

PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONALACTAN CAPSULAS / ACTAN CD COMPRIMIDOS DISPERSABLES

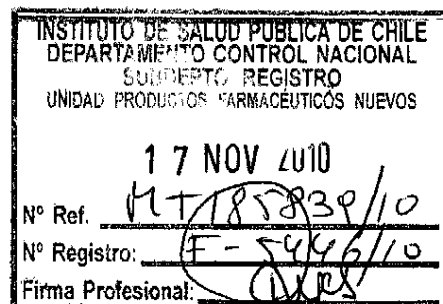
COMPOSICIÓN

Cada CAPSULA contiene:

Fluoxetina clorhidrato 20 mg.

Excipientes c.s.

Excipientes: ~~dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, gelatina, colorante FD y C azul N° 1, colorante FD y C rojo N° 40, colorante FD y C amarillo N° 5~~ (incluir listado cualitativo de excipientes de acuerdo a última fórmula aprobada por el Instituto de Salud Pública)



Cada COMPRIMIDO DISPERSABLE contiene:

Fluoxetina clorhidrato 20 mg.

Excipientes c.s.

Excipientes: ~~Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, aspartamo, cloruro de sodio, almidón glicolato de sodio, croscopolividona, dióxido de silicio coloidal, mentol, sabor spearmint N° 79020-71, Behenato de glicerilo, glicirricinato de amonio~~ (incluir listado cualitativo de excipientes de acuerdo a última fórmula aprobada por el Instituto de Salud Pública).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Fluoxetina clorhidrato está indicado para el tratamiento agudo y de mantención de la depresión asociada o no con ansiedad; para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo en adultos y niños a partir de los 8 años de edad; para el tratamiento del desorden disfórico premenstrual. Indicado como complemento a la psicoterapia para la reducción de la ingesta excesiva de alimentos, la provocación del vómito y el uso de laxantes de los atracones y las purgas en pacientes con bulimia nerviosa.

Posología y forma de administración

*Para administración oral.*Depresión

Adultos y ancianos: La dosis recomendada es de 20 mg diarios. La posología se debe revisar y ajustar, en caso de que sea necesario, en las 3 a 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Aunque existe un incremento potencial de efectos indeseados a dosis

Ref.: MT185839/10

Reg. I.S.P. N° F-5446/10

ACTAN CÁPSULAS 20 mg

mayores, en algunos pacientes con insuficiente respuesta a 20 mg, la dosis puede ser incrementada gradualmente hasta un máximo de 60 mg. Se debe realizar el ajuste de la dosis cuidadosamente y de manera individual, para mantener a los pacientes con la menor dosis efectiva posible.

Los pacientes con depresión deben tratarse durante un periodo de tiempo de al menos 6 meses para asegurar que estén libres de síntomas.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Adultos y ancianos: La dosis recomendada es entre 20 y 60 mg diarios. En algunos pacientes, si tras dos semanas la respuesta a 20 mg es insuficiente, la dosis se puede incrementar gradualmente hasta un máximo de 60 mg aunque a dosis más altas pueda existir un incremento potencial de reacciones adversas.

Si no se observa mejoría dentro de las 10 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento con fluoxetina. Es razonable mantener el tratamiento más allá de 10 semanas en aquellos pacientes que han respondido a la terapia. 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 debe reevaluar periódicamente.

Algunos especialistas abogan por la psicoterapia conductista concomitante en aquellos pacientes con buena respuesta farmacológica. No se ha demostrado la eficacia a largo plazo (más de 24 semanas) en el TOC.

Bulimia nerviosa

Adultos y ancianos: Se recomienda una dosis de 60 mg/día. No se ha demostrado la eficacia a largo plazo (más de 3 meses) en la bulimia nerviosa. **En algunos pacientes puede ser aconsejable una titulación durante varios días hasta alcanzar la dosis objetivo.**

Desorden disfórico premenstrual

La dosis recomendada es de 20 mg / día administrados de forma continua (todos los días del ciclo menstrual) o intermitente (partiendo 14 días antes del día de inicio previsto de la menstruación hasta el primer día de la menstruación y repitiendo con cada nuevo ciclo). La pauta de dosificación debe ser determinada por el médico basándose en las características individuales del paciente.

Ajuste de dosis en adultos-Todas las indicaciones: La dosis recomendada se puede aumentar o disminuir. No se han evaluado sistemáticamente dosis por encima de 80 mg/día. Cuando se suspende la administración, el principio activo permanecerá en el organismo durante semanas. Esto se debe tener en cuenta al iniciar o interrumpir el tratamiento.

Niños a partir de los 8 años y adolescentes (episodios depresivos de moderados a graves):

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un especialista. La dosis inicial es de 10 mg/día, los ajustes de dosis deberán realizarse cuidadosamente y de forma individualizada, con el fin de mantener al paciente con la menor dosis efectiva.

Después de una o dos semanas se puede incrementar la dosis hasta en 20 mg /día. La experiencia en ensayos clínicos con dosis diarias mayores de 20 mg es mínima. Solamente hay datos limitados de tratamientos que hayan durado más allá de las nueve semanas.

Niños con bajo peso: Debido a los altos niveles plasmáticos de fluoxetina en los niños de bajo peso, el efecto terapéutico podría alcanzarse con dosis más bajas.

Se deberá reevaluar la necesidad del tratamiento después de 6 meses para aquellos pacientes pediátricos que respondan al tratamiento. Si no se alcanza el beneficio clínico en 9 semanas, el tratamiento deberá reconsiderarse.

Ancianos: Se recomienda precaución al incrementar la posología. La dosis diaria generalmente no debe exceder de 40 mg.

Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente (p.ej. 20 mg cada dos días) en pacientes con alteración hepática o en pacientes en los cuales la medicación concomitante pueda interactuar potencialmente con fluoxetina.

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con fluoxetina: Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con fluoxetina la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de cómo mínimo una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de aparición de síntomas de retirada. Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a fluoxetina o a cualquiera de sus excipientes.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Inhibidores de la Monoaminoxidasa: Se han comunicado reacciones adversas graves y a veces fatales en pacientes en tratamiento con ISRS en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), y en pacientes que han suspendido recientemente el tratamiento con un ISRS y lo han comenzado con un IMAO. El tratamiento con fluoxetina sólo debe comenzar 2 semanas después de la interrupción de un tratamiento con un IMAO. Por lo tanto, fluoxetina está contraindicada en combinación con un IMAO. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO. Si fluoxetina se ha prescrito como tratamiento crónico y/o a una dosis más alta, se debe considerar un intervalo mayor.

Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico (el cual puede asemejarse y ser diagnosticado como síndrome neuroléptico maligno). Ciproheptadina o dantroleno pueden beneficiar a los pacientes que experimenten estas reacciones. Los síntomas de una interacción de un medicamento con un IMAO incluyen:

Ref.: MT185839/10

Reg. I.S.P. N° F-5446/10

ACTAN CÁPSULAS 20 mg

hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que puede evolucionar hasta delirium o coma.

Tioridazina o pimozida: La tioridazina o pimozida no deben ser administradas concomitantemente con fluoxetina o por lo menos no debe hacerse sino hasta 5 semanas posteriores a la discontinuación de la fluoxetina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:

Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron observados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Fluoxetina sólo se deberá utilizar en niños y adolescentes de 8 a 18 años para el tratamiento de episodios depresivos de moderados a graves. Además, no existen datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación al crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo, emocional y conductual

En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses) que involucraron 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo compulsivo, u otras alteración psíquicas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores específicos de la recaptura de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble en el riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus un 2%).

Antes de empezar la terapia con algún antidepresivo se debe investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

~~Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años, se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.~~

Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia o al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimientos de ideas suicidas, se debe controlar al paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por medio durante las siguiente 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas de tratamiento o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el ~~paciente~~ **paciente** presenta un empeoramiento en



su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.

Se debe instruir a los familiares o quienes estén a cargo de los pacientes de reportar inmediatamente al médico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas.

En un ensayo clínico de 19 semanas de duración se observó una disminución en la ganancia de altura y peso en niños y adolescentes tratados con fluoxetina. No se ha establecido si hay efecto en alcanzar la talla normal adulta. No se puede descartar la posibilidad de un retraso en la pubertad. Deberá por lo tanto hacerse un seguimiento del crecimiento y del desarrollo puberal durante y después del tratamiento con fluoxetina.

Si cualquiera de ellos está disminuido se deberá considerar el consultar a un pediatra. En ensayos clínicos pediátricos se notificaron con frecuencia manía e hipomanía. Por lo tanto se recomienda hacer un seguimiento regular sobre la aparición de manía/hipomanía. Se debe discontinuar el tratamiento con fluoxetina si el paciente entra en una fase maníaca. Es importante que el médico prescriptor discuta cuidadosamente con el niño/joven y/o sus padres los riesgos y beneficios del tratamiento.

Erupción cutánea y reacciones alérgicas: Se han comunicado casos de erupción cutánea, reacciones anafilactoides y reacciones sistémicas progresivas, en ocasiones graves (afectando a la piel, los riñones, el hígado, o los pulmones). Se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina cuando aparezca una erupción cutánea u otra reacción alérgica para las cuales no se pueda encontrar otra etiología.

Convulsiones: Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepresivos. Por lo tanto, como con otros antidepresivos, fluoxetina se debe introducir con precaución en pacientes con historial de convulsiones. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones o que experimente un incremento en la frecuencia de las convulsiones. Fluoxetina se debe evitar en pacientes con historia de trastornos convulsivos inestables/epilepsia y debe realizarse un estrecho seguimiento en aquellos pacientes con epilepsia controlada.

Manía: Los antidepresivos se deben utilizar con precaución en pacientes con historial de manía/ hipomanía. Como con otros antidepresivos, el tratamiento con fluoxetina de debe interrumpir en cualquier paciente que esté iniciando una fase maníaca.

Función hepática/renal: fluoxetina es metabolizada en gran parte por el hígado y excretada por los riñones. Se recomienda una dosis más baja (p.ej. dosis a días alternos) en pacientes con disfunción hepática significativa. Cuando se administró fluoxetina 20 mg/día durante 2 meses, aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: MT185839/10

Reg. I.S.P. N° F-5446/10

ACTAN CÁPSULAS 20 mg

ml/min) que necesitaban diálisis no mostraron diferencias en los niveles plasmáticos de fluoxetina o norfluoxetina comparados con pacientes control con una función renal normal.

Enfermedad cardíaca: No se observaron anormalidades de conducción que dieran lugar a bloqueo cardíaco en el electrocardiograma de 312 pacientes que recibieron fluoxetina en ensayos clínicos doble ciego. No obstante, la experiencia clínica en enfermedades cardíacas agudas es limitada, por lo que se aconseja precaución en su uso.

Pérdida de peso: Los pacientes en tratamiento con fluoxetina pueden experimentar pérdida de peso que normalmente es proporcional al peso basal.

Diabetes: En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico. Ha aparecido hipoglucemia durante el tratamiento con fluoxetina y se ha desarrollado hiperglucemia al interrumpir el tratamiento. Puede ser necesario el ajuste de dosis de insulina y/o antidiabéticos orales.

Suicidio/pensamientos suicidas: Pacientes, tanto adultos como niños, con desorden depresivo mayor pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o una exacerbación de la ideación y conducta suicida estén ellos o no tomando antidepresivos. Dicho riesgo puede persistir aunque ocurra una remisión significativa.

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

En estudios clínicos controlados por placebo (incluye un total de 295 estudios de corto plazo con 11 antidepresivos en mas de 77,000 pacientes) en adultos con desorden depresivo mayor u otros desórdenes psiquiátricos; si bien se encontró una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas (suicidalidad) entre los antidepresivos estudiados, si se observó una tendencia hacia el incremento de dicho riesgo en los adultos mas jóvenes para casi todos los antidepresivos estudiados. Asimismo, se encontraron diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad entre las diferentes indicaciones evaluadas siendo desorden depresivo mayor la de más alta incidencia. Si bien existieron diferencias en el riesgo de suicidalidad entre los pacientes tratados con el antidepresivo y los tratados con el placebo, éstas fueron relativamente estables entre los diferentes grupos etéreos y las indicaciones evaluadas. Dichas diferencias se observan en la Tabla 1.

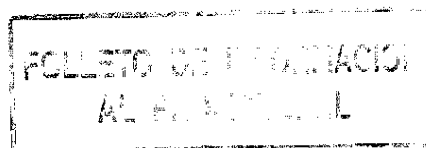


Tabla 1: Diferencia en números de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes adultos tratados con antidepresivos

| Rango de edad | Incremento de suicidalidad en comparación a placebo |
|---------------|---|
| < 18 años | 14 casos adicionales |
| 18 – 24 años | 5 casos adicionales |
| 25 – 64 años | 1 caso menos |
| > 65 años | 6 casos menos |

No hubo suicidios en ninguno de los estudios con pacientes pediátricos. Hubo algunos suicidios en los estudios con pacientes adultos pero el número no fue suficiente como para llegar a una conclusión acerca del efecto del antidepresivo en dichos suicidios.

No se sabe si el riesgo de ideación suicida se extiende al uso de largo plazo. Sin embargo, existe evidencia substancial de los estudios de mantenimiento controlados por placebo en pacientes adultos con Desorden Depresivo Mayor que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para cualquier indicación, deben ser estrechamente observados respecto del empeoramiento clínico de su depresión, suicidalidad y cambios inusuales en su comportamiento especialmente al inicio de la terapia o cuando se realizan cambios de dosis (incrementos o disminuciones).

No obstante, los pacientes que vienen siendo tratados con antidepresivos deben ser observados estrechamente respecto del empeoramiento clínico de su depresión y de sus tendencias suicidas, especialmente al inicio de la terapia o cuando se realizan cambios de dosis (incrementos o disminuciones), se deberían considerar cambios en el régimen terapéutico (incluyendo la posibilidad de discontinuación de la medicación) en aquellos donde su depresión es persistentemente peor o en aquellos donde la exacerbación de las tendencias suicidas es severa, aparece en forma brusca o no fue parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Acatisia/Inquietud psicomotora: El uso de fluoxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con ISRS: Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma abrupta. En los ensayos clínicos, los acontecimientos

Ref.: MT185839/10

Reg. I.S.P. N° F-5446/10

ACTAN CÁPSULAS 20 mg

adversos observados al interrumpir el tratamiento tuvieron lugar en aproximadamente un 60% de los pacientes en ambos grupos, el de fluoxetina y el de placebo. De estos efectos adversos, el 17% del grupo de fluoxetina y el 12% del grupo de placebo fueron de índole grave.

El riesgo de aparición de los síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones más comúnmente notificadas. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de retirada suelen aparecer en los primeros días tras la discontinuación del tratamiento. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, si bien en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de fluoxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un periodo de como mínimo de una a dos semanas cuando se discontinúe el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Hemorragia: Ha habido casos de hemorragia cutánea tipo equimosis y púrpura con ISRS. La equimosis se ha comunicado como acontecimiento infrecuente durante el tratamiento con fluoxetina. Se han comunicado raramente otras manifestaciones hemorrágicas (p.ej. hemorragias ginecológicas, hemorragia gastrointestinal y otras hemorragias cutáneas o mucosas). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con ISRS particularmente en uso concomitante con anticoagulantes orales, medicamentos que se saben que afectan a la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, aspirina, AINES) u otros medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia así como en pacientes con un historial de trastornos hemorrágicos.

Terapia electroconvulsiva (TEC): Se han comunicado raramente casos de crisis prolongadas en pacientes en tratamiento con fluoxetina que recibieron tratamiento con TEC, por ello se recomienda precaución.

Hierba de San Juan: Se puede producir un incremento de los efectos serotoninérgicos, como el síndrome serotoninérgico, cuando se utilizan conjuntamente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con preparaciones fitoterápicas que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con fluoxetina, particularmente cuando se administran en asociación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre otros L-triptófano) y/o neurolépticos. Dado que estos síndromes pueden dar lugar a situaciones que potencialmente amenazan la vida, se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina si aparecen estas reacciones (caracterizadas por grupos de

síntomas como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluye confusión, irritabilidad y agitación extrema evolucionando hasta delirium y coma.) y se debe iniciar un tratamiento sintomático de sostén.

Detección del trastorno bipolar: Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un desorden bipolar. Es una creencia general (no establecida en estudios clínicos controlados) que tratar dichos episodios solo con un antidepresivo puede incrementar la posibilidad de precipitar un episodio mixto/maníaco en pacientes que corren el riesgo de contraer trastorno bipolar. No se sabe si alguno de los síntomas descritos anteriormente representaría tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, debe examinarse adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para determinar si corren el riesgo de contraer trastorno bipolar. Tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluida una historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Fluoxetina no está aprobado para el tratamiento de la depresión bipolar.

Ansiedad e insomnio: En los ensayos clínicos se ha reportado ansiedad, nerviosismo o insomnio en los pacientes tratados con clorhidrato de fluoxetina.

Hiponatremia: Se han reportado varios casos de hiponatremia (algunos con sodio sérico menor de 110 mmol/l). La mayoría de estos casos se presentaron en pacientes de edad avanzada y en pacientes que estaban tomando diuréticos o que tenían depleción previa de volumen circulante. La hiponatremia parece ser reversible cuando se discontinúa el tratamiento con fluoxetina.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

Vida media: La larga vida media de eliminación de fluoxetina y norfluoxetina se debe tener en cuenta al considerar las interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas del medicamento (p.ej., al cambiar de fluoxetina a otro antidepresivo).

Inhibidores de la Monoaminoxidasa:

Combinaciones contraindicadas: IMAO, existe riesgo de síndrome serotoninérgico. Se recomienda seguimiento clínico si se llega a administrar fluoxetina con algún IMAO.

Unión a proteínas: Debido a que la fluoxetina se une firmemente a las proteínas plasmáticas, la administración de fluoxetina a un paciente que esté tomando otro medicamento que también se une fuertemente a las proteínas (por ejemplo: warfarina, digitoxina) puede causar un cambio en las concentraciones plasmáticas de cualquiera de ellos.

Ref.: MT185839/10

Reg. I.S.P. N° F-5446/10
ACTAN CÁPSULAS 20 mg

Anticonvulsivantes: Se han observado cambios en los niveles sanguíneos al combinar fenitoina o carbamazepina con fluoxetina. En algunos casos se han presentado manifestaciones de toxicidad. Se deben considerar esquemas de dosis de tratamiento conservador del medicamento concomitante y realizar constante seguimiento del estado clínico del paciente.

Medicamentos serotoninérgicos: La administración conjunta con otros medicamentos serotoninérgicos (p.ej., tramadol, triptanos) puede incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico. El uso con triptanos conlleva el riesgo adicional de vasoconstricción coronaria e hipertensión.

Litio y triptófano: Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico cuando se ha administrado conjuntamente ISRS con litio o triptófano, por ello, el uso conjunto de fluoxetina con este tipo de productos debe hacerse con precaución. Se debe hacer un seguimiento clínico más frecuente y estrecho cuando se utiliza fluoxetina en combinación con litio.

Isoenzima CYP2D6: Debido a que el metabolismo de la fluoxetina (al igual que los antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos selectivos de serotonina) involucra al sistema de enzimas hepáticas del citocromo CYP2D6, los tratamientos concomitantes con medicamentos que sean también metabolizados por este sistema enzimático pueden conducir a interacciones medicamentosas. El tratamiento concomitante con medicamentos metabolizados predominantemente por este isoenzima, los cuales tengan un estrecho margen terapéutico (como flecainida, encainida, carbamazepina, y antidepresivos tricíclicos), debe ser iniciado o ajustado al mínimo rango terapéutico. Esto también será aplicable si fluoxetina ha sido utilizada en las 5 semanas previas.

La fluoxetina también inhibe las isoenzimas CYP3A, CYP2C9 y la CYP2C19 por lo tanto deberían considerarse posibles interacciones con medicamentos que son metabolizados por estas isoenzimas como por ejemplo nifedipino (CYP3A), diclofenaco (CYP2C9) y omeprazol (CYP2C19).

Anticoagulantes orales: Se han notificado infrecuentemente alteraciones en la coagulación (valores de laboratorio y/o signos y síntomas clínicos), sin un patrón consistente, pero que incluyen incremento en el sangrado, cuando fluoxetina es administrada conjuntamente con anticoagulantes orales. Los pacientes en tratamiento con warfarina deben recibir un cuidadoso seguimiento de la coagulación al iniciar o finalizar el tratamiento con fluoxetina.

Terapia electroconvulsiva (TEC): Se han comunicado raramente casos de crisis prolongadas en pacientes en tratamiento con fluoxetina que recibieron tratamiento con TEC, por ello se recomienda precaución.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Alcohol: En estudios formales no se encontró incremento en los niveles de alcohol en sangre ni aumento de los efectos del alcohol. Sin embargo la combinación de ISRS y alcohol no es aconsejable.

Hierba de San Juan: Al igual que con otros ISRS, pueden producirse interacciones farmacodinámicas entre fluoxetina y la preparación fitoterápica de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden dar lugar a un incremento de las reacciones adversas.

Antidepresivos tricíclicos (ATCs): Las concentraciones plasmáticas de algunos ATCs (imipramina, desipramina) y/o sus metabolitos activos pueden incrementarse de 2 a 10 veces cuando son usados con o dentro de las 3 ó más semanas después de la discontinuación de la fluoxetina; si estos medicamentos han de administrarse concurrentemente o si la terapia con ATCs ha de iniciarse poco después de la discontinuación de la fluoxetina, las dosis iniciales de ATCs deben reducirse y las concentraciones plasmáticas de ATC deben ser monitoreadas.

Depuración de Diazepam. En algunos pacientes la vida media del diazepam administrado en forma concomitante puede hallarse prolongada.

Medicamentos con acción a nivel del Sistema Nervioso Central: El riesgo de usar fluoxetina en combinación con otros medicamentos activos a nivel del SNC no ha sido sistemáticamente evaluado. No obstante, se recomienda tener cuidado al administrar fluoxetina en forma concomitante con dichos medicamentos. En la evaluación de casos individuales, se recomienda usar dosis iniciales menores del medicamento concomitante, usar esquemas conservadores de titulación y monitoreo de la condición clínica.

Ciproheptadina: La Ciproheptadina puede revertir los efectos terapéuticos de la fluoxetina.

Drogas metabolizadas por la isoenzima CYP3A4: Estudios indican que la magnitud de la inhibición de la actividad de la CYP3A4 por la fluoxetina no parece ser de significancia clínica.

Drogas que interfieren con la hemostasis (AINES, Aspirina, Warfarina, etc): La liberación de la Serotonina por las plaquetas juega un papel importante en la hemostasis. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el uso de drogas psicotrópicas que interfieren en la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal. Dichos estudios también han demostrado que el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES) o Aspirina potencian el riesgo de sangrado (ver Precauciones).

Discontinuación del Tratamiento: Ha habido reportes de eventos adversos ocurridos luego de la discontinuación, particularmente abrupta, del tratamiento con inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Nor-epinefrina. Dichos eventos adversos incluyen: humor disfórico, irritabilidad, agitación, vértigo, disturbios sensoriales (por ejemplo parestesias tales como sensaciones de shock eléctrico) ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargia,

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: MT185839/10

Reg. I.S.P. N° F-5446/10

ACTAN CÁPSULAS 20 mg

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

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

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Categoría C según FDA. Estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el desarrollo del embrión, del feto o del curso de la gestación. Debido a que dichos estudios de reproducción en animales no siempre predicen las posibles respuestas en el ser humano, este medicamento no debe ser utilizado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

Efectos No Teratogénicos. Neonatos expuestos durante el tercer trimestre del embarazo a fluoxetina y a otros Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o a Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Nor-epinefrina (IRSN) desarrollaron complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, soporte respiratorio y alimentación asistida. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente después del parto. Estas características son consistentes tanto con los efectos tóxicos de los ISRS e IRSN como con el síndrome de discontinuación de la droga.

Lactancia: La Fluoxetina se excreta a través de la leche humana. No se deberá prescribir fluoxetina a mujeres que amamantan. En una muestra de leche materna la concentración de fluoxetina, más norfluoxetina, fue de 70,4 ng/ml comparada con 295,0 ng/ml en el plasma de la madre. No se observaron efectos adversos en el lactante. En otro lactante, la concentración plasmática de fluoxetina fue de 340 ng/ml y de 208 ng/ml de norfluoxetina al segundo día de ser amamantado por una madre tratada con fluoxetina. Este lactante tuvo llantos, trastornos del sueño, vómitos y diarrea.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Aunque se ha visto que fluoxetina no afecta el funcionamiento psicomotor en voluntarios sanos, cualquier psicofármaco puede alterar el juicio y/o ciertas habilidades. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten conducir o manejar maquinaria peligrosa hasta que tengan una certeza razonable de que sus habilidades no se ven afectadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas pueden disminuir en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado y no conducen generalmente a la interrupción del tratamiento. Al igual que con otros ISRS se han observado las siguientes reacciones adversas:

Reacciones generalizadas: Hipersensibilidad (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria, reacción analilactoide, vasculitis, reacción del tipo enfermedad del suero, angioedema), escalofríos, síndrome serotoninérgico, fotosensibilidad, muy raramente necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Aparato digestivo: trastornos gastrointestinales (p.ej. diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia, disfagia, alteración del sentido del gusto), sequedad de boca. Se han comunicado, raramente tests anormales de función hepática. Casos muy raros de hepatitis idiosincrásica.

Sistema nervioso: Dolor de cabeza, alteraciones en el sueño (p.ej. sueños anormales, insomnio), mareos, anorexia, fatiga (p.ej. somnolencia, sopor), euforia, movimientos anormales transitorios (p.ej. espasmos musculares, ataxia, temblor, mioclonía), convulsiones y en raras ocasiones inquietud psicomotora/acatisia. Alucinaciones, reacciones maníacas, confusión, agitación, ansiedad y síntomas asociados (p.ej. nerviosismo), dificultad para la concentración y el proceso del pensamiento (p.ej. despersonalización), ataques de pánico, comportamientos y pensamientos suicidas (estos síntomas pueden ser debidos a la enfermedad subyacente), muy raramente síndrome serotoninérgico.

Aparato urogenital: Retención urinaria, polaquiuria.

Trastornos del aparato reproductor: Disfunción sexual (retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia), priapismo, galactorrea.

Otros: Alopecia, bostezo, visión anormal (p.ej. visión borrosa, midriasis), sudores, vasodilatación, artralgia, mialgia, hipotensión postural, equimosis. Se han comunicado raramente otras manifestaciones hemorrágicas (p.ej. hemorragias ginecológicas, hemorragias gastrointestinales y otras hemorragias cutáneas o mucosas), acné, eczema.

Hiponatremia: Se ha comunicado raramente hiponatremia (incluyendo niveles séricos de sodio por debajo de 110 mmol/l) que pareció ser reversible al interrumpir el tratamiento con fluoxetina. Algunos casos pudieron ser debidos al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La mayoría de los informes se asociaron a personas mayores y a pacientes en tratamientos con diuréticos o con depleción de volumen.

Aparato respiratorio: Faringitis, asma, disnea. Se han comunicado raramente alteraciones pulmonares (incluyendo procesos inflamatorios de diversa histopatología y/o fibrosis). La disnea puede ser el único síntoma precedente.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: MT185839/10

Reg. I.S.P. N° F-5446/10

ACTAN CÁPSULAS 20 mg

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con fluoxetina: La interrupción del tratamiento con fluoxetina frecuentemente conduce a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones más comúnmente comunicadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza. Generalmente, estos acontecimientos son de leve a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con (Marca de fantasía)®, se realice una reducción gradual de la dosis

Niños y adolescentes: En ensayos clínicos pediátricos los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad se observaron con más frecuencia en los niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con aquellos tratados con placebo.

No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad de fluoxetina en tratamientos crónicos de más de 19 semanas. En ensayos clínicos pediátricos fueron notificadas reacciones maníacas, incluyendo manía e hipomanía (2,6% de los pacientes tratados con fluoxetina frente a 0% en el grupo control tratado con placebo), llevando a la discontinuación en la mayoría de los casos. Estos pacientes no tenían episodios previos de manía/hipomanía.

Después de 19 semanas de tratamiento, los sujetos pediátricos tratados con fluoxetina en un ensayo clínico ganaron una media de 1,1 cm menos en altura ($p=0,004$) y 1,1 kg menos en peso ($p=0,008$) que los pacientes tratados con placebo. Se han notificado también casos aislados de retraso en el crecimiento en el uso clínico. Existe evidencia limitada disponible respecto de los efectos de la fluoxetina a largo plazo sobre el crecimiento, desarrollo y maduración de los niños y adolescentes, por lo que la estatura y el peso en niños y adolescentes tratados con Fluoxetina deben monitorearse periódicamente.

Han sido notificados de la experiencia clínica en pediatría casos aislados de efectos adversos indicando potencialmente un retraso en la maduración sexual o disfunción sexual. En los ensayos clínicos en pediatría, se ha asociado el tratamiento con fluoxetina con una disminución en los niveles de fosfatasa alcalina.

SOBREDOSIS

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Normalmente los casos de sobredosis en pacientes que tomaron sólo fluoxetina tienen un curso moderado. Los síntomas de sobredosis incluyeron náuseas, vómitos, convulsiones, disfunción cardiovascular desde arritmias asintomáticas hasta paro cardíaco, disfunción pulmonar y signos de alteración del SNC desde la excitación al coma. Los casos fatales atribuidos a una sobredosis en pacientes que tomaron sólo fluoxetina han sido extremadamente raros. Se recomienda monitorizar los signos cardíacos y vitales, junto con medidas sintomáticas y de apoyo. No se conoce antídoto específico.

Es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean beneficiosas. El carbón activado, que puede ser usado con sorbitol, puede ser tan o más efectivo que la emesis o el lavado gástrico. Al manejar una sobredosis hay que considerar la posibilidad de múltiples medicamentos asociados. Puede ser necesario aumentar el tiempo de observación clínica en pacientes que han ingerido cantidades excesivas de antidepresivos tricíclicos y que están tomando, o han tomado recientemente, fluoxetina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

La acción de fluoxetina este posiblemente relacionada con la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina, y esto probablemente responde a su mecanismo de acción. Fluoxetina no tiene prácticamente afinidad por otros receptores tales como $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, y β -adrenérgicos; serotoninérgicos; dopaminérgicos; histaminérgicos 1; muscarínicos; y receptores GABA.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Episodios depresivos mayores:

Los ensayos clínicos en pacientes con episodios depresivos mayores se han llevado a cabo frente a placebo y a un comparador activo. Fluoxetina ha demostrado ser significativamente más efectivo que placebo, empleando como medida la escala de Hamilton para la depresión (HAM-D). En estos estudios, fluoxetina tuvo una tasa de respuesta y remisión significativamente superior (determinado por una disminución del 50% en la escala de HAM-D), comparado con placebo.

Dosis Respuesta:

En los estudios a dosis fija en pacientes con depresión mayor, se obtiene una curva dosis respuesta plana, lo cual no sugiere ventajas a la hora de utilizar dosis mayores que las recomendadas en términos de eficacia. Sin embargo, en la práctica clínica se ha visto que un aumento de la dosis puede ser beneficioso en algunos pacientes.

Trastorno Obsesivo-compulsivo:

En ensayos de corto plazo (por debajo de las 24 semanas), fluoxetina mostró ser significativamente más efectiva que placebo. Se obtuvo una respuesta terapéutica con dosis de 20 mg/día, aunque dosis más altas (40 o 60 mg/día) mostraron un mayor índice de respuesta. No se ha demostrado la eficacia en ensayos a largo plazo (las fases de extensión de tres estudios a corto plazo y un estudio de prevención de recaídas).

Episodio depresivo mayor (niños y adolescentes):

Se realizaron ensayos clínicos frente a placebo en niños mayores de 8 años y adolescentes. Fluoxetina, a dosis de 20 mg, demostró ser significativamente más eficaz que placebo en

dos ensayos pivotaes a corto plazo, la eficacia fue medida como la reducción en la puntuación total de la escala de Valoración de la Depresión en Niños (CDRS-R) y de la puntuación de la escala de Impresión Clínica Global CGI-I. En ambos estudios los pacientes cumplían los criterios para Episodio Depresivo Mayor de grave a moderado (DSM-III o DSM-IV) en tres evaluaciones diferentes realizadas por psiquiatras infantiles.

La eficacia de los estudios de fluoxetina podría depender de la inclusión en los estudios de una población de pacientes selectiva (una que en un periodo de 3 a 5 semanas no se ha recuperado espontáneamente y cuya depresión persistió en la circunstancia de un cuidado considerable). Sólo hay datos limitados con respecto a la seguridad y eficacia tras 9 semanas. En general, la evidencia de la eficacia de fluoxetina fue sólo modesta. La tasa de respuesta (definida como un descenso del 30% en la puntuación de CDRS-R) demostró una diferencia estadísticamente significativa en uno de los dos ensayos pivotaes (58% para fluoxetina versus 32% para placebo, $P=0,013$ y 65% para fluoxetina versus 54% para placebo, $P=0,093$). En ambos estudios el cambio medio desde la línea de base al punto final en el total de la escala CDRS-R fue de 20 para fluoxetina versus 11 para placebo, $P=0,002$ y 22 para fluoxetina versus 15 para placebo, $P<0,001$.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

FOLLETO DE INFORMACION
AL FARMACIA

Absorción

Fluoxetina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. La biodisponibilidad no se ve afectada por el consumo de alimentos.

Distribución

Fluoxetina se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 95%) y se distribuye ampliamente (volumen de distribución: 20 - 40 l/kg). Las concentraciones plasmáticas de equilibrio se alcanzan después de la dosificación durante varias semanas. Las concentraciones plasmáticas de equilibrio después de una dosificación prolongada son similares a las concentraciones observadas de la 4ª a la 5ª semana.

Metabolismo

Fluoxetina tiene un perfil farmacocinético no lineal con efecto hepático de primer paso. La concentración plasmática máxima generalmente se alcanza de las 6 a las 8 horas después de la administración. Fluoxetina se metaboliza ampliamente por la enzima polimórfica CYP2D6. Fluoxetina se metaboliza fundamentalmente por el hígado a su metabolito activo, norfluoxetina (demetilfluoxetina) mediante desmetilación.

Eliminación

La vida media de eliminación de fluoxetina es de 4 a 6 días y de norfluoxetina de 4 a 16 días. Estas largas vidas medias son las responsables de la permanencia del medicamento durante 5-6 semanas después de la interrupción del tratamiento. La excreción es fundamentalmente (alrededor del 60%) renal. Fluoxetina se excreta por la leche materna.

Poblaciones de riesgo

- Ancianos: Los parámetros farmacocinéticos no se alteran en ancianos sanos cuando se comparan con personas más jóvenes.
- Niños y adolescentes: La concentración media de fluoxetina en niños es aproximadamente el doble de la observada en adolescentes y la concentración media de norfluoxetina es aproximadamente 1,5 veces mayor. La concentración plasmática en el estado de equilibrio depende del peso corporal y es mayor en niños de menor peso. Como con los adultos, fluoxetina y norfluoxetina se acumularon extensamente tras múltiples dosis orales; las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se alcanzaron dentro de las 3 a 4 semanas de dosificación diaria.
- Insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática (cirrosis hepática), la vida media de fluoxetina y norfluoxetina se incrementó en 7 y 12 días, respectivamente. Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente.
- Insuficiencia renal: Después de la administración de una dosis única de fluoxetina en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o completa (anuria), los parámetros farmacocinéticos no se vieron alterados cuando se compararon con voluntarios sanos. No obstante, después de una administración repetida, se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas en equilibrio.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

| |
|--|
| FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL |
|--|

No hay evidencia de carcinogénesis o mutagenicidad *in vitro* o en estudios con animales. En un estudio toxicológico con ratas jóvenes CD, la administración de 30 mg/kg/día de hidrocloreuro de fluoxetina en los días postnatales del 21 al 90 dio lugar a degeneración testicular irreversible y necrosis, vacuolación del epitelio epididimal, inmadurez e inactividad del tracto reproductor femenino y disminución de la fertilidad. Los retrasos en la maduración sexual se produjeron en machos (10 y 30 mg/kg/día) y en hembras (30 mg/kg/día). Se desconoce la significación de estos hallazgos en humanos. Las ratas tratadas con 30 mg/kg también presentaron disminución de la longitud del fémur en comparación con el control, y degeneración de la musculatura esquelética, necrosis y regeneración.

Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 10 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,8 a 8,8 veces (fluoxetina) y 3,6 a 23,2 veces (norfluoxetina) los alcanzados normalmente en pacientes pediátricos. Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 3 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,04 a 0,5 veces (fluoxetina) y 0,3 a 2,1 veces (norfluoxetina) los alcanzados normalmente en pacientes pediátricos.

Un estudio en ratones jóvenes indicó que la inhibición de los transportadores de serotonina evita el incremento de la formación de huesos. Este hallazgo parece ser avalado por los hallazgos clínicos. No se ha establecido todavía la reversibilidad de este efecto. Otro estudio en ratones jóvenes (tratados en los días postnatales del 4 al 21) ha demostrado que la inhibición de los transportadores de serotonina tiene efectos a largo plazo en el

Ref.: MT185839/10

Reg. I.S.P. N° F-5446/10

ACTAN CÁPSULAS 20 mg

comportamiento del ratón. No hay información sobre si este efecto es reversible. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido establecida.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar fluoxetina a temperaturas inferiores a las indicadas en el rotulo.

Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Folleto profesional y paciente publicado por la EMEA publicado en List of Referrals - Referrals under Regulation (EC) 1084/2003 (article 6(12)) - 'disagreement between member states on a variation' anexo N° III
- 2.- Folleto producto original para el principio activo fluoxetina, publicado por la FDA con fecha
- 3.- Drugdex evaluation, Micromedex Inc. FLUOXETINE
- 4.- AHFS Drug Information. (CR) Copyright, 1959-2009, Selected Revisions December 2009. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 7272 Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland 20814.
- 5.- Food and Drug administration (FDA), center of drug evaluation and research, FDA alert for fluoxetina

