



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5748

BUENOS AIRES, 01 OCT 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014452-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA) solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PROZAC - PROZAC DISPERSABLE / FLUOXETINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 20 mg - COMPRIMIDOS DISPERSABLES 20 mg, 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 155 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.

J.

aa

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **5748**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 68 a 86, 88 a 106 y 108 a 126, desglosando de fojas 68 a 86, para la Especialidad Medicinal denominada PROZAC - PROZAC DISPERSABLE / FLUOXETINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 20 mg - COMPRIMIDOS DISPERSABLES 20 mg, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL 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; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-014452-12-5

DISPOSICIÓN N° **5748**

nc

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

9
Aca



(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 Francesa (Comprimidos Dispersables)

FORMULAS**PROZAC®**

Cada **cápsula** contiene:

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

PROZAC® DISPERSABLE

Cada **comprimido dispersable** contiene:

Fluoxetina base (como clorhidrato de fluoxetina) 20 mg
 Excipientes: Sacarina sódica, manitol sorbitol, aroma de anís, aroma de peppermint, sílice coloidal anhidra, almidón fluente seco, fumarato sódico de estearilo, crospovidona.

ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo.

Código ATC: N06AB03

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 períodos 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 con placebo. Por lo tanto, el médico que decida usar

CDS22NOV10+comb. Olanzapina
 v1.0 (30MAY12)


ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC.
 SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

1/19

Prozac® por períodos 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 episodios de ingesta excesiva de alimentos (atracones) y vómitos en adultos con bulimia nerviosa moderada a severa. Los médicos que decidan usar Prozac® por períodos prolongados, deben 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 con placebo. Las características esenciales del TDPM, de acuerdo con los criterios diagnósticos del 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 disturbo 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 trastornos 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 con placebo. Por lo tanto, el médico que decida usar Prozac® por períodos 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.

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 (neurológicos 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, 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.

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 ó no a la dosis necesaria para mantener y/o sostener la eutimia.

Una evaluación sistemática de Prozac® en adultos ha demostrado que su eficacia en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor se mantiene por periodos 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 fijas 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. El efecto terapéutico pleno puede tomar 5 semanas o más.

La administración de dosis diarias totales superiores a 20 mg puede darse en dosis únicas por la mañana o 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.

Tratamiento de mantenimiento/continuación: mientras que no hayan estudios sistemáticos que respondan a la pregunta de por cuánto 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 episodios de ingesta excesiva de alimentos (atracones) y vómitos. 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 del tratamiento de continuación con Prozac[®] 60 mg/día por un período de hasta 52 semanas en pacientes con Bulimia que han respondido a Prozac[®] 60 mg/día durante una fase de tratamiento agudo de 8 semanas, ha demostrado el beneficio del 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 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.

Combinación de fluoxetina y olanzapina para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I: La combinación de fluoxetina y olanzapina ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I (DSM-IV), basándose en estudios clínicos en pacientes adultos. La fluoxetina se administró en combinación con olanzapina por vía oral una vez al día por la noche, independientemente de las comidas, comenzando generalmente con 5 mg de olanzapina por vía oral y 20 mg de fluoxetina. Si se indicaran ajustes de dosis, pueden realizarse de acuerdo con la eficacia y tolerancia, dentro de los rangos de dosis de olanzapina por vía oral entre 5 y 12,5 mg y fluoxetina entre 20 y 50 mg.

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

La discontinuación del tratamiento con fluoxetina debe hacerse siempre en forma gradual.

Combinación de fluoxetina y olanzapina: depresión resistente al tratamiento (definida como un Trastorno Depresivo Mayor en pacientes que no responden a dos tratamientos separados de diferentes antidepresivos de dosis y duración adecuadas durante un mismo episodio). La combinación de fluoxetina y olanzapina por vía oral ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de la depresión resistente, basándose en estudios clínicos en pacientes adultos. La seguridad y eficacia de la combinación de fluoxetina y olanzapina se determinó en ensayos clínicos en combinaciones a dosis fijas de olanzapina y fluoxetina entre 3 mg/25 mg (olanzapina / fluoxetina) por día y 12 mg/50 mg (olanzapina / fluoxetina) por día.

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

La monoterapia con fluoxetina no está indicada para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento.

La discontinuación del tratamiento con fluoxetina debe hacerse siempre en forma gradual.


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

Combinación de fluoxetina y olanzapina: Dosificación en poblaciones especiales

La dosis inicial de olanzapina por vía oral de 2,5-5 mg con 20 mg de fluoxetina se debe utilizar en pacientes predispuestos a reacciones de hipotensión, pacientes con insuficiencia hepática, o pacientes que presentan una combinación de factores (sexo femenino, edad avanzada, no fumador), que podrían retrasar el metabolismo de la olanzapina o fluoxetina en combinación, o aquellos pacientes que podrían ser farmacodinámicamente sensibles a olanzapina. La modificación de la dosis podría ser necesaria en pacientes que presentan una combinación de factores que podrían retrasar el metabolismo. Cuando esté indicado, el aumento de dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes. La combinación de fluoxetina y olanzapina no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes mayores de 65 años de edad o en pacientes menores de 18 años de edad. La discontinuación del tratamiento con fluoxetina debe hacerse siempre en forma gradual.

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.

CDS22NOV10+comb. Olanzapina
v1.0 (30MAY12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERNACIONAL SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERNACIONAL SUC ARGENTINA

5/19

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 (*ver* Interacciones).

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* Interacciones).

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 QT_c (*ver* Interacciones)

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

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

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 desórdenes 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 desórdenes psiquiátricos, hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) entre los antidepresivos estudiados, pero una tendencia hacia el incremento de dicho riesgo en los pacientes adultos más jóvenes para casi todos los antidepresivos estudiados. Asimismo, se encontraron diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad entre las diferentes indicaciones evaluadas siendo Trastorno Depresivo Mayor la de más alta incidencia. Si bien existieron diferencias en el riesgo de suicidalidad entre los pacientes tratados con el antidepresivo y los tratados con el placebo, éstas fueron relativamente estables entre los diferentes grupos 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 con placebo en pacientes adultos con Trastorno Depresivo Mayor que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión. Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para cualquier indicación, deben ser estrechamente observados respecto del empeoramiento clínico de su depresión, suicidalidad y cambios inusuales en su comportamiento especialmente al inicio de la terapia o cuando se realizan cambios de dosis (incrementos o disminuciones).

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:

- 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.

Los siguientes síntomas han sido reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para Trastorno Depresivo Mayor así como para otras indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía. Aunque no se ha establecido un vínculo causal entre la emergencia de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la emergencia de impulsos suicidas, se sospecha que tales síntomas representen precursores de una suicidalidad emergente. 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.

Si se decidiese discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser retirada progresivamente pero lo más rápido posible sin dejar de reconocer que una discontinuación abrupta puede estar asociada con ciertos síntomas (ver *ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES – Discontinuación del Tratamiento*).

Debe alertarse a los familiares y a las personas que cuidan a los pacientes bajo tratamiento con antidepresivos para el Trastorno Depresivo Mayor u otras indicaciones tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, acerca de la necesidad de monitorear a los pacientes para detectar la emergencia de agitación, irritabilidad, cambios insólitos en la conducta y los otros síntomas descritos anteriormente, así como la emergencia de suicidalidad, y de notificar tales síntomas inmediatamente a los profesionales de la salud. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de los familiares y las personas que cuidan a estos pacientes.

Debe tenerse en cuenta de que la seguridad y eficacia de PROZAC® en combinación con olanzapina no ha sido establecida en pacientes menores de 18 años.

Síndrome Serotoninérgico o Reacciones tipo Síndrome Neuroléptico Maligno.

Se ha reportado el desarrollo de reacciones potencialmente fatales de Síndrome Serotoninérgico o reacciones tipo Síndrome Neuroléptico Maligno con Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Nor-epinefrina (IRSN) e Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) solos, incluyendo tratamiento con Prozac® pero particularmente, cuando se usan concomitantemente con drogas

CDS22NOV10+comb. Olanzapina
 v1.0 (30MAY12)


 ROMINA LAURINO
 APODERADA
 ELI LILLY INTERAMERICA INC
 SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

8/19

serotoninérgicas (incluyendo triptanos), con drogas que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo IMAOs), o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina.

El Síndrome Serotoninérgico puede incluir los siguientes síntomas: cambios del estado mental (por ejemplo; agitación, alucinaciones, coma, confusión, hipomanía), inestabilidad autonómica (por ejemplo; taquicardia, presión sanguínea lábil, fiebre, diaforesis, escalofríos o tremor), anomalías neuromusculares (por ejemplo; hiperreflexia, incoordinación, mioclonus) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo; náusea, vómitos, diarrea).

El Síndrome Serotoninérgico, en su forma más severa, puede asemejarse al Síndrome Neuroléptico Maligno el cual incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con una posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental. Los pacientes deben ser monitoreados para la aparición de signos y síntomas tipo Síndrome Serotoninérgico o Síndrome Neuroléptico Maligno.

El uso concomitante de Prozac® con IMAOs destinados a tratar cuadros de depresión está contraindicado (ver CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES).

Si el tratamiento de Prozac® con agonistas del receptor de la 5-hidroxitriptamina (triptano) está clínicamente justificado, se recomienda una observación muy cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y cuando haya incrementos de dosis (ver INTERACCIONES).

El uso concomitante de Prozac® con precursores de la serotonina (tales como el triptófano) no está recomendado (ver INTERACCIONES).

El tratamiento con fluoxetina y cualquier agente serotoninérgico o antidopaminérgico concomitante debe ser inmediatamente discontinuado si ocurriesen las reacciones antes mencionadas. Un tratamiento sintomático de soporte debe ser iniciado.

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, laringoespasmo y urticaria solos o en combinación.

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

Se desconoce si estas reacciones sistémicas y erupciones cutáneas tienen una causa común subyacente o se deben a diferentes etiologías o procesos patológicos. Es más, una base inmunológica subyacente para estas reacciones no ha sido identificada. Ante la aparición de erupción cutánea u otro fenómeno



posiblemente alérgico para el cual no se puede identificar una etiología alternativa, se debe discontinuar el tratamiento con Prozac®.

Examen para detección de Trastorno Bipolar y monitoreo de Manía/Hipomanía en los pacientes: Un episodio depresivo mayor puede ser la manifestación inicial de un Trastorno Bipolar. Generalmente se acepta (a pesar de no estar establecido en ensayos clínicos) que el tratamiento de tales episodios solamente con un antidepresivo puede incrementar la posibilidad de precipitar un episodio mixto/maniaco en pacientes con riesgo de desarrollar trastorno bipolar. Se desconoce si 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 tenerse en cuenta de que PROZAC® en combinación con olanzapina ha demostrado ser efectiva para el tratamiento agudo de episodios depresivos asociados a Trastorno Bipolar Tipo I. 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.

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

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

Sangrado Anormal. Los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Nor-epinefrina (IRSN) e Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), incluyendo fluoxetina, podrían incrementar el riesgo de reacciones de sangrado. El uso concomitante de ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, warfarina y otros anti-coagulantes podrían aumentar dicho riesgo. 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. Las reacciones de sangrado relacionadas con IRSNs e ISRSs suelen estar dentro del rango que va desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias que atentan contra la vida.

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

CDS22NOV10+comb. Olanzapina
v1.0 (30MAY12)

ROMINA LAURINO
APCDE RADA
ELI LILLY INTERPAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA LAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERPAMERICA INC SUC ARGENTINA

10/19



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

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

Pacientes de edad avanzada, aquellos que están tomando diuréticos o quienes tienen depleción de volumen por alguna causa podrían tener un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRNs e ISRSs. Se debe considerar la discontinuación de Prozac[®] y una intervención médica apropiada en pacientes con hiponatremia sintomática.

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

Ansiedad e Insomnio. En estudios clínicos controlados con placebo, pacientes tratados con Prozac[®] reportaron ansiedad, nerviosismo e insomnio.

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

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes.

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

Cardiovascular: la fluoxetina no ha sido evaluada o utilizada en extensión apreciable en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o con enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos han sido sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos realizados antes de la comercialización del producto. Sin embargo, se evaluaron retrospectivamente los electrocardiogramas de 312 pacientes que recibieron Prozac[®] en ensayos doble ciego 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 ha ocurrido hipoglucemia durante el tratamiento con fluoxetina y se ha desarrollado hiperglucemia después de la suspensión del medicamento. Quizá sea necesario ajustar la dosificación de insulina y/o hipoglucemiantes orales al iniciar o suspender el tratamiento con clorhidrato de fluoxetina.

Glaucoma de ángulo estrecho. Se ha reportado midriasis en asociación con fluoxetina; por lo tanto, debe tenerse cuidado cuando se prescribe fluoxetina en pacientes con presión intraocular aumentada o en aquellos con riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo.

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.

Vida Media de Eliminación larga. Debido a lo prolongado de las vidas medias de fluoxetina y su metabolito principal, norfluoxetina, los cambios en la dosis no se verán reflejados a nivel plasmático sino luego de varias semanas afectando las estrategias tanto para encontrar la dosis final como para el retiro

del tratamiento. Esto hace que potencialmente se puedan tener consecuencias cuando se prescriben medicamentos que puedan interactuar con fluoxetina y norfluoxetina, después de la suspensión de fluoxetina.

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.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAOs). Ha habido reportes de reacciones serias (incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonus, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios en el estado mental que incluye agitación extrema que progresa a delirio y coma), algunas veces fatales, en pacientes que están recibiendo fluoxetina en combinación con un IMAO y en pacientes que han recientemente discontinuado fluoxetina y han luego iniciado una terapia con IMAO. Algunos casos se presentaron con características semejantes a las del síndrome neuroléptico maligno. Por lo tanto, Prozac® no debe ser usado en combinación con un IMAO ni dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO (ver CONTRAINDICACIONES).

Toda vez que la fluoxetina y su mayor metabolito activo tienen una vida media de eliminación bastante larga, deben pasar por lo menos 5 semanas (quizá más, especialmente si la fluoxetina ha sido prescrita crónicamente y/o a altas dosis) desde que se suspendió Prozac® antes de iniciar una terapia con un IMAO.

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

Medicamentos serotoninérgicos u otros medicamentos o sustancias con actividad serotoninérgica. Basado en el mecanismo de acción de los ISRN e ISRS, incluyendo la fluoxetina, y en el riesgo aumentado de desarrollar síndrome serotoninérgico, se debe tener cuidado cuando se co-administra Prozac® con otras drogas que puedan afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico como triptanos, linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo), litio, tramadol o Hierba de San Juan (su nombre en Inglés St. John's Word) (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). El uso concomitante de Prozac® con otros ISRS, ISRN o Triptófano no está recomendado (ver INTERACCIONES)

Triptanos. Ha habido reportes post-comercialización de síndrome serotoninérgico con el uso de un ISRS y un triptano. Si el tratamiento concomitante de Prozac® con un triptano está clínicamente justificado, se recomienda una observación muy cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y cuando haya incrementos de dosis (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Triptófano. Ha habido reportes de agitación, intranquilidad, y malestar gastrointestinal que ocurrieron durante el uso concomitante de triptofano y fluoxetina.

Drogas que interfieren con la hemostasis (AINES, Aspirina, Warfarina, etc). La liberación de la Serotonina por las plaquetas juega un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos han

5748



demostrado una asociación entre el uso de drogas antipsicóticas que interfieren en la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Dichos estudios también han demostrado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o Aspirina potencian el riesgo de sangrado. Con poca frecuencia se han reportado alteraciones en el efecto anticoagulante (valores de laboratorio y/o signos y síntomas clínicos), sin un patrón consistente, pero que incluyeron incremento del sangrado, cuando se coadministraron fluoxetina y warfarina. Como se recomienda para el uso concomitante de warfarina y muchos otros medicamentos, la coagulación de los pacientes que reciban tratamiento con warfarina y a quienes se inicie o suspenda fluoxetina debe ser vigilada estrechamente (*ver Advertencia y Precauciones*).

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

Potencial de otros Fármacos para afectar a la Fluoxetina

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

Potencial de la Fluoxetina para afectar otros Fármacos

Pimozida. Estudios clínicos realizados con pimozida y con otros antidepresivos demostraron un incremento de la interacción con dichos medicamentos o una prolongación del intervalo QT_c. Mientras no se realice un estudio específico con pimozida y fluoxetina, el potencial incremento de la interacción o de la prolongación del intervalo QT_c advierte la restricción del uso concomitante de pimozida y fluoxetina. *Ver Contraindicaciones.*

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

Medicamentos metabolizados por la isoenzima CYP2D6. La fluoxetina inhibe la actividad de la isoenzima CYP2D6, y podría hacer que individuos con actividad metabólica normal para el CYP2D6 se comporten como metabolizadores lentos. La coadministración de fluoxetina con otros medicamentos que son metabolizados por la isoenzima CYP2D6, incluyendo ciertos antidepresivos (por ejemplo Antidepresivos Tricíclicos), antipsicóticos (por ejemplo fenotiazinas y la mayoría de los atípicos) y antiarrítmicos (por ejemplo propafenona, flecainida y otros) deben ser enfocada con precaución. El tratamiento con medicamentos que son metabolizados primordialmente por la isoenzima CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico relativamente estrecho, debe iniciarse en el límite inferior del rango de dosificación si el paciente está recibiendo fluoxetina en forma concomitante o si la ha tomado durante las 5 semanas anteriores. Así, sus requerimientos posológicos se asemejarán a los de un metabolizador lento. Si fluoxetina se va a agregar al régimen de tratamiento de un paciente que ya está recibiendo un medicamento metabolizados por la isoenzima CYP2D6, se debe de considerar la necesidad de reducir la dosis del medicamento original. Los medicamentos con índice terapéutico estrecho representan la más grande preocupación (por ejemplo flecainida, propafenona, vinblastina y antidepresivos tricíclicos). Debido al riesgo de arritmias ventriculares serias y muerte súbita potencialmente asociadas con elevación de los niveles plasmáticos de tioridazina, la tioridazina no debe ser administrada con fluoxetina o por lo menos no debe hacerse sino hasta 5 semanas posteriores a la discontinuación de la fluoxetina (*ver CONTRAINDICACIONES*).

Antidepresivos tricíclicos (ATCs). Las concentraciones plasmáticas de ATCs y/o sus metabolitos activos pueden incrementarse de 2 a 10 veces cuando son usados con o dentro de las 3 ó más semanas después de


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTER-AMERICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

la discontinuación de la fluoxetina; a pesar de que se han reportado efectos benéficos de la combinación, existen reportes de efectos adversos serios, incluyendo convulsiones y muerte; si estos medicamentos han de administrarse concurrentemente o si la terapia con ATCs ha de iniciarse poco después de la discontinuación de la fluoxetina, las dosis iniciales de de ATC deben reducirse y las concentraciones plasmáticas de ATC deben ser monitoreadas.

Benzodiazepinas. La vida media del diazepam administrado concomitadamente con fluoxetina podría verse prolongada en algunos pacientes. La coadministración de alprazolam y fluoxetina ha resultado en un incremento de las concentraciones plasmáticas de alprazolam y en una consiguiente disminución del rendimiento psicomotor debido al incremento de los niveles de alprazolam.

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

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

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

Medicamentos fuertemente unidos a proteínas plasmáticas. Debido a que la fluoxetina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, la administración de fluoxetina a un paciente que esté tomando otro medicamento que también se una fuertemente a las proteínas, puede causar un cambio en las concentraciones plasmáticas de cualquiera de ellos lo cual potencialmente resultaría en un evento adverso.

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


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

Alcohol. A pesar de que en sujetos sanos la Fluoxetina ha demostrado que no altera el metabolismo del alcohol y que no aparecen efectos cognoscitivos o psicomotores potenciales del alcohol, no se recomienda su uso concomitante con éste.

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.

CDS22NOV10+comb. Olanzapina
v1.0 (30MAY12)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMÉRICA INC
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


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

14/19



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

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 aparecer inmediatamente luego del parto. Los hallazgos clínicos reportados incluyen insuficiencia respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultad para alimentarse, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonía, 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 20^a 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.

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.

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 período 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

Reacciones adversas de Estudios Clínicos

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$ y por lo menos el doble que para el placebo) reportadas durante los estudios clínicos y asociadas con Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Obsesivo Compulsivo, Bulimia Nerviosa y Trastorno de angustia son: anorexia, ansiedad, astenia, bostezos, cefalea, constipación, diarrea, dispepsia, disminución de la libido, eyaculación anormal, faringitis, fiebre, impotencia, insomnio, mareos, náusea, nerviosismo, pensamientos anormales, pérdida de peso, rash, sequedad de boca, síndrome tipo resfriado, sinusitis, somnolencia, sudoración, sueños anormales, temblor, vasodilatación y anomalías de la visión.

Otras reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas están asociadas con fluoxetina y otros inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs). Esta lista no intenta incluir reacciones adversas: 1) mencionadas previamente, 2) para las cuales la causa-efecto fue remota, 3) que fueron tan generales como para ser informadas, 4) que no fueron consideradas de implicancia clínica significativa o 5) que tuvieron una incidencia igual o menor que el placebo. Las reacciones están clasificadas por sistema corporal y usando las siguientes definiciones: reacciones adversas *frecuentes* aquellas que ocurrieron en por lo menos 1/100 pacientes; reacciones adversas *infrecuentes* aquellas que ocurrieron en 1/100 a 1/1000 pacientes y reacciones adversas *raras* aquellas que ocurrieron en menos de 1/1000 pacientes.

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

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

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

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

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

Sistema Respiratorio – *Raras*: edema laríngeo.

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

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

Sistema Urogenital – *Frecuentes*: alteraciones de la micción; *Infrecuentes*: disuria, sangrado ginecológico (incluye hemorragia cérvico uterina, sangrado uterino disfuncional, hemorragia genital, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorrea, hemorragia postmenopáusica, hemorragia uterina, hemorragia vaginal)

Reacciones adversas post-comercialización

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

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

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

Uso en pacientes de edad avanzada

Estudios clínicos realizados en Estados Unidos incluyeron 687 pacientes de 65 años o más y 93 pacientes de 75 años o más. La eficacia de PROZAC® en pacientes de edad avanzada ha sido establecida. En general no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia de PROZAC® entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. Asimismo, otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias entre las respuestas de pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes pero la mayor sensibilidad de algunos pacientes mayores no puede ser descartada.

Los ISRS e IRSN, incluyendo fluoxetina, han sido asociados con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada quienes podrían tener mayor riesgo a presentar éste evento adverso (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Los estudios clínicos de fluoxetina en combinación con olanzapina no incluyeron suficiente número de pacientes mayores de 65 años como para poder determinar si éstos responden diferente que los pacientes más jóvenes.

Uso en pacientes con daño hepático

En pacientes con cirrosis hepática; los clearance de fluoxetina y su metabolito activo, norfluoxetina, estuvieron disminuidos, incrementando de ésta manera la vida media de eliminación de dichas sustancias. Una dosis menor o menos frecuentes debe ser usada en pacientes con cirrosis hepática. Se debe tener cuidado cuando se use PROZAC® en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar su metabolismo (ver DOSIS y ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA).

Niños. 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 cardiaca), 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 sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Incompatibilidades: Ninguna conocida.

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

PRESENTACIONES

Cápsulas: envases por 14 y 28

Comprimidos dispersables: envases por 28

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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


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

Elaborado por Patheon France, Francia (Comprimidos dispersables)

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

Fecha última revisión ANMAT: ___/___/___


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA


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

CDS22NOV10+comb. Olanzapina
v1.0 (30MAY12)

19/19