

LAPSUS FLUOXETINA

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Psicotrópico lista IV

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido contiene:

Fluoxetina (como clorhidrato)20mg

Excipientes autorizados c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antidepresivo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina en el sistema nervioso central, acción por la cual aumenta la actividad serotoninérgica. Existen hipótesis sobre una acción antagonista de receptores muscarínicos, histamínergicos y alfa-adrenérgicos que se asocian con efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares de las drogas antidepresivas tricíclicas comunes. La Fluoxetina se liga a estos y otros receptores de membrana del tejido cerebral con menor potencia in vitro que las drogas tricíclicas.

FARMACOCINÉTICA:

Biodisponibilidad sistémica: En el ser humano se observan concentraciones plasmáticas pico de Fluoxetina de 15 a 55 ng/ml luego de 6 a 8 horas de una dosis oral de 40 mg. Las comidas parecen no afectar la biodisponibilidad sistémica de la Fluoxetina, a pesar que puede retrasar su absorción, sin que esto traiga consecuencias. Por lo tanto la Fluoxetina puede ser administrada con o sin comida. Unión a proteínas plasmáticas: En una concentración plasmática desde 200 hasta 1000 ng/ml, aproximadamente el 94,5 % de la Fluoxetina está unida in vitro a las proteínas séricas humanas, incluyendo la albúmina y la glicoproteína alfa 1. La interacción entre la Fluoxetina y otras drogas altamente unidas a proteínas, no ha sido completamente evaluada pero podría ser importante.

Metabolismo: La Fluoxetina es extensamente metabolizada en el hígado a norfluoxetina y otros metabolitos no identificados. La norfluoxetina, el único metabolito activo identificado de la Fluoxetina se forma por la desmetilación de la Fluoxetina. En modelos animales la S-norfluoxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina, y tiene actividad esencialmente equivalente a la R o S-fluoxetina. La R-norfluoxetina es significativamente menos potente que su enantiómero en la inhibición de la recaptación de serotonina. La vía primaria de eliminación aparenta ser la metabolización hepática que origina metabolitos inactivos posteriormente excretados por el riñón. Variabilidad en el metabolismo:

Aproximadamente un 7% de la población tiene actividad reducida de la enzima que metaboliza la droga, el citocromo P450IID6. Estos individuos son llamados pobres metabolizadores de drogas tales, como debrisoquin, dextrometorfano, y los antidepresivos tricíclicos. En un estudio en el cual se administraron racematos, estos individuos metabolizaron la S-Fluoxetina en forma más lenta y por lo tanto lograron concentraciones mayores. Consecuentemente las concentraciones de S-norfluoxetina en el estado estacionario fueron menores. El metabolismo de la R-fluoxetina en estos metabolizadores pobres parece ser normal. Cuando se compara la suma total de las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de los 4 enantiómeros activos, las mismas no son significativamente mayores entre los pobres metabolizadores con respecto a quienes tienen un metabolismo normal. Por lo tanto la actividad farmacodinámica neta es esencialmente la misma. Existen vías de metabolización alternativas (no IID6) que también contribuyen al metabolismo de la Fluoxetina. Esto explica como la Fluoxetina alcanza una concentración en el estado estacionario en lugar de aumentar su concentración en forma ilimitada. Dado que el metabolismo de la Fluoxetina así como el de otros compuestos incluidos antidepresivos tricíclicos y antidepresivos serotonino selectivos, incluyen al sistema P450IID6, la terapia concomitante con drogas que también son metabolizadas por este sistema enzimático, tales como los antidepresivos tricíclicos puede conducir a interacciones medicamentosas.

Acumulación y eliminación lenta: La eliminación relativamente lenta de Fluoxetina (vida media de eliminación de 1 a 3 días luego de administración aguda y de 4 a 6 días luego de administración crónica) y de su metabolito activo, norfluoxetina (vida media de eliminación de 4 a 16 días luego de administración aguda o crónica) lleva a una acumulación significativa de estas especies activas en el uso crónico y mantenimiento a largo plazo del estado estacionario, aún cuando se utiliza una dosis fija. Luego de 30 días de administrar dosis de 40 mg/día se observaron concentraciones plasmáticas de Fluoxetina de 91 a 302 ng/ml y de Norfluoxetina de 72 a 258 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de Fluoxetina fueron mayores que las predecibles para estudios con dosis únicas, dado que el metabolismo de la Fluoxetina no es proporcional a la dosis. Sin embargo la Norfluoxetina parece poseer un metabolismo lineal. Su vida media de eliminación promedio luego de una dosis única fue de 8,6 días y luego de múltiples dosis de 9,3 días. Los niveles del estado estacionario luego de administración prolongada son similares a los niveles alcanzados a las 4 a 5 semanas. Las vidas medias de eliminación prolongadas de la Fluoxetina y la Norfluoxetina, aseguran que aún cuando cesa la administración, la droga activa permanecerá en el organismo por semanas (principalmente dependiendo de las características individuales del paciente, del régimen de dosificación previa, y de la duración de la terapia previa a discontinuar la misma). Esto debe considerarse cuando se requiere que se discontiñue la droga, o cuando van a prescribirse drogas que interaccionan con la Fluoxetina y la Norfluoxetina luego de discontinuar la misma.

Enfermedad hepática: Como puede predecirse de su sitio primario de metabolización, la insuficiencia hepática puede afectar la eliminación de la Fluoxetina. La vida media de eliminación de la Fluoxetina fue más prolongada en un estudio con pacientes cirróticos con un promedio de 7,6 días comparada con el rango de 2 a 3 días observado en individuos sin disfunción hepática. La vida media de la Norfluoxetina también se prolongó con promedio de 12 días en comparación con los 7 a 9 días en pacientes normales. Esto sugiere que el uso de Fluoxetina en pacientes con disfunción hepática debe ser implementado con cuidado. Si la Fluoxetina es administrada en pacientes con enfermedad hepática, debe usarse una dosis inferior o menos frecuente.

Enfermedad renal: En pacientes deprimidos sometidos a diálisis, La Fluoxetina administrada en una dosis diaria de 20 mg por 2 meses produjo concentraciones plasmáticas de estado estacionario de Fluoxetina y Norfluoxetina comparables con aquellas vistas en pacientes con función renal normal. Mientras existe la posibilidad de que los metabolitos de la Fluoxetina excretados por vía renal puedan acumularse llegando a niveles altos en pacientes con severa disfunción renal, el uso de dosis más bajas o menos frecuentes no es rutinariamente necesario en pacientes con insuficiencia renal.

Edad: La disposición de la Fluoxetina en ancianos sanos (mayores de 65 años de edad), no difirió significativamente de la observada en adultos sanos más jóvenes. Sin embargo dada la eliminación no lineal con vida media prolongada de

la droga, los estudios llevados a cabo con dosis únicas, no son adecuados para observar la posible alteración de la farmacocinética en ancianos, particularmente si tienen enfermedades concomitantes. Los efectos de la edad en el metabolismo de la Fluoxetina han sido estudiados en 260 ancianos deprimidos sin otra enfermedad, (mayores de 60 años) los que recibieron 20 mg de Fluoxetina por 6 semanas. No se ha observado ningún patrón de efectos adversos inusual relacionado con la edad.

INDICACIONES:

Tratamiento de Desorden Depresivo Mayor, según DSM IV. Tratamientos de desórdenes

obsesivo-compulsivos, según DSM IV. Tratamiento de Bulimia Nerviosa, según DSM IV.

Trastornos de angustia con o sin Agorafobia, según DSM IV.

CONTRAINDICACIONES:

Inhibidores de la monoamino oxidasa: se han reportado reacciones serias, a veces fatales (incluyendo hipertermia, rigidez, inestabilidad del sistema autónomo con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales y cambios en el estatus mental que incluyen agitación extrema con progresión a delirio y coma) en pacientes que reciben fluoxetina en combinación con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y en pacientes que han recientemente discontinuado el tratamiento con fluoxetina y han comenzado con IMAO. Algunos casos se presentan con rasgos del síndrome neurótico maligno. Por lo tanto la Fluoxetina no debe usarse con un IMAO y debe esperarse 14 días como mínimo al discontinuar la terapia con un IMAO para poder iniciar un tratamiento con Fluoxetina. Dada la vida media prolongada de la Fluoxetina y su metabolito mayoritario, para iniciar el tratamiento con un IMAO deben esperarse 5 semanas (tal vez más tiempo, especialmente si se trata de un tratamiento crónico y/o a dosis altas) luego de discontinuar la Fluoxetina.

POSOLOGIA:

Depresión.

Tratamiento inicial: Para adultos se recomienda una dosis de 20 mg por día administrados durante la mañana. Puede considerarse un aumento de la dosis luego de varias semanas de tratamiento cuando no se observa ningún signo clínico de mejora. Las dosis pueden administrarse en una toma o en dos tomas diarias y deben aumentarse en función de la necesidad y tolerancia del paciente pero sin superar los 80 mg diarios.

Como con otros antidepresivos, el efecto antidepresivo en su totalidad puede tardar 4 o más semanas en aparecer. Pacientes con disfunción hepática: deben usarse dosis menores o menos frecuentes. Pacientes ancianos: deben usarse dosis menores o menos frecuentes, en general comenzando por 10 mg diarios y no superando los 60 mg diarios. También debe considerarse un ajuste de la dosis en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben múltiple medicación. No se necesitan ajustes rutinarios de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Mantenimiento, continuación, tratamiento prolongado: En general se reconoce que los episodios depresivos agudos requieren varios meses de terapia farmacológica sostenida. No se conoce si la dosis de antidepresivo necesaria para provocar la remisión es la misma que la requerida para mantener la eutimia.

Desorden obsesivo-compulsivo:

Tratamiento inicial: Dado que en los ensayos clínicos no se ha observado una relación dosis/ respuesta determinada para la eficacia en esta patología, se recomienda una dosis de 20 mg por día administrados durante la mañana. Puede considerarse un aumento en la dosis luego de varias semanas de tratamiento cuando no se observa ningún signo clínico de mejora. El efecto terapéutico puede tardar 5 o más semanas en aparecer. Las dosis pueden administrarse en una toma o en dos tomas diarias y deben aumentarse en función de la necesidad y tolerancia del paciente, recomendándose una dosis de hasta 60 mg diarios, aunque han sido bien toleradas dosis de 80 mg diarios. No deben superarse los 80 mg diarios. Pacientes con disfunción hepática: deben usarse dosis menores o menos frecuentes. Pacientes ancianos: deben usarse dosis menores o menos frecuentes, en general comenzando por 10 mg diarios y no superando los 60 mg diarios. También debe considerarse un ajuste de la dosis en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben múltiple medicación. No se necesitan ajustes rutinarios de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Mantenimiento, continuación, tratamiento prolongado: Mientras que no existen estudios que indique cuál debería ser la duración de la terapia con Fluoxetina, dado que el desorden obsesivo-compulsivo es una patología crónica, es lógico considerar el mantenimiento de la terapia para pacientes que respondan a ella. No se ha documentado la eficacia de la terapia con Fluoxetina más allá de las 13 semanas de tratamiento en ensayos controlados, sin embargo existen pacientes que han continuado la terapia en condiciones de doble ciego por 6 meses más sin pérdida de los beneficios. Sin embargo deben hacerse ajustes de la dosis para mantener al paciente en la dosis efectiva más baja, y los mismos deben ser reevaluados periódicamente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento.

Pacientes que cambian a un antidepresivo tricíclico (ADT): Las dosis del ADT pueden necesitar ser disminuidas y puede requerirse un monitoreo de las concentraciones plasmáticas del ADT temporariamente mientras se coadministra Fluoxetina o la misma ha sido recientemente discontinuada.

Pacientes que cambian de o hacia un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO): Como mínimo deben pasar 14 días entre que se discontinúa el IMAO y se comienza la terapia con la Fluoxetina.

Además debe esperarse 5 semanas como mínimo desde que se discontinúa la administración de Fluoxetina para empezar a administrar un IMAO.

Bulimia nerviosa:

Tratamiento inicial: La dosis recomendada es de 60 mg/día, administrados durante la mañana. Dosis superior a 60 mg/día no han sido estudiados en pacientes con bulimia. Pacientes con disfunción hepática: Deben usarse dosis menor o menos frecuentes. Pacientes ancianos: Deben usarse dosis menores o menos frecuentes. También debe considerarse un ajuste de la dosis en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben múltiple medicación. No se necesitan ajustes rutinarios en pacientes con insuficiencia renal.

Mantenimiento y continuación del tratamiento: Mientras que no existen estudios que indiquen cuál debería ser la duración de la terapia con Fluoxetina, dado que la bulimia es una patología crónica, es razonable considerar el mantenimiento de la terapia para pacientes que responden a ella. No se ha documentado la eficacia de la terapia con Fluoxetina más allá de 16 semanas de tratamiento en ensayos controlados, sin embargo, algunos pacientes han continuado la terapia en condiciones de doble ciego por 6 meses más sin pérdida de los beneficios. Sin embargo, los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

ADVERTENCIAS:

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:

a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;

c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos IRS 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, acatasis, 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.

Rush y posibles eventos alérgicos: Un 7% de los pacientes que participaron de los estudios clínicos sufrieron rush y/o urticarias. De los casos reportados, un tercio discontinuó la terapia a causa del rush o los signos sistémicos vinculados al rush. Los signos clínicos reportados en asociación con el rush fueron: fiebre, leucocitosis, artralgias, edema, síndrome del túnel carpiano, distrés respiratorio, linfadenopatía, proteinuria y elevaciones leves de la transaminasa. La mayor parte de los pacientes mejoraron rápidamente al discontinuar la Fluoxetina o con el uso de antihistamínicos o esteroides y todos los pacientes que reportaron estos eventos reportaron luego su completa recuperación de los mismos. En el período de farmacovigilancia 2 pacientes reportaron enfermedad cutánea sistémica severa. En ninguno de ellos existió un diagnóstico inequívoco, pero se consideró que uno de ellos presentaba una vasculitis leucocitoblástica, y el otro un síndrome de descamación severa que se consideró podía ser una vasculitis o un eritema multiforme. Otros pacientes presentaron síntomas sistémicos sugestivos de la enfermedad del suero. Los síntomas sistémicos relacionados a la vasculitis se desarrollaron en pacientes con rush.

Aunque estos síndromes raramente ocurren, pueden ser severos, incluyendo pulmones, riñones o hígado. Se ha reportado la muerte en asociación con estos eventos sistémicos. Se ha reportado eventos anafilactoides tales como broncoespasmo, angioedema y urticaria solos y en combinación. Raramente se han reportado eventos pulmonares como procesos inflamatorios de histopatología variable yio fibrosis. Estos eventos han ocurrido con disnea como único síntoma precedente. Se desconoce si estos efectos sistémicos y el rush tienen una causa subyacente común, o son debidos a diferentes etiologías o procesos patológicos. Además no se ha identificado una base inmunológica específica subyacente para estos eventos. Ante la aparición de rush o de otro fenómeno alérgico posible para los cuales no puede establecerse una etiología alternativa, la Fluoxetina debe ser discontinuada.

Interacción con Tioridazina: En un estudio con 19 sujetos sanos de sexo masculino, de los cuales 6 eran hidroxiladores lentos de debrisoquin y 13 hidroxiladores rápidos, se administró una única dosis de 25 mg de tioridazina y produjo una Cmax de 2,4 veces mayor y un AUC de 4,5 veces mayor para Tioridazina en los hidroxiladores lentos en comparación con los hidroxiladores rápidos.

La velocidad de hidroxilación de Debrisoquin depende del nivel de la actividad de la isoenzima CYP2D6.

Así el estudio sugiere que las drogas que inhiben la isoforma CYP2C6, como ciertos SSRIs, incluyendo Fluoxetina, producen niveles elevados en plasma de tioridazina.

La administración de Tioridazina produce una prolongación del intervalo QTc relacionado con la dosis, lo cual se asocia con serias arritmias ventriculares y muerte repentina. Este riesgo se incrementa con la inhibición inducida por la fluoxetina en el metabolismo de la Tioridazina.

PRECAUCIONES:

GENERALES:

Sangrado anormal: Se han reportado episodios de sangrado en pacientes que son tratados con drogas psicotrópicas que inhiben la recaptación de Serotonina. Estudios epidemiológicos subsecuentes, han demostrado asociación entre inhibidores de la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. En dos estudios realizados con empleo simultáneo de un antiinflamatorio no esteroideo o Aspirina se observó que el riesgo de sangrado se potencia. Aunque estos estudios se focalizan en el sangrado en el tracto gastrointestinal superior, hay razones para creer que también se potencia el sangrado en otros sitios. Los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso concomitante de fluoxetina y un antiinflamatorio no esteroideo, aspirina u otra droga que afecte la coagulación.

Ansiedad e insomnio: Los reportes de ansiedad, nerviosismo o insomnio fueron mayores entre la población tratada con Fluoxetina que entre la tratada con placebo en los ensayos clínicos para depresión y lo mismo ocurrió con los reportes de ansiedad e insomnio en los ensayos para trastornos obsesivo-compulsivo. Entre los efectos adversos más comunes asociados a discontinuar la Fluoxetina se encuentran ansiedad (<2%), nerviosismo (<2%) e insomnio (<1%). Los pacientes tratados por depresión que discontinuaron la droga reportaron además náuseas (1%) y los tratados por desordenes obsesivo-compulsivos rush (3%).

Alteraciones del apetito y el peso: Un resultado indeseable del tratamiento con la Fluoxetina puede ser la pérdida significativa de peso especialmente en paciente deprimidos con pesos inferiores a lo normal, o pacientes bulímicos. Un porcentaje alto de los pacientes tratados por depresión en los ensayos clínicos reportó anorexia (apetito disminuido), y la pérdida de peso también fue reportada aunque en menor medida. Sin embargo raramente ha habido pacientes que discontinuasen la terapia por anorexia o pérdida de peso. Entre los pacientes tratados por desordenes obsesivo-compulsivos, se reportó anorexia en menor medida pero un paciente discontinuó el tratamiento por esta causa. Debería monitorearse el peso durante el tratamiento. La Fluoxetina puede producir sequedad bucal que de persistir por más de dos semanas, se recomienda consultar al médico.

Activación de la manía/hipomanía: Para pacientes con depresión la manía/hipomanía fue reportada en la misma proporción por los tratados con Fluoxetina y por los tratados con placebo sin embargo entre los pacientes tratados por desórdenes obsesivo-compulsivos, la manía/hipomanía fue reportada en baja proporción pero mayor que en el grupo anterior.

Convulsiones: En pacientes tratados por depresión en los ensayos clínicos la proporción que reportó convulsiones fue menor dentro de los tratados con Fluoxetina que dentro de los tratados con placebo y no hubo reportes de convulsiones para los tratados por desordenes obsesivo-compulsivos. De todas maneras la Fluoxetina debería administrarse con precaución en pacientes con historia de convulsiones.

Suicidio: La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la depresión y puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. La supervisión cercana de pacientes de alto riesgo debería acompañar a la terapia inicial con la droga. La prescripción de la LAPSUS debería hacerse con la mínima cantidad de comprimidos que permita un buen manejo del paciente para reducir el riesgo de sobredosis. Dada la relación bien establecida entre el desorden depresivo mayor y los desórdenes obsesivo-compulsivos y entre el desorden depresivo mayor y la bulimia, las mismas precauciones que se tienen en pacientes con desorden depresivo mayor deberían tomarse en pacientes con desórdenes obsesivo-compulsivos o bulimia.

Vida media de eliminación prolongada de la Fluoxetina y su metabolito: Dadas las vidas medias de eliminación prolongadas de la droga y sus metabolitos, los cambios en las dosis no se observarán en plasma hasta varias semanas después de realizados, lo cual afecta tanto las estrategias para determinar la dosis óptima como la interrupción de la terapia.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: La experiencia en el uso de Fluoxetina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada. Se recomienda cautela al administrar Fluoxetina en pacientes con enfermedades o condiciones que afecten el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. La Fluoxetina no ha sido evaluada o utilizada en forma lo suficientemente extensa en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o pacientes con enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos han sido sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos. Sin embargo se han evaluado en forma retrospectiva los electrocardiogramas de

pacientes que recibieron Fluoxetina en condiciones de doble ciego y no se observaron anormalidades de conducción que llevara al bloqueo cardíaco. La frecuencia cardíaca media estaba reducida en tres pulsaciones por minuto. En pacientes con cirrosis hepática, los clearance de Fluoxetina y Norfluoxetina son menores lo que prolonga la vida media de eliminación de estas sustancias. Por lo tanto deberían utilizarse dosis menores, o menos frecuentes. Los estudios en pacientes deprimidos sometidos a diálisis no revelaron acumulación excesiva de Fluoxetina o Norfluoxetina en plasma. El uso de una dosis menor o menos frecuente no es rutinariamente necesario en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con diabetes, la Fluoxetina puede alterar el control de la glucemia. Ha ocurrido hipoglucemia durante el tratamiento con la droga y también luego de discontinuar la misma. La dosis de insulina y/o de hipoglucemiantes orales puede requerir un ajuste cuando se instituye o discontinúa la terapia con Fluoxetina. No se recomienda la asociación de Fluoxetina con la terapia electroconvulsiva. Cualquier prolongación de las crisis convulsivas debe ser reportada.

Interferencia con la performance cognitiva o motora: Cualquier droga psicoactiva puede afectar el juicio, el pensamiento o las actividades motoras y los pacientes deben ser cuidadosos al operar maquinarias peligrosas, incluso automóviles hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con la droga no los afecta en forma adversa.

Información para el paciente: Se recomienda a los médicos discutir los siguientes ítems con los pacientes que se les prescribe Fluoxetina. Dado que la Fluoxetina puede afectar el juicio, el pensamiento o las actividades motoras debería recomendarse a los pacientes no operar maquinarias peligrosas, incluso no conducir automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con la droga no los afecta en forma adversa. Los pacientes deben ser aconsejados para que informen a su médico si están tomando o planean tomar alguna droga prescrita, de venta libre o alcohol. Las pacientes deben ser prevenidos del uso concomitante de Fluoxetina con antiinflamatorios no esteroides o Aspirina, ya que el empleo combinado se asocia con un riesgo aumentado de sangría.

Las pacientes deben ser aconsejadas para que informen a su médico si quedan embarazadas o intentan quedar embarazadas durante la terapia, así como si están amamantando. Los pacientes deben ser aconsejados para que informen a su médico si desarrollan rush u otro tipo de reacción anormal.

TESTS DE LABORATORIO:

No existen tests de laboratorio específicos recomendados.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Drogas metabolizadas por el sistema P450IID6: Aproximadamente el 7% de la población tiene un defecto genético que lleva a la reducción de la actividad de la isoenzima P450IID6 del citocromo P450. Estos individuos son llamados pobres metabolizadores de drogas tales como debrisoquin, dextrometorfano, y los antidepressivos tricíclicos. Dado que el metabolismo de la Fluoxetina así como el de otros compuestos incluidos antidepressivos serotoninselectivos, incluyen al sistema P450IID6, tanto la farmacocinética como las proporciones relativas de los metabolitos están alteradas en los metabolizadores pobres.

Sin embargo cuando se compara la suma total de las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de los 4 enantiómeros activos, las mismas no son significativamente mayores entre los pobres metabolizadores con respecto a quienes tienen un metabolismo normal. Por lo tanto la actividad farmacodinámica neta es esencialmente la misma. La Fluoxetina como otros agentes metabolizados por el sistema P450IID6, inhibe la actividad de esta isoenzima y por lo tanto muchos metabolizadores normales se asemejan a los metabolizadores pobres. La terapia con otras drogas que son metabolizadas en este sistema y que tienen un índice terapéutico bajo debe ser iniciada en el límite más bajo del rango de dosis si el paciente está tomando Fluoxetina o la ha tomado en las 5 semanas previas. Por esto las dosis de este paciente se asemejarán a las de los metabolizadores pobres. Si la Fluoxetina es adicionada al régimen de un paciente que ya está recibiendo una droga metabolizada en el sistema P450IID6 debe considerarse una disminución en la dosis de lamedicación que el paciente estaba consumiendo. La mayor preocupación está representada por drogas con un índice terapéutico bajo (flecainida, vinblastina y antidepressivos tricíclicos). Drogas metabolizadas por el citocromo P450IIIA4: En un estudio de interacciones in vivo en el que se coadministraron Fluoxetina y Terfenadina (un sustrato del sistema P450IIIA4), no ocurrió aumento de los niveles plasmáticos de Terfenadina con Fluoxetina administrada concomitantemente. Además, estudios in vitro han demostrado que el Ketoconazol, un inhibidor potente de la actividad del sistema P450IIIA4, es 100 veces más potente que la Fluoxetina o norfluoxetina como un inhibidor del metabolismo de varios sustratos de esta enzima, incluyendo el Astemizol, Cisapride y Midazolam. Estos datos indican que la inhibición ejercida por la Fluoxetina sobre el citocromo P450IIIA4 no reviste importancia clínica.

Drogas activas en el SNC: No se ha evaluado en forma sistemática, el riesgo de usar Fluoxetina en forma conjunta con otras drogas activas del SNC. Por lo tanto se recomienda precaución si se requiere el uso concomitante de Fluoxetina y alguna droga activa en el SNC. Al evaluar estos casos individuales, debe considerarse el uso inicial de dosificaciones menores de las drogas concomitantes usando esquemas de titulación conservadores y monitoreando el estado clínico.

Anticonvulsivantes: Los pacientes con dosis estables de Fenitoína y Carbamazepina han desarrollado altas concentraciones plasmáticas de anticonvulsivantes y toxicidad clínica por el anticonvulsivante luego de iniciar la terapia concomitante con Fluoxetina.

Antipsicóticos: Algunos datos clínicos sugieren una posible interacción farmacodinámica y/o farmacocinética entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y antipsicóticos. Se han observado elevaciones de los niveles plasmáticos de Haloperidol y Clozapina en pacientes que recibieron conjuntamente Fluoxetina. Un caso único reportó aditividad de efectos de la Fluoxetina y la Primozida que condujeron a la bradicardia.

Benzodiacepinas: La vida media del Diazepam administrado conjuntamente puede ser prolongada en ciertos pacientes. La coadministración de Alprazolam y Fluoxetina resultó en elevación de las concentraciones plasmáticas de Alprazolam y deterioro de la performance psicomotora debido a los niveles de Alprazolam.

Litio: Ha habido reportes tanto de concentraciones plasmáticas aumentadas como disminuidas al usar litio conjuntamente con Fluoxetina. Se han reportados casos de toxicidad por Litio y efectos serotoninérgicos aumentados. Deben monitorearse los niveles de Litio cuando estas drogas se administran concomitantemente.

Triptofano: Cinco pacientes que recibían Triptofano y Fluoxetina experimentaron efectos adversos incluyendo: agitación, inquietud y distrés gastrointestinal.

Inhibidores de Monoaminoxidasa: Ver advertencias.

Otros antidepressivos: En dos estudios, niveles plasmáticos previamente estables de Imipramina y Desimipramina se han incrementado más de 2 a 10 veces al coadministrarle Fluoxetina. Esta influencia puede persistir por 3 semanas o más luego de que es discontinuada la Fluoxetina. Por lo tanto la dosis de antidepressivo tricíclico (ADT) puede requerir una reducción y puede ser necesario un monitoreo de las concentraciones plasmáticas de ADT en forma temporaria cuando se coadministra Fluoxetina o la misma ha sido recientemente discontinuada.

Efectos potenciales de la coadministración de drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas: Dado que la fluoxetina está altamente unida a proteínas plasmáticas, la administración de Fluoxetina a un paciente que está tomando otra droga altamente unida a proteínas (cumarina, digitoxina) puede causar un cambio brusco en las concentraciones plasmáticas que puede llevar a potenciales efectos adversos. Por otro lado los efectos adversos pueden resultar del desplazamiento de la Fluoxetina unida a proteínas por otras drogas de alta unión.

Warfarina: Se han reportado efectos anticoagulantes alterados, incluido el sangrado aumentado cuando se

coadministran Fluoxetina y Warfarina. Los pacientes que reciben Warfarina deberían recibir un monitoreo cuidadoso de la coagulación cuando se inicia o discontinua la Fluoxetina.

Terapia electroconvulsiva: No hay estudios que demuestren el beneficio del uso conjunto de la terapia electroconvulsiva y la Fluoxetina, Ha habido ocasionales reportes de pacientes que recibían terapia electroconvulsiva y han sufrido convulsiones prolongadas cuando se les administró concomitantemente Fluoxetina.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD:

No existen evidencias de carcinogénesis, mutagénesis o alteraciones de la fertilidad por el uso de Fluoxetina.

CARCINOGENESIS: La administración con la dieta de Fluoxetina a ratas y ratones durante dos años en dosis de hasta 10 y 12 mg/Kg/día respectivamente (aproximadamente 1,2 y 0,7 veces la dosis máxima recomendada humana de 80 mg en base a mg/m2) no produjo evidencias de carcinogénesis.

MUTAGENESIS: La Fluoxetina y la norfluoxetina demostraron no poseer efectos genotóxicos basados en los siguientes ensayos: ensayos de mutación bacteriana, ensayo de reparación de ADN en cultivos de hepatocitos de rata, ensayo de linfoma de ratón, y ensayo in vivo de intercambio de cromátides hermanas en células de médula ósea de hamster chino.

ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD: Dos estudios de fertilidad conducidos en ratas en dosis de hasta 7,5 y 12,5 mg/Kg/día (aproximadamente 0,9 y 1,5 veces la dosis máxima recomendada humana en base a mg/m2), indicaron que la Fluoxetina no tiene efectos adversos sobre la fertilidad.

EMBARAZO: Categoría C. En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y ratones, no hubo evidencia de teratogenicidad seguida a la administración de hasta 12,5 y 15 mg/Kg/día respectivamente (aproximadamente 1,5 y 3,6 veces la dosis máxima recomendada humana de 80 mg en base a mg/m2) a lo largo de la organogénesis. Sin embargo en estudios de reproducción en ratas ocurrieron un aumento de los nacimientos de crías muertas, una disminución en el peso de las crías, y un aumento de la mortandad de crías durante los 7 primeros días del post-parto, cuando la madre había sido tratada con 12 mg/Kg/día (1,5 veces la dosis máxima recomendada humana en base a mg/m2) durante la gestación o tratada con 7,5 mg/Kg/día (0,9 veces la dosis máxima recomendada humana en base a mg/m2) durante la gestación y la lactancia. No hubo evidencia de neurotoxicidad en el desarrollo en la cría sobreviviente de ratas tratadas con 12 mg/Kg/día durante la gestación. La dosis de no-efecto para la mortalidad de crías de ratas es de 5 mg/Kg/día (0,6 veces la dosis máxima recomendada humana en base a mg/m2). La Fluoxetina sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales para el feto.

PARTO Y TRABAJO DE PARTO: Se desconoce el efecto de la Fluoxetina sobre el trabajo de parto y el parto en humanos. Sin embargo dado que la Fluoxetina atraviesa la placenta y debido a los efectos adversos potenciales de la Fluoxetina sobre el recién nacido, la Fluoxetina sólo debe usarse en el trabajo de parto y el parto si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales para el feto.

LACTANCIA: No debe utilizarse esta droga, excepto que el médico considere necesaria su utilización, en este caso se suspenderá la lactancia.

HIPONATREMIA: Se han reportado varios casos de hiponatremia (algunos con sodio sérico menor de 110 mmol/l). La hiponatremia aparenta ser reversible al discontinuar la Fluoxetina.

Aunque estos casos fueron complejos, con variables posibles etiológicas, algunos fueron posibles debido al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. La mayoría de estos casos ocurrieron en pacientes ancianos, o en pacientes que tomaban diuréticos o que de otro manera tenían una depleción de volumen.

En un ensayo a doble ciego controlado con placebo, la disminución del sodio sérico debajo de los valores de referencia ocurrió en proporción algo mayor entre los pacientes tratados con Fluoxetina en comparación con los tratados con placebo, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

La concentración más baja observada fue de 129 mmol/l y las disminuciones observadas no eran clínicamente significativas.

FUNCION PLAQUETARIA: Raramente ha habido reportes de función plaquetaria alterada y/o resultados de ensayos de laboratorio alterados en individuos tratados con Fluoxetina. Mientras que ha habido reportes de sangrado normal en varios pacientes tratados con Fluoxetina, no está claro si la Fluoxetina tiene una relación causal.

EFFECTOS ADVERSOS:

GENERALES: Astenia, síndrome gripal (>5%), cefaleas, fiebre (>2%), frecuentemente (1 o más ocasiones en uno de cada 100 pacientes) escalofríos. Poco frecuentemente (en 1 de cada 1000 pacientes): escalofríos y fiebre conjuntos, edema facial, sobredosis intencional, malestar, dolor pélvico, intento de suicidio. Raramente (en menos de 1 de cada 1000 pacientes): síndrome abdominal agudo, hipotermia, daño intencional, síndrome neuroléptico maligno, reacción de fotosensibilidad. Sistema cardiovascular: Vasodilatación (>5%), palpitaciones (>2%), frecuentemente hemorragia, hipertensión, poco frecuentes: angina pectoris, arritmia, falla cardíaca congestiva, hipotensión, migraña, infarto de miocardio, hipotensión postural, síncope, taquicardia, cefalea vascular. Raramente: fibrilación auricular, bradicardia, embolia cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, extrasístoles, palidez, desorden vascular periférico, flebitis, shock, tromboflebitis, trombosis, vasoespasmio, arritmia ventricular, extrasístoles ventriculares, fibrilación ventricular.

Aparato digestivo: Náuseas, anorexia, sequedad bucal, dispepsia (>5%), diarrea, flatulencias, vómito (>2%), frecuentemente: apetito incrementado, poco frecuentemente:

estomatitis aftosa, colelitiasis, colitis, disfgia, eructos, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, glositis, hemorragia de las encías, hipercloridia, salivación aumentada, tests de funcionalidad hepática normales, melena, ulceración bucal, úlcera estomacal, estomatitis, sed. Raramente: dolor biliar, diarrea sanguinolenta, colestasis, úlcera duodenal, enteritis, úlcera esofágica, incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia colónica, hepatitis, obstrucción intestinal, depósito graso hepático, pancreatitis, úlcera péptica, hemorragia rectal, agrandamiento de las glándulas salivales, hemorragia de úlceras estomacales, edema lingual.

Sistema endocrino: Poco frecuentemente hipotiroidismo, raramente acidosis diabética, diabetes mellitus.

Sistema hematológico y linfático: Poco frecuentemente: anemia, equimosis. Raramente: discrasia sanguínea, anemia hipocrómica, leucopenia, linfedema, ptequía, púrpura, trombocitemia, trombocitopenia.

Metabólicos y nutricionales: Pérdida de peso (>2%), frecuentemente: ganancia de peso, poco frecuentemente: deshidratación, edema generalizado, gota, hiperlipemia, hipokalemia, edema periférico. Raramente: intolerancia al alcohol, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la BUN, aumento de la creatinina-fosfoginase, hiperkalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, anemia ferropénica, aumento de la SGPT.

Sistema músculo-esquelético: Poco frecuentemente: artritis, dolor óseo, calambres en las piernas, tenosinovitis, Raramente: artrosis, condrodistrofia, miastenia, miopatía, miositis, osteomielitis, osteoporosis, artritis reumatoidea.

Sistema nervioso: Insomnio, ansiedad, nerviosismo, somnolencia, temblor, líbido disminuida, sueños anormales (>5%), mareos (>2%), frecuentemente: agitación, amnesia, confusión, labilidad emocional, desórdenes del sueño. Poco frecuentemente: marcha anormal, síndrome cerebral agudo, acatisia, apatía ataxia, síndrome bucogloso, depresión del SNC, estimulación del SNC, despersonalización, euforia, alucinaciones, hostilidad, hiperkinesia, hider-tonia, incoordinación, líbido aumentada, mioclonos, neuralgia, neuropatía, neurosis, reacción paranoide, desorden de la personalidad (comportamiento no agresivo objetable), psicosis, vértigo. Raramente: electroencefalograma anormal, reacción antisocial, parestesia, coma, ilusiones, disartria, distonía, síndrome extrapiramidal, hiperestesia, neuritis, parálisis, disminución de los reflejos, aumento de los reflejos, estupor.

Aparato respiratorio: Faringitis, sinusitis, bostezos (>5%), poco frecuentemente: asma, epistaxis, hipo, hiperventilación. Raramente: apnea, atelectasis, tos disminuida, enfisema, hemoptisis, hipoventilación, hipoxia, edema laríngeo, edema pulmonar, neumotórax.

Piel anexos: Sudor, rush (>5%), prurito (>2%), poco frecuentemente: acné, alopecia, dermatitis de contacto, excema, rush máculopapular, decoloración de la piel, úlcera de la piel, rush vesiculobulboso. Raramente: forunculosis, herpes zoster, hirsutismo, rush petequeial, psoriasis, rush purpúreo, rush pustular, seborrea.

Sentidos especiales: Visión anormal (>2%), frecuentemente: dolor de oídos, perversión del gusto, tinnitus.

Poco frecuentemente: conjuntivitis, ojos Secos, midriasis, fotofobia. Raramente: sordera, diplopia, exoftalmo, hemorragia ocular, glaucoma, hiperacusia, iritis, parosmia, escleritis, estrabismo, pérdida del gusto, defecto de campo visual.

Sistema urogenital: Impotencia, eyaculación anormal (>5%), frecuentemente: aumento de la frecuencia urinaria. Poco frecuentemente: aborto, albuminuria, amenorrea, anorgasmia, crecimiento mamario, ginecomastia, cistitis, disuria, mamas fibroquísticas, hematuria, leucorrea, menorragia, metrorragia, nocturia, poluria, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, hemorragia vaginal. Raramente: glucosuria, hipomenorrea, dolor renal, oliguria, priapismo hemorragia uterina, aumento del tamaño de fibromas uterinos.

Se han reportado los siguientes efectos adversos sin relación casual demostrada con la droga: anemia aplásica, ictericia coleestásica, disinesia (incluyendo por ejemplo un caso de síndrome masticatorio bucolingual con protrusión involuntaria de la lengua reportado en una mujer de 77 años luego de 5 semanas de terapia con Fluoxetina que desapareció por completo luego de algunos meses de discontinuar la terapia con Fluoxetina), Pneumonia eosinofílica, necrólsis epidérmica, eritema nodoso, dermatitis exfoliativa, falla/ necrosis hepática, hiperprolactinemia, anemia hemolítica inmunológica, falla renal, mal uso/abuso, desórdenes de movimientos desarrollados en pacientes con factores de riesgo incluyendo drogas asociadas con tales eventos y empeoramiento de desórdenes de movimiento preexistentes, pancitopenia, embolia pulmonar, prolongación del segmento QT, síndrome de Steven-Johnson, muerte súbita, púrpura trombocitopénica, sangrado vaginal luego de retirar la droga y comportamiento violento.

Efectos adversos al discontinuar la droga: Insomnio (1%), nerviosismo (1%), y ansiedad (<2%) náuseas y rush en menor medida.

ABUSO Y DEPENDENCIA:

Dependencia física y psíquica: La Fluoxetina no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos para evaluar su potencial de abuso, tolerancia o dependencia psíquica. Mientras que los ensayos clínicos no revelaron ninguna tendencia al síndrome de abstinencia, o de abuso de la droga, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir en base a esta experiencia limitada la medida en que una droga psicoactiva será mal utilizada, desviada o se abusará de la misma, consecuentemente los médicos deben evaluar a los pacientes cuidadosamente acerca de su historial de abuso de drogas, y seguir a los pacientes de riesgo de cerca, observando síntomas de mal uso o abuso (desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda de aumentar la dosis).

SOBREDOSIFICACION:

Experiencia humana: Se han reportado dos muertos sobre 38 reportes de sobredosis aguda con Fluoxetina, o bien sola o en combinación con otras drogas y/o alcohol. Una muerte involucro una sobredosis combinada de aproximadamente 1800 mg de fluoxetina y una cantidad indeterminada de Maprotilina. Las concentraciones plasmáticas de Fluoxetina y Maprotilina fueron de 4,57 y 4,18 mg/l respectivamente. La segunda muerte involucró tres drogas que generaron las siguientes concentraciones plasmáticas: Fluoxetina 1,93 mg/L, norfluoxetina 1,10 mg/L, Codeína 1,80 mg/L, Temazepam 3,80 mg/L. Otro paciente que había consumido 3000 mg de Fluoxetina, experimentó dos crisis convulsivas del gran mal, que remitieron en forma espontánea, sin tratamiento anticonvulsivante. La cantidad real de droga absorbida puede haber sido menor debido a los vómitos. Las náuseas y los vómitos fueron prominentes en sobredosis que incluyeran altas dosis de Fluoxetina. Otros síntomas de sobredosis incluyen: agitación, inquietud, hipomanía y otros signos de excitación del SNC. Excepto por las dos muertes mencionadas anteriormente, todos los casos de sobredosis se recuperaron sin secuelas.

Experiencia en animales: Los estudios en animales no proveen información precisa o necesariamente válida sobre el tratamiento de la sobredosis humana. Sin embargo las experiencias en animales pueden proveer información útil sobre posibles estrategias de tratamiento. La dosis letal oral media en ratas y ratones es de 452 y 248 mg/Kg respectivamente. Dosis orales agudas altas produjeron hiperirritabilidad y convulsiones en varias especies animales. De entre 6 ratones sobredosificados con Fluoxetina 5 experimentaron convulsiones del gran mal. Las convulsiones cesaron inmediatamente luego de la administración endovenosa en bolo de una dosis estándar veterinaria de Diazepam. En este estudio a corto plazo, las concentraciones plasmáticas menores a las que ocurren las convulsiones son solamente el doble de las concentraciones plasmáticas máximas observadas en humanos que toma 80 mg/día en forma crónica. En un estudio de dosis única, el electrocardiograma en perros a los que se les había administrado una alta dosis de Fluoxetina no reveló prolongación de los intervalos PR, QRS o QT. Se observaron taquicardia y una elevación de la presión sanguínea. Por lo tanto el valor del electrocardiograma en la predicción de la toxicidad cardíaca se desconoce. A pesar de esto se debe monitorear el electrocardiograma en casos de sobredosis humana.

TRATAMIENTO DE LA SOBREDOSIS: Establecer y mantener una vía respiratoria. Asegurar ventilación y oxigenación adecuada. El carbón activado, que puede ser usado con sorbitol, puede ser tanto o más efectivo que la emesis o el lavado, y debería considerarse en el tratamiento de la sobredosificación. Se recomienda el monitoreo cardíaco y de signos vitales, con medidas generales sintomáticas y de soporte. Basándose en la experiencia en animales, la cual puede no ser relevante en humanos, las convulsiones relacionadas con la Fluoxetina que no remiten espontáneamente pueden hacerlo con Diazepam. No hay antidotos específicos para la Fluoxetina. Dado el amplio volumen de distribución de la Fluoxetina y su alta unión a proteínas, la diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión de intercambio no son de gran beneficio. En el tratamiento de la sobredosis debe considerarse la posibilidad de que estén involucradas múltiples drogas. Debe tenerse cuidado particular con pacientes que estén tomando o hayan estado tomando recientemente Fluoxetina que puedan ingerir accidental o voluntariamente cantidades excesivas de un antidepressivo tricíclico. En estos casos la acumulación del antidepressivo tricíclico y un metabolito activo puede incrementar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y extender el tiempo necesario de evaluación médica cercana. El médico debe considerar contactar un centro toxicológico.

Consultar con el **Hospital Posadas a los teléfonos: (011) 4654-6648/465 87777 o al Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez al (011) 4962-6666/2247.**

PRENACIONES:

Envases con 30 y 1000 comprimidos, siendo este último para uso hospitalario exclusivo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar a temperatura entre 8º C y 30º C en lugar seco, en su estuche original y al abrigo de la luz. Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin una nueva indicación médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42785.

Director Técnico: Leonardo Iannello

Farmacéutico

Fecha de última revisión: 08/2010



Planta: Lamadrid 802 - Quilmes - Pcia. de Bs. As., Argentina.
C.P. (B1878CZV) Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955