones, hostilidad, hiperquinesia, hipertonia, hipestesia, incoordinación, aumento de la libido, mioclono, neuralgia, neuropatía, neurosis, reacción paranoide, trastornos de la personalidad, psicosis, vértigo; *Ocasionales*: electroencefalograma anormal, reacción antisocial, síndrome cerebral crónico, parestesia perioral, coma, delirios, disartria, distonía, síndrome extrapiramidal, pie en extensión, hiperestesia, neuritis, parálisis, disminución de los reflejos, aumento de los reflejos, estupor.

Sistema Respiratorio - *Infrecuentes*: asma, epistaxis, hipo, hiperventilación; *Ocasionales*: apnea, atelectasia, disminución de la tos, enfisema, hemoptisis, hipoventilación, hipoxia, edema de laringe, edema pulmonar, neumotórax, estridor.

Piel y Anexos - *Infrecuentes*: acné, alopecia, dermatitis por contacto, eczema, erupción maculopapular, decoloración cutánea, úlcera cutánea, erupción vesiculobulosa; *Ocasionales*: furunculosis, herpes zoster, hirsutismo, erupción petequeal, psoriasis, erupción purpúrica, erupción pustular, seborrea.

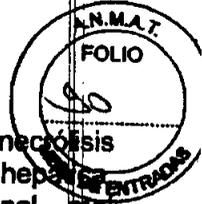
Sentidos Especiales - *Frecuentes*: dolor de oído, perversión del gusto, zumbido; *Infrecuentes*: conjuntivitis, ojos secos, midriasis, fotofobia; *Ocasionales*: blefaritis, sordera, diplopía, exoftalmos, hemorragia ocular, hiperacusia, iritis, parosmia, escleritis, estrabismo, pérdida del gusto, defecto del campo visual.

Sistema Urogenital - *Frecuente*: frecuencia urinaria; *Infrecuentes*: aborto, albuminuria, amenorrea, anorgasmia, agrandamiento de mamas, dolor de mamas, cistitis, disuria, lactancia en la mujer, mama fibroquística, hematuria, leucorrea, menorragia, nocturia, poliuria, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, hemorragia vaginal; *Ocasionales*: hiperemia mamaria, glicosuria, hipomenorrea, dolor renal, oliguria, priapismo, hemorragia uterina, agrandamiento de fibromas de útero (trastorno de la personalidad es el término utilizado en el diccionario COSTART para definir la conducta censurable no agresiva). Ajustado por sexo.

Informes Post-Lanzamiento - Los informes voluntarios de eventos adversos asociados temporariamente con fluoxetina recibidos desde su introducción al mercado y que pueden no tener una relación causal con el medicamento, incluyen los siguientes: anemia aplásica, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, ictericia colestática, confusión, disquinesia (incluyendo, por ejemplo, el informe de un caso de una mujer de 77 años de edad que desarrolló un síndrome bucolingual masticatorio con protrusión involuntaria de la lengua luego de 5 semanas de tratamiento con fluoxetina, el cual se resolvió por completo en el transcurso

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL

7037



de los meses siguientes a la suspensión del medicamento), neumonía eosinófila, necrosis epidérmica, dermatitis exfoliativa, ginecomastia, paro cardíaco, insuficiencia/necrosis hepática, hiperprolactinemia, anemia hemolítica de mecanismo inmune, insuficiencia renal, mal uso/abuso, trastornos del movimiento que se desarrollaron en pacientes con factores de riesgo incluyendo medicamentos asociados con tales eventos y empeoramiento de trastornos del movimiento preexistentes, eventos similares al síndrome neuroléptico maligno, pancreatitis, pancitopenia, priapismo, embolia súbita, ideación de suicidio, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, hemorragia vaginal después de discontinuar la droga, y conductas violentas.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4 962-6666/2247
Policlínico Dr. A Posadas: 4654-6648/4658-7777.

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

“Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños”.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente preferentemente inferior a 30°C, al abrigo de la luz

Mantener alejado del alcance de los niños.

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 40, 50, 60 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

LABORATORIO AUSTRAL
Av. Olascoaga N° 951
Cdad. de Neuquén, Pcia. del Neuquén

DIRECTORA TÉCNICA
María Laura Rodríguez
FARMACÉUTICA

Fecha de actualización del Prospecto: / /

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Farm. MARIA LAURA RODRIGUEZ ULLATE
DIRECTORA TECNICA Y
APODERADA LEGAL