

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Neupax ® 20 (Fluoxetina)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	20 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/PVDC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA.
Número de Registro Sanitario:	M-05-107-N06
Fecha de Inscripción:	21 de junio de 2005
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
fluoxetina (eq. a 22,36 mg de clorhidrato de fluoxetina)	20,0 mg
lactosa monohidratada	180,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

NEUPAX está indicado para el tratamiento de:

- Trastorno depresivo mayor (según DSM IV)
- Trastorno obsesivo-compulsivo (según DSM IV)
- Bulimia nerviosa (según DSM IV)
- Trastorno de angustia con o sin agorafobia (según DSM IV)

Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad a la Fluoxetina o a alguno de los componentes de la fórmula. Embarazo. Período de lactancia, salvo que ésta sea interrumpida durante el tratamiento.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o con tioridazina y pimozida (ver "ADVERTENCIAS, Inhibidores de la monoaminoxidasa y Tioridazina"; "PRECAUCIONES, Interacciones - Antipsicóticos").

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Generales

Sangrado anormal

Se han documentado reportes de episodios de sangrado con fármacos psicotrópicos que interfieren la recaptación de la serotonina. Los estudios epidemiológicos posteriores, diseñados tanto de tipo caso-control como cohorte, han demostrado una asociación entre el uso de estos fármacos y la ocurrencia de hemorragia gastrointestinal. En dos estudios, el uso concomitante de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o aspirina potenció el riesgo de sangrado (ver "Interacciones"). Si bien en estos estudios se focalizó en la hemorragia gastrointestinal alta, hay motivos para creer que el sangrado en otros sitios puede verse potenciado en forma similar. Se deberá advertir a los pacientes del riesgo de hemorragias asociado al uso de fluoxetina con AINE, aspirina u otros fármacos que afectan la coagulación.

Ansiedad e Insomnio

Estos efectos secundarios observados en algunos pacientes, pueden en ciertos casos obligar a la supresión del tratamiento.

Alteraciones del apetito y peso

La anorexia provocada por la Fluoxetina puede llevar a pérdida de peso significativa en algunos pacientes.

Activación de hipomanía/manía

Al igual que con otros antidepresivos se ha encontrado este cuadro especialmente en pacientes con trastornos afectivos severos.

Hiponatremia

En varios pacientes (la mayoría ancianos o que recibían diuréticos) se presentó una caída de los valores del sodio sérico (menos de 110 mmol/l). Con la supresión del tratamiento con Fluoxetina la natremia se normalizó.

Convulsiones

Se han observado en pequeño número de pacientes, en forma similar a otros antidepresivos. La Fluoxetina por lo tanto debe ser utilizada con precaución en sujetos con antecedentes convulsivos.

Larga vida media de la Fluoxetina y sus metabolitos

El amplio tiempo de eliminación de la droga madre y sus principales metabolitos activos impedirá que las modificaciones de dosis o la supresión del tratamiento se vean reflejados plenamente en los niveles plasmáticos hasta que hayan transcurrido varias semanas, influyendo tanto sobre la titulación hasta la dosis final como sobre la discontinuación del fármaco.

Pacientes con enfermedades concomitantes

Al igual que todo medicamento, la Fluoxetina debe administrarse con precaución en pacientes portadores de afecciones que puedan modificar el metabolismo o la respuesta hemodinámica del producto:

Cirrosis: Puede ser necesario disminuir la dosis al descender la eliminación de Fluoxetina.

Afección renal grave: Puede incrementarse el nivel sérico de Fluoxetina.

Diabetes: La Fluoxetina puede interactuar con insulina o antidiabéticos orales provocando hipoglucemia.

Interferencia con el comportamiento cognitivo y motor

Al igual que todo medicamento psicoactivo, la Fluoxetina puede disminuir las capacidades de juicio, pensamiento y respuesta motora rápida, por lo que deberá indicarse a los pacientes la precaución de no realizar tareas delicadas (manejo de máquinas, automotores, etc.) hasta que tengan un grado de certeza razonable de que el tratamiento no las afecta adversamente.

Discontinuación del tratamiento con Neupax

Durante la fase posterior a la comercialización de Fluoxetina y de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, han surgido reportes espontáneos de los siguientes eventos adversos que ocurrieron después de discontinuar dichos fármacos, especialmente cuando fue en forma abrupta: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, vértigo, alteraciones de los sentidos (por ej. parestesias símil descarga eléctrica), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio e hipomanía. Si bien estos eventos son por lo general autolimitados, se han reportado síntomas serios de discontinuación. Se deberá controlar la aparición de estos síntomas en pacientes a los cuales se les suspenda el tratamiento con Fluoxetina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis y no la suspensión abrupta, siempre que sea posible. Si ocurrieran síntomas no tolerados por el paciente después de reducir la dosis o discontinuar el tratamiento, se podrá considerar la posibilidad de reinstaurar la dosis previamente prescrita. Posteriormente se podrá continuar con la reducción de la dosis, pero más gradualmente. Las concentraciones plasmáticas de Fluoxetina y norfluoxetina disminuyen de por sí gradualmente después de concluir el tratamiento, lo cual puede minimizar el riesgo de síntomas de discontinuación.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Con el uso de Fluoxetina se han registrado casos de aparición de rash y/o urticaria como efecto secundario.

En algunos pacientes debió suspenderse el tratamiento a raíz de otros efectos sistémicos que se asociaron al rash. Los signos y síntomas informados fueron: fiebre, leucocitosis, artralgias, edema, síndrome del túnel carpiano, distrés respiratorio, linfadenopatía, proteinuria y elevación de las transaminasas.

En algunos enfermos, se desarrollaron síntomas pulmonares, renales o hepáticos graves.

En algunos casos se evidenciaron reacciones anafilactoides, incluyendo broncoespasmo, angioedema y urticaria.

Raramente se presentaron trastornos pulmonares incluyendo procesos inflamatorios y/o fibrosis, teniendo solo disnea como síntoma precoz.

No se conoce la relación que pueda existir entre la aparición de estos trastornos sistémicos y la presencia inicial de rash, pero preventivamente se aconseja suspender la medicación en aquellos pacientes en los que aparezca rash cutáneo u otro fenómeno de posible naturaleza alérgica cuya etiología no aparezca clara.

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos, 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 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.

Que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados.

Que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos y en menores de 18 años tratados con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartido, tanto para el trastorno depresivo mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas), los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descritos 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.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): Se han descrito reacciones serias, a veces fatales (que incluyeron hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posible rápida fluctuación de los signos vitales, y alteraciones del estado mental que pueden incluir un estado de agitación extrema que progresa a delirio y coma), en pacientes que recibían Fluoxetina en combinación con un IMAO. Por tal razón el uso de IMAO está contraindicado durante el tratamiento con NEUPAX. En pacientes medicados con IMAO, deben aguardarse dos semanas desde la supresión del tratamiento con éstos antes de comenzar la administración de Fluoxetina. Por el contrario, en pacientes que estén recibiendo Fluoxetina deben esperarse cinco semanas por lo menos para pasar al tratamiento con un IMAO.

Tioridazina: Se encuentra contraindicado el uso concomitante de Fluoxetina con tioridazina, debido a la interacción a nivel de CYP 2D6, donde la Fluoxetina induce la inhibición del metabolismo de la tioridazina. En caso de tener que comenzar un tratamiento con tioridazina, se debe dejar pasar un mínimo de 5 semanas después de que la Fluoxetina fuera discontinuada.

DetECCIÓN DE PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR

Un episodio depresivo mayor puede ser la forma de presentarse inicialmente el trastorno bipolar. Existe consenso general (si bien no establecido mediante ensayos clínicos controlados) de que tratar tales episodios con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de que se precipite un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, a los pacientes con síntomas de depresión, se les deberá efectuar una detallada historia psiquiátrica, incluida la investigación de antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión, a fin de determinar si están en riesgo de presentar un trastorno bipolar. Deberá tenerse en cuenta que NEUPAX no está aprobado para el tratamiento de la depresión bipolar.

ERUPCIÓN CUTÁNEA Y EVENTOS POSIBLEMENTE ALÉRGICOS

Aproximadamente el 7% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos con Fluoxetina desarrollaron varios tipos de rash y/o urticaria. De los casos que reportaron rash y/o urticaria en ensayos clínicos precomercialización, a casi un tercio se le suspendió el tratamiento debido al rash y/o a signos/síntomas sistémica asociada con el mismo: fiebre, leucocitosis, artralgias, edema, síndrome del túnel carpiano, distrés respiratorio, linfadenopatía, proteinuria y elevación leve de las transaminasas. La mayoría de los pacientes mejoró rápidamente al discontinuar la Fluoxetina y/o con el tratamiento adyuvante.

con antihistamínicos o corticoides, y se reportó la recuperación completa de todos los pacientes que presentaron estos eventos.

En los estudios clínicos precomercialización, se sabe que 2 pacientes presentaron una dermatopatía sistémica seria. En ninguno de los dos se pudo establecer un diagnóstico inequívoco, pero a un caso se lo consideró una vasculitis leucocitoclástica y al otro, un síndrome descamativo severo, considerado en forma diversa como vasculitis o eritema polimorfo. Otros pacientes presentaron cuadros sistémicos sugestivos de enfermedad del suero.

Desde la introducción de la Fluoxetina, se han desarrollado eventos sistémicos posiblemente relacionados con vasculitis, incluido el síndrome similar lupus, en pacientes con rash. Aunque estos eventos sean raros, pueden ser serios, con compromiso pulmonar, renal o hepático. Se han reportado casos fatales en asociación con estos eventos sistémicos.

Se han reportado eventos anafilactoides, incluidos broncoespasmo, angioedema, laringoespasmo y urticaria, solos o combinados.

Raras veces se han reportado eventos pulmonares, incluidos procesos inflamatorios con histopatología diversa y/o fibrosis. Estos eventos ocurrieron con disnea como único síntoma precedente.

No se sabe si estos eventos sistémicos poseen una causa subyacente común o si son debidos a etiologías o procesos patogénicos, no habiéndose identificado una base inmunológica específica para los mismos.

Ante la aparición de un rash o de otros fenómenos posiblemente alérgicos, para los cuales no se pueda identificar una etiología alternativa, se deberá discontinuar NEUPAX.

Uso en niños

Se ha demostrado la eficacia de la Fluoxetina: Para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, en ensayos clínicos controlados contra placebo de 8-9 semanas de duración en pacientes ambulatorios de 8 a ≤ 18 años de edad, y para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, en un ensayo clínico controlado contra placebo de 13 semanas de duración en pacientes ambulatorios de 7 a < 18 años de edad.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de la Fluoxetina en pacientes menores de 8 años con trastorno depresivo mayor ni en pacientes menores de 7 años con trastorno obsesivo-compulsivo.

Se ha evaluado el perfil farmacocinético de la Fluoxetina en niños de 6 a < 13 años y en adolescentes de 13 a < 18 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor o trastorno obsesivo-compulsivo. Se les administraron 20 mg por día por espacio de hasta 62 días. Las concentraciones medias de Fluoxetina en el estado de equilibrio observadas en esos niños fueron aproximadamente el doble de las observadas en los adolescentes (171 y 86 ng/ml, respectivamente), y las de norfluoxetina en esos niños fueron aproximadamente 1,5 veces las de los adolescentes (195 y 113 ng/ml, respectivamente). Estas diferencias se pueden explicar casi en su totalidad por las diferencias en el peso corporal. No se observó ninguna diferencia asociada con el sexo en los parámetros farmacocinéticos de la Fluoxetina.

Se observaron concentraciones medias en el estado de equilibrio, tanto de Fluoxetina como de norfluoxetina, más elevadas en niños en comparación con adultos; no obstante, estas concentraciones estuvieron dentro del rango de concentraciones observadas en la población adulta. Al igual que en los adultos, la Fluoxetina y la norfluoxetina se acumularon extensamente después de dosis múltiples por vía oral; las concentraciones en el estado de equilibrio se lograron en el lapso de 3 a 4 semanas de dosificación diaria.

El perfil de eventos adversos emergentes de ensayos clínicos con Fluoxetina en niños y adolescentes, tanto breves como más prolongados (hasta 19 semanas), fue generalmente

similar al observado en ensayos con Fluoxetina en adultos (ver “REACCIONES ADVERSAS” o “EFECTOS INDESEABLES”).

Dado que se reportó reacción maníaca, incluidas la manía y la hipomanía, en el 2,6% de los pacientes tratados, y que el 1,8% de los casos de manía/hipomanía requirió la suspensión del tratamiento, se recomienda controlar con regularidad su eventual aparición.

Al igual que con otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, se ha observado un menor aumento de peso asociado con el uso de Fluoxetina en niños y adolescentes. En un ensayo clínico, después de 19 semanas de tratamiento, los pacientes pediátricos tratados con Fluoxetina habían obtenido en promedio 1,1 cm menos en altura ($p=0,004$) y 1,1 kg menos en peso ($p=0,008$) que los tratados con placebo. Además, el tratamiento con Fluoxetina se asoció con un descenso en los niveles de fosfatasa alcalina. No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad de la Fluoxetina en pediatría para tratamientos prolongados más allá de varios meses de duración. Particularmente, no se dispone de estudios que evalúen directamente los efectos a largo plazo de la Fluoxetina sobre el crecimiento, el desarrollo y la maduración de niños y adolescentes. Por lo cual, se deberán controlar periódicamente el peso y la altura de estos pacientes cuando se los trate con Fluoxetina.

Siempre que se considere el uso de NEUPAX para el tratamiento del trastorno depresivo mayor o del trastorno obsesivo-compulsivo en un niño o un adolescente, se deberá establecer la relación entre la necesidad clínica y los riesgos potenciales (ver “CONTRAINDICACIONES”, “ADVERTENCIAS”, “PRECAUCIONES”).

Uso en pacientes de edad avanzada

En diversos ensayos clínicos sobre el uso de Fluoxetina en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años y ≥ 75 años), no se han encontrado efectos adversos especiales ni diferencias en la seguridad o la eficacia, respecto de individuos más jóvenes. Sin embargo no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada presenten una mayor sensibilidad, tanto a los efectos terapéuticos como a las reacciones adversas (ver “POSOLOGÍA”).

Abuso y dependencia: pese a que en los estudios de precomercialización la Fluoxetina no mostró evidencias de conductas compulsivas para el uso de la misma o síndrome de privación ante la supresión de tratamientos, las observaciones no fueron sistemáticas y no permiten sacar conclusiones definitivas.

Por tal razón se deberá evaluar cuidadosamente a los pacientes buscando antecedentes de abuso o dependencia de fármacos y controlar los posibles signos que permitan suponer la presencia de tales problemas (por ej. desarrollo de tolerancia, aumento de la dosificación por cuenta propia, búsqueda de prescripciones del medicamento).

Efectos indeseables:

En algunos pacientes pueden llegar a presentarse trastornos de distinta índole y severidad.

Los eventos adversos más comúnmente observados fueron, del sistema nervioso: ansiedad, nerviosismo, insomnio, somnolencia, astenia, temblor, sudoración y vértigo; del ámbito gastrointestinal: anorexia, náuseas, diarrea y boca seca. En algunos casos, la intensidad obligó a discontinuar el tratamiento, siendo en estos casos los más frecuentes: nerviosismo, ansiedad, insomnio y rash.

En el período previo a la comercialización, se estudió el perfil de seguridad de la Fluoxetina en diferentes ensayos clínicos controlados contra placebo, que incorporaron en total más de 10.000 pacientes con diagnóstico de síndrome depresivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia nerviosa o trastorno de pánico. A continuación se describen los eventos adversos emergentes del tratamiento (es decir que ocurrieron por primera vez o empeoraron durante la administración del fármaco en estudio después de la evaluación basal),

considerados por región corporal, pero sin que pueda asegurarse que hayan sido causados por la Fluoxetina.

Se considera evento adverso "frecuente" cuando se reportó con una frecuencia mayor del 10%; "ocasional", del 1-10%, "rara", menor del 1%. Asimismo se incluyen casos aislados de eventos adversos, reportados con una frecuencia menor del 0,1%.

Organismo en general

Frecuentes: Cefalea, astenia.

Ocasionales: Síndrome gripal, escalofríos, fiebre, dolor torácico.

Raros: Edema facial, malestar general, sobredosis intencional, intento de suicidio, dolor pelviano.

Aislados: Síndrome abdomen agudo, hipotermia, daño intencional, síndrome neuroléptico maligno, reacción de fotosensibilidad.

Aparato cardiovascular:

Ocasionales: Vasodilatación, hipertensión, palpitaciones, hemorragia.

Raros: Angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, migraña, infarto de miocardio, hipotensión postural, síncope, taquicardia, cefalea vascular.

Aislados: fibrilación auricular, bradicardia, embolia/isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, extrasístoles, bloqueo/paro cardíaco, palidez, vasculopatía periférica, flebitis, shock, tromboflebitis, trombosis, vasoespasmo, arritmia/extrasistolia/fibrilación ventricular.

Aparato digestivo

Frecuentes: Náuseas, diarrea, anorexia, boca seca.

Ocasionales: Dispepsia, constipación, flatulencia, vómitos, aumento del apetito.

Raros: Aftas bucales, colelitiasis, colitis, disfagia, eructos, esofagitis, gastritis, gastroenteritis, glositis, hemorragia gingival, hiperclorhidria, aumento de la salivación, pruebas de función hepática anormales, melena, ulceraciones en la boca, úlcera gástrica, estomatitis, sed.

Aislados: Dolor biliar, diarrea sanguinolenta, colecistitis, úlcera duodenal/ esofágica, enteritis, incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia de colon/recto, hepatitis, obstrucción intestinal, depósitos grasos en hígado, pancreatitis, úlcera péptica, hemorragia rectal, agrandamiento de glándulas salivales, hemorragia por úlcera gástrica, edema de lengua.

Sistema endocrino:

Raros: Hipotiroidismo. Aislados: Acidosis diabética, diabetes mellitus.

Sistema hemolinfático:

Raros: Anemia, equimosis.

Aislados: Discrasia sanguínea, anemia hipocrómica, leucopenia, linfedema, linfocitosis, petequias, púrpura, trombocitosis/trombocitopenia

Metabolismo:

Ocasionales: Aumento de peso.

Raros: Deshidratación, edema generalizado, gota, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipokalemia, edema periférico.

Aislados: Intolerancia al alcohol, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la urea, aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK), hiperkalemia, hiperuricemia, hipocalcemia, anemia por déficit de hierro, aumento de la transaminasa glutámico-pirúvica (TGP).

Sistema musculoesquelético:

Raros: Artritis, dolor óseo, bursitis, calambres en las piernas, tenosinovitis.

Aislados: Artrosis, condrodistrofia, miastenia, miopatía, miositis, osteomielitis, osteoporosis, artritis reumatoidea.

Sistema nervioso:

Frecuentes: Insomnio/somnolencia, nerviosismo, ansiedad, temblor, disminución de la libido.

Ocasionales: Actividad onírica anormal, vértigo, alteración del pensamiento, agitación, amnesia, confusión, labilidad emocional, trastorno del sueño.

Raros: Marcha anormal, síndrome cerebral agudo, acatisia, apatía, ataxia, síndrome glosobucal, depresión/estimulación del SNC, despersonalización, euforia, alucinaciones, hostilidad, hipercinesia, hipertonia, hipoestesia, incoordinación, aumento de la libido, mioclonía, neuralgia, neuropatía, neurosis, reacción paranoide, trastorno de la personalidad, psicosis.

Aislados: Electroencefalograma anormal, reacción antisocial, parestesia perioral, coma, alucinaciones, disartria, distonía, síndrome extrapiramidal, pie caído, hiperestesia, neuritis, parálisis, reflejos disminuidos/aumentados, estupor.

ORL y respiratorias

Frecuentes: Faringitis.

Ocasionales: Bostezos, sinusitis.

Raros: Asma, epistaxis, hipo, hiperventilación.

Aislados: Apnea, atelectasia, disminución de la tos, enfisema, hemóptisis, hipoventilación, hipoxia, edema laríngeo, edema pulmonar, neumotórax, estridor.

Piel y anexos

Ocasionales: Sudoración, rash, prurito.

Raros: Acné, alopecia, dermatitis de contacto, eccema, erupción maculopapular o vesículo-ampollosa, decoloración de la piel, úlceras cutáneas.

Aislados: Forunculosis, herpes zoster, hirsutismo, rash petequeial/purpúrico/pustular, psoriasis, seborrea.

Sentidos:

Ocasionales: Visión anormal, dolor de oídos, alteración del gusto, tinnitus.

Raros: Conjuntivitis, ojos secos, midriasis, fotofobia.

Aislados: Blefaritis, sordera, diplopía, exoftalmos, hemorragia ocular, glaucoma, hiperacusia, iritis, parosmia, escleritis, estrabismo, pérdida del gusto, defectos en el campo visual.

Aparato genitourinario:

Ocasionales: Impotencia, eyaculación anormal, polaquiuria.

Raros: aborto, albuminuria, amenorrea, anorgasmia, agrandamiento mamario, mastodinia, cistitis, disuria, galactorrea en la mujer, fibroquiste mamario, hematuria, leucorrea, menorragia, metrorragia, nocturia, poliuria, incontinencia urinaria, retención urinaria, urgencia miccional, hemorragia vaginal.

Aislados: Tumefacción mamaria, glucosuria, hipomenorrea, dolor renal, oliguria, priapismo, hemorragia uterina, agrandamiento de fibromiomas uterinos.

Posología y método de administración:

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología de orientación para adultos a partir de los 18 años se aconseja:

Trastorno depresivo mayor

Tratamiento inicial

Durante los estudios clínicos controlados con Fluoxetina que avalan su efectividad en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, se administraron dosis en el rango de 20-80 mg/día. Los estudios que compararon 20, 40 y 60 mg diarios de Fluoxetina contra placebo indican que 20 mg/día es una dosis suficiente para obtener una respuesta satisfactoria en la mayoría de los casos. Por lo tanto, se recomienda una dosis inicial de 20 mg diarios, administrada por la mañana.

Se puede considerar un aumento de la dosis después de varias semanas, en caso de respuesta terapéutica insuficiente, sin superar la dosis máxima de 80 mg diarios.

Al igual que se observa con otros fármacos efectivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, el efecto pleno puede alcanzarse al cabo de 4 semanas o más de tratamiento.

Tratamiento de mantenimiento

Existe consenso general de que los episodios agudos de síndrome depresivo mayor requieren varios meses de farmacoterapia sostenida. Se desconoce si la dosis requerida para inducir la remisión es idéntica a la que se necesita para mantener y/o sostener la eutimia.

Cambio de tratamiento a un antidepresivo tricíclico

Durante la administración concomitante o discontinuación reciente de Fluoxetina puede ser necesario reducir la dosis y controlar los niveles plasmáticos del antidepresivo tricíclico (ver "PRECAUCIONES, INTERACCIONES").

Cambio de tratamiento a o desde un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO)

Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de un IMAO y el comienzo del tratamiento con Fluoxetina. A su vez, se deben aguardar al menos 5 semanas, quizá más, después de discontinuar Fluoxetina antes de comenzar la administración de un IMAO.

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

Tratamiento inicial

Durante los estudios clínicos controlados que avalan la efectividad de la Fluoxetina en el tratamiento del TOC, se administraron dosis fijas diarias de 20, 40 ó 60 mg, o placebo. Se recomienda una dosis inicial de 20 mg diarios de Fluoxetina, administrada por la mañana. Se puede considerar un aumento de la dosis después de varias semanas, en caso de respuesta terapéutica insuficiente. El efecto pleno puede alcanzarse recién al cabo de 5 semanas o más de tratamiento.

Se recomienda un rango de dosificación de 20-60 mg/día; no obstante, en estudios abiertos de TOC, dosis de hasta un máximo de 80 mg diarios fueron bien toleradas.

Tratamiento de mantenimiento

Si bien no existen estudios sistemáticos que permitan responder a la pregunta por cuánto tiempo se debe administrar NEUPAX, el TOC es un padecimiento crónico, y es razonable considerar la continuación del tratamiento cuando el paciente responde. Si bien no se ha documentado la eficacia de Fluoxetina en el TOC en estudios controlados de más de 13

semanas, se ha continuado el tratamiento de pacientes adultos bajo condiciones doble-ciego por un período adicional de hasta 6 meses sin pérdida del beneficio terapéutico. Si se ha obtenido una buena respuesta terapéutica, se debe realizar el ajuste de la dosis cuidadosamente y de manera individual, para mantener al paciente con la menor dosis efectiva posible. La necesidad del tratamiento se deberá reevaluar periódicamente.

Bulimia nerviosa

Tratamiento inicial

Durante los estudios clínicos controlados que avalan la efectividad de la Fluoxetina en el tratamiento de la bulimia nerviosa, se administraron dosis fijas diarias de 20 ó 60 mg, o placebo. Tan sólo la dosis de 60 mg mostró superioridad estadísticamente significativa frente al placebo en reducir la frecuencia de excesos alimentarios compulsivos y vómitos. Por lo tanto, se recomienda una dosis de 60 mg/día, administrada por la mañana. En algunos pacientes puede ser aconsejable llegar a esta dosis mediante titulación gradual a lo largo de varios días. No se han estudiado en forma sistemática dosis superiores a 60 mg/día en pacientes con bulimia nerviosa.

Tratamiento de mantenimiento

Se ha demostrado el beneficio del tratamiento continuado con 60 mg diarios de Fluoxetina por períodos de hasta 52 semanas en pacientes con bulimia que habían respondido a la misma dosis durante la fase de tratamiento agudo de 8 semanas. No obstante, la necesidad del tratamiento se deberá reevaluar periódicamente.

Trastorno de angustia con o sin agorafobia

Tratamiento inicial

Durante los estudios clínicos controlados con Fluoxetina que avalan su efectividad en el tratamiento del trastorno de angustia, se administraron dosis en el rango de 10-60 mg/día. Se recomienda una dosis inicial de 10 mg/día. Después de una semana, se la deberá incrementar a 20 mg/día, siendo ésta la dosis que se administró con mayor frecuencia.

Se puede considerar un aumento de la dosis después de varias semanas, en caso de respuesta terapéutica insuficiente. No se han estudiado en forma sistemática dosis superiores a 60 mg/día en pacientes con trastorno de angustia.

Tratamiento de mantenimiento

Si bien no existen estudios sistemáticos que permitan responder a la pregunta por cuánto tiempo se debe administrar NEUPAX, el trastorno de angustia es un padecimiento crónico, y es razonable considerar la continuación del tratamiento cuando el paciente responde. No obstante, la necesidad del tratamiento se deberá reevaluar periódicamente.

Para todas las indicaciones

NEUPAX se puede tomar indistintamente antes, durante o después de la ingestión de alimentos.

Las dosis superiores a 20 mg/día se pueden administrar en toma única (por la mañana) o en dosis fraccionadas dos veces por día (por ej. a la mañana y al mediodía o a la tarde).

Cuando se suspende la administración, el principio activo permanecerá en el organismo durante semanas (ver "PRECAUCIONES": "Discontinuación del tratamiento con NEUPAX").

Poblaciones especiales: Insuficiencia hepática y renal, edad avanzada, enfermedades y tratamientos concomitantes.

Al igual que con muchos otros medicamentos, se deberá emplear una dosis más baja o menos frecuente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Asimismo se deberá considerar una dosis más baja o menos frecuente en las personas de edad avanzada y en pacientes con enfermedades coexistentes o bajo múltiples tratamientos concomitantes.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Fármacos metabolizados por el CYP2D6: Aproximadamente el 7% de la población normal tiene un defecto genético que ocasiona bajos niveles de actividad de la isoenzima 2D6 del citocromo P450. A tales individuos se los conoce como “metabolizadores pobres” de fármacos tales como la debrisoquina, el dextrometorfano o los antidepresivos tricíclicos. Muchos fármacos, incluida la Fluoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, son metabolizados por esta isoenzima; de forma tal que tanto las propiedades farmacocinéticas como la proporción relativa de los metabolitos se ve alterada en los metabolizadores pobres. No obstante, para la Fluoxetina y su metabolito, la suma de las concentraciones plasmáticas de los 4 enantiómeros activos es comparable tanto en metabolizadores pobres como normales.

La Fluoxetina, al igual que otros fármacos que son metabolizados por CYP2D6, inhibe la actividad de esta isoenzima, y así puede hacer que los metabolizadores normales se comporten como metabolizadores pobres. Todo tratamiento con fármacos metabolizados predominantemente por CYP2D6 y que tengan un índice terapéutico relativamente estrecho (por ej. flecaínida, vinblastina, antidepresivos tricíclicos) deberá iniciarse con la dosis más baja del rango terapéutico si el paciente estuviera recibiendo Fluoxetina concomitantemente o la hubiera recibido en las 5 semanas previas. De esta forma las dosis requeridas por estos pacientes se asemejan a las de los metabolizadores pobres. Si se agrega Fluoxetina al tratamiento de un paciente que ya estaba recibiendo un fármaco metabolizado por CYP2D6, se deberá tener en cuenta la necesidad de disminuir la dosis del fármaco original. Los fármacos con un índice terapéutico relativamente estrecho mencionados arriba representan el mayor motivo de preocupación. Debido al riesgo de arritmias ventriculares graves y muerte súbita asociado potencialmente con niveles plasmáticos elevados de tioridazina, la misma no debe administrarse conjuntamente con Fluoxetina ni dentro del período de 5 semanas después de haberla discontinuado.

Fármacos metabolizados por CYP3A4: No es probable que el grado de inhibición de la actividad de CYP3A4 por parte de la Fluoxetina revista importancia clínica.

Otros depresores del SNC: Fluoxetina puede potenciar el efecto del alcohol y otros medicamentos activos sobre el SNC (por ej. otros antidepresivos, tranquilizantes).

Anticonvulsivantes: Los pacientes tratados con fenitoína y carbamazepina pueden desarrollar aumento de las concentraciones plasmáticas y toxicidad clínica del anticonvulsivante, con la administración concomitante de Fluoxetina.

Antipsicóticos: Algunos datos clínicos sugieren una posible interacción farmacocinética y/o farmacodinámica entre inhibidores de la recaptación de serotonina y antipsicóticos. Se ha observado, en pacientes que recibían concomitantemente Fluoxetina, elevación de los niveles de haloperidol y clozapina. Estudios clínicos de pimozida con otros antidepresivos demuestran un aumento en la interacción medicamentosa o prolongación del QTc. Mientras no se haya realizado un estudio específico con pimozida y Fluoxetina, la posibilidad de interacciones o prolongación del QTc exige contraindicar el uso concomitante de ambos fármacos. Para tioridazina, ver “CONTRAINDICACIONES” y “ADVERTENCIAS”

Benzodiazepinas: Con el uso simultáneo de Fluoxetina y diazepam se ha comprobado en algunos pacientes una disminución en el clearance del diazepam conducente a una prolongación de su vida media. La administración concomitante de alprazolam con Fluoxetina ha ocasionado un aumento de las concentraciones plasmáticas de alprazolam y disminución del rendimiento psicomotor debido a dicho aumento.

Litio: Se han reportado tanto aumento como disminución de la litemia con el uso concomitante. Se han reportado casos de toxicidad por litio y aumento de los efectos serotoninérgicos. Deben controlarse los niveles séricos de litio cuando ambos fármacos se administren concomitantemente.

Triptófano: Puede provocar agitación, inquietud y malestar gastrointestinal al ser usado junto con Fluoxetina.

IMAO: Contraindicado el uso concomitante (ver "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS").

Otros fármacos efectivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor: antidepresivos tricíclicos: Puede ser necesario reducir la dosis de antidepresivos tricíclicos y monitorizar sus concentraciones plasmáticas, cuando se administra Fluoxetina concomitantemente, o ha sido recientemente discontinuada.

Sumatriptán: Se han descrito, en reportes poscomercialización, pacientes con debilidad, hiperreflexia e incoordinación seguidos al uso concomitante de sumatriptán e inhibidores de la recaptación de serotonina. En caso de tratamiento concomitante de algún inhibidor de la recaptación de serotonina con sumatriptán, deberá realizarse un control apropiado del paciente.

Otros fármacos con unión proteica alta (por ej. digitoxina, cumarínicos): Deberán controlarse los niveles plasmáticos de Fluoxetina y del otro fármaco.

Fármacos que interfieren la coagulación (AINE, aspirina, warfarina, acenocumarol): El uso concomitante puede asociarse con la ocurrencia de hemorragia gastrointestinal.

Warfarina: Se han reportado alteraciones del efecto anticoagulante, incluyendo aumento del sangrado, cuando se administran concomitantemente Fluoxetina y warfarina. Los pacientes que reciban warfarina, deberán ser cuidadosamente monitorizados, cuando se inicie o se suspenda el tratamiento con Fluoxetina.

Terapia electroconvulsiva: no hay estudios clínicos que establezcan un beneficio del uso combinado de Fluoxetina y terapia electroconvulsiva. Han habido reportes raros de convulsiones prolongadas en pacientes que recibían Fluoxetina y terapia electroconvulsiva.

Uso en Embarazo y lactancia:

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No hubo evidencia de tales efectos en los estudios in vitro y en animales de experimentación.

Uso durante el embarazo

No se deberá utilizar Fluoxetina durante el embarazo.

Uso durante la lactancia materna

De considerarse necesaria la administración de Fluoxetina a una madre en período de amamantamiento, se le deberá suprimir la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No conduzca o use herramientas o máquinas hasta que no sepa cómo le afectan los comprimidos.

Sobredosis:

Síntomas comúnmente observados en cuadros de sobredosis: náuseas, vómitos, convulsiones y signos de excitación del sistema nervioso central.

No se conoce un antídoto específico para la Fluoxetina.

En pacientes que hayan recibido una sobredosis accidental o provocada de Fluoxetina se recomienda:

Mantener vías aéreas permeables que aseguren adecuada oxigenación y ventilación.

En los primeros momentos, el uso de carbón activado, que puede ser usado junto con sorbitol, puede ser tanto o más útil que la emesis provocada o el lavado gástrico.

Deben vigilarse estrechamente los signos vitales, utilizando las medidas sintomáticas necesarias, preferentemente en medio hospitalario.

De ser necesario, debe requerirse la ayuda de un centro toxicológico.

Propiedades farmacodinámicas:

En un estudio que incluyó enantiómeros marcados y no marcados administrados como un racemato, estos individuos metabolizaron S-Fluoxetina con menor velocidad y presentaron concentraciones mayores de la misma. En consecuencia, las concentraciones de S-norfluoxetina en estado estacionario fueron más bajas. El metabolismo de R-Fluoxetina en estos metabolizadores lentos parece normal. En comparación con metabolizadores normales, la suma total de las concentraciones en plasma de los 4 enantiómeros activos, en estado estacionario, no fue significativamente mayor entre los metabolizadores lentos. Por lo tanto, las actividades farmacodinámicas netas fueron esencialmente las mismas. Vías alternativas, no saturables (no dependientes de 2D6) contribuyen también al metabolismo de la Fluoxetina. Esto explica cómo la Fluoxetina logra una concentración estable en estado estacionario en lugar de aumentar ilimitadamente. Como el metabolismo de la Fluoxetina, al igual que el de varios otros fármacos incluyendo a los antidepresivos tricíclicos y a otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, involucra al sistema P450 2D6, el tratamiento concomitante con fármacos también metabolizados por dicho sistema enzimático puede causar interacciones farmacológicas.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Acción farmacológica: se considera que la acción antidepresiva de la Fluoxetina está relacionada con su capacidad para inhibir selectivamente la recaptación presináptica de serotonina.

Farmacocinética

Biodisponibilidad sistémica: Luego de una dosis vía oral de 40 mg de Fluoxetina, las concentraciones plasmáticas máximas de 15 a 55 ng/ml se observan después de 6 a 8 horas.

Las comidas no parecen afectar la biodisponibilidad sistémica de la Fluoxetina, aunque podrían retardar su absorción de 1 a 2 horas, lo cual probablemente no tiene significación clínica. De esta manera la Fluoxetina puede ser administrada con o sin alimentos.

Unión a proteínas: Para concentraciones de 200 a 1000 ng/ml, aproximadamente el 94% de la Fluoxetina está unida a proteínas séricas humanas in vitro, incluyendo albúmina y alfa-1 glicoproteína. La interacción entre Fluoxetina y otras drogas con alta unión a proteínas plasmáticas, no ha sido completamente evaluada pero podría ser importante.

Enantiómeros: La Fluoxetina es una mezcla racémica (50/50) de los enantiómeros R-Fluoxetina y S-Fluoxetina. En modelos animales ambos enantiómeros son específicos y potentes inhibidores de la recaptación de serotonina con actividad farmacológica equivalente. El enantiómero S-Fluoxetina es eliminado más lentamente y es el enantiómero predominante presente en plasma en estado estacionario.

Metabolismo: La Fluoxetina es extensamente metabolizada en el hígado a norfluoxetina y otros metabolitos no identificados. El único metabolito activo identificado, norfluoxetina, es formado por desmetilación de Fluoxetina. En modelos animales, la S-norfluoxetina es un potente y selectivo inhibidor de la recaptación de serotonina y tiene actividad esencialmente equivalente a la R-Fluoxetina y a la S-Fluoxetina. R-norfluoxetina es significativamente menos potente que la droga madre en la recaptación de serotonina. La ruta primaria de eliminación parece ser por metabolismo hepático a metabolitos inactivos excretados por el riñón.

Implicancia clínica de su metabolismo y eliminación: La complejidad del metabolismo de la Fluoxetina tiene varias consecuencias que pueden afectar potencialmente su uso clínico:

Variabilidad en el metabolismo

Un subgrupo (aproximadamente 7%) de la población tiene menor actividad de las enzimas del sistema citocromo P-450 2D6 (CYP2D6) que metabolizan drogas. Dichos individuos son denominados "metabolizadores lentos" de drogas tales como debrisoquina, dextrometorfano y antidepresivos tricíclicos. En un estudio que incluyó enantiómeros marcados y no marcados administrados como un racemato, estos individuos metabolizaron S-Fluoxetina con menor velocidad y presentaron concentraciones mayores de la misma. En consecuencia, las concentraciones de S-norfluoxetina en estado estacionario fueron más bajas. El metabolismo de R-Fluoxetina en estos metabolizadores lentos parece normal. En comparación con metabolizadores normales, la suma total de las concentraciones en plasma de los 4 enantiómeros activos, en estado estacionario, no fue significativamente mayor entre los metabolizadores lentos. Por lo tanto, las actividades farmacodinámicas netas fueron esencialmente las mismas. Vías alternativas, no saturables (no dependientes de 2D6) contribuyen también al metabolismo de la Fluoxetina. Esto explica cómo la Fluoxetina logra una concentración estable en estado estacionario en lugar de aumentar ilimitadamente. Como el metabolismo de la Fluoxetina, al igual que el de varios otros fármacos incluyendo a los antidepresivos tricíclicos y a otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, involucra al sistema P450 2D6, el tratamiento concomitante con fármacos también metabolizados por dicho sistema enzimático puede causar interacciones farmacológicas.

Acumulación y eliminación lenta

La relativamente lenta eliminación de la Fluoxetina (vida media de eliminación de 1 a 3 días después de la administración aguda y de 4 a 6 días después de la administración crónica) y su metabolito activo, norfluoxetina (vida media de eliminación de 4 a 16 días después de la administración aguda y crónica), lleva a una acumulación significativa de esas especies activas en uso crónico y se retrasa la llegada al estado estacionario cuando es usado a dosis fija. Después de 30 días de tratamiento a dosis de 40 mg/día han sido observadas concentraciones plasmáticas de Fluoxetina en el rango de 91 a 302 ng/ml y de norfluoxetina en el rango de 72 a 258 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de Fluoxetina fueron más altas que las que se suponían en los estudios de dosis única, porque el metabolismo de la Fluoxetina no es proporcional a la dosis. Norfluoxetina, sin embargo, parece tener farmacología lineal. Su vida media terminal promedio luego de una sola dosis fue de 8,6 días y luego de varias dosis, de 9,3 días. Los niveles en el estado de equilibrio luego de la administración prolongada son similares a los niveles observados a las 4-5 semanas.

La prolongada vida media de eliminación de Fluoxetina y norfluoxetina, aseguran que, aún cuando se interrumpe la administración, el principio activo persistirá en el organismo por semanas (dependiendo de las características individuales del paciente, el régimen de dosis previo, y de la duración del tratamiento previo al momento de la discontinuación). Esto puede tener consecuencias potenciales cuando se requiere su discontinuación o cuando se prescriben fármacos que podrían interactuar con Fluoxetina y norfluoxetina después de la discontinuación del producto.

Insuficiencia hepática

En caso de enfermedad hepática, y por ser el hígado el principal sitio del metabolismo, el daño hepático puede afectar la eliminación de Fluoxetina. La vida media de eliminación de Fluoxetina se halló prolongada en un estudio en pacientes cirróticos, con un promedio de 7,6 días, comparado con el de 2 ó 3 días visto en sujetos sin enfermedad hepática; la eliminación de norfluoxetina fue además retardada, con un promedio de 12 días para pacientes cirróticos comparados con los 7 a 9 días de los sujetos normales. Esto sugiere que el uso de Fluoxetina en pacientes con enfermedad hepática debe ser realizado con

precaución. Si se indica Fluoxetina en pacientes con enfermedad hepática, debe utilizarse una dosis más baja que la habitual.

Insuficiencia renal

En enfermedad renal, en pacientes con depresión sometidos a diálisis, la Fluoxetina administrada en dosis diarias de 20 mg, por 2 meses, produjo concentraciones plasmáticas de Fluoxetina y norfluoxetina en estado estacionario comparables con las observadas en pacientes con función renal normal. No obstante, existe la posibilidad de que los metabolitos de **la Fluoxetina** excretados por vía renal puedan acumularse en niveles mayores en pacientes con disfunción renal severa, por lo que se recomienda un minucioso control de estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En ancianos sanos (>65 años), los parámetros farmacocinéticos de una dosis única de Fluoxetina no presentan diferencias significativas con sujetos jóvenes normales. Sin embargo, dada la prolongada vida media y el comportamiento no lineal del fármaco, el estudio de dosis únicas no permite descartar la posibilidad de alteraciones farmacocinéticas en los pacientes de edad avanzada, particularmente si presentan enfermedades sistémicas o se encuentran recibiendo otros tratamientos concomitantes.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2016.