

## INFORME ESTÀNDARD

### FLUOXETINA 90 MG SETMANAL

Nom comercial: Adofen semanal ®; Prozac semanal ®	Laboratori fabricant: Ferrer Internacional, Lilly
Composició : Fluoxetina 90 mg	Fàrmac de referència: Fluoxetina 20 mg
Avaluació del CANM: Poca o nul·la millora terapèutica	Data de revisió: maig 2003

### **RESUM PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT**

#### **1. INDICACIONS APROVADES<sup>1</sup>**

Tractament de manteniment de la depressió en pacients que han respost a la dosi de 20 mg al dia de Fluoxetina (FLX).

#### **2. MECANISME D'ACCIÓ<sup>1</sup>**

Inhibeix de forma selectiva la recaptació de serotonina en la membrana presinàptica neuronal, potenciant-se l'efecte d'aquest neurotransmissor.

La unió a altres receptors com els muscarínics, histaminèrgics i alfa 1-adrenèrgics és molt menor que en el cas dels antidepressius tricíclics.

#### **3. DADES FARMACOCINÈTIQUES**

Es tracta d'una formulació d'alliberació retardada que consisteix en uns grànuls gastroresistents la coberta dels quals resisteix la dissolució fins arribar al segment del tracte gastrointestinal en què el pH és superior a 5,5<sup>2</sup>.

L'absorció de la formulació retardada s'alenteix respecte a la d'alliberació immediata assolint la C<sub>màx</sub> 1-2 hores més tard que la d'alliberació immediata (T<sub>màx</sub> 6-8 hores)<sup>2,3</sup>.

Els aliments no alteren la biodisponibilitat de la FLX però en retarden l'absorció 1-2 hores, encara que aquest fet no presenta rellevància clínica<sup>2</sup>.

La unió a proteïnes plasmàtiques es dona en el 94,5 % dels casos.

Es metabolitza extensament pel fetge donant lloc a un metabòlit actiu, la norfluoxetina. S'elimina majoritàriament per orina en forma de metabòlits i en un 2-5 % en forma inalterada.

La semivida d'eliminació per a la FLX és de 4-6 dies (7-6 dies com a mitjana en pacients amb insuficiència hepàtica) en administració crònica i de la norfluoxetina de 4-16 dies (12 dies com a mitjana en pacients amb insuficiència hepàtica).

La diferència entre la C<sub>màx</sub> i la C<sub>min</sub> és superior en la formulació retardada que en la d'alliberació immediata. Si s'administra FLX de formulació retardada el dia següent de l'última dosi de la d'alliberació immediata, la C<sub>màx</sub> assoleix nivells 1,7 vegades superiors als d'alliberació immediata. Si l'administració té lloc 1 setmana després, la C<sub>màx</sub> és similar a la d'alliberació immediata<sup>2</sup>.

#### **4. POSOLOGIA I FORMA D'ADMINISTRACIÓ<sup>1</sup>**

Posologia: 1 càpsula (90 mg) a la setmana. Es pot prendre amb o sense aliments.

Es recomana no iniciar FLX setmanal fins al cap de 7 dies des de l'última dosi de FLX d'administració diària. Si la resposta no és satisfactòria amb FLX setmanal es recomana seguir la teràpia amb la pauta diària amb FLX 20 mg. Els pacients amb llargs períodes de tractament han de ser reavaluats periòdicament atès que la taxa de recaigudes amb FLX setmanal és superior a la de FLX 20 mg dia.

#### **5. DADES D'EFICÀCIA**

Només ha estat publicat un estudi<sup>4,5</sup> multicèntric, controlat, de doble cec, en què malalts d'entre 18 i 80 anys amb depressió major no psicòtica de grau moderat i de durada superior a 4 setmanes, un cop examinats (n=1186), si responien a un període de 13 setmanes (fase oberta de l'estudi) amb FLX de 20 mg o a altres antidepressius (n=501 malalts) eren aleatoritzats a FLX 90 mg setmanal (n=190), FLX de 20 mg diaris (n=189) i placebo (n=122). En aquests malalts es duia a terme un seguiment de 25 setmanes. A priori es va definir un subgrup de malalts amb criteris d'ansietat elevada (n=139).

La variable principal d'eficàcia va ser la taxa de recaigudes. Al final de l'estudi van recaure el 37 % dels pacients tractats amb FLX 90 mg, el 26 % dels tractats amb FLX 20 mg i el 50 % dels tractats amb placebo. Ambdós tractaments van ser superiors al de

placebo però no es van trobar diferències significatives entre FLX 90 mg i FLX 20 mg ( $p=0,164$ ).

Altres variables secundàries d'eficàcia emprades van ser el Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) modificat i el Global Impressions Severity of Illness Scale (CGI-S), i no es van trobar diferències significatives en les puntuacions obtingudes, respecte al nivell basal, entre ambdós tractaments. Els pacients del grup placebo van presentar un empitjorament significatiu en gairebé totes les mesures en comparació amb els grups amb tractament actiu.

Es va fer una subanàlisi dels pacients amb depressió associada a elevada ansietat<sup>5</sup>. Entre els pacients que van rebre FLX 90 mg i FLX 20 mg no es van trobar diferències significatives en el nombre de pacients amb recaigudes ( $p=0,847$ ) ni en les puntuacions del HAM-D-17 modificat, HAM-D-ansietat i el CGI-S, però ambdós tractaments van ser significativament superiors al placebo en totes les mesures.

## 6. DADES DE SEGURETAT

### ➤ Reaccions adverses

El perfil d'efectes adversos de la FLX 90 mg ha estat similar al de la FLX 20 mg, encara que en ocasions amb freqüències diferents<sup>1</sup>.

Els efectes adversos més freqüentment descrits amb FLX 90 mg ( $\geq 5\%$ ) van ser<sup>4</sup>: nerviosisme, mal de cap, astènia, diarrea, rinitis, somnolència, alteracions del pensament, insomni, ansietat, nàusees, mal d'esquena, malsons, vertígens, depressió i apatia.

### ➤ Contraindicacions<sup>1</sup>

Hipersensibilitat a la FLX o als seus excipients.

Associació amb IMAO:

- No es pot administrar FLX conjuntament amb un IMAO i cal esperar 14 dies després de suspendre l'IMAO per iniciar el tractament amb FLX.
- Cal esperar 5 setmanes per administrar un IMAO després de suspendre el tractament amb FLX. Quan s'administra FLX durant llargs períodes de temps o a dosis altes, l'interval de temps ha de ser superior.

Insuficiència renal greu.

Epilèpsia inestable o incontrolada.

## ➤ **Precaucions<sup>1</sup>**

Risc de suïcidi, pacients amb alteracions bipolars, mania, epilèpsia, historial de convulsions, de trastorns de sagnat, insuficiència renal i/o insuficiència hepàtica.

En gent gran, pacients amb tractament amb diürètics o amb depleció del volum plasmàtic pot haver risc d'hiponatrèmia.

En pacients diabètics pot ser necessari ajustar la dosi d'insulina i/o d'hipoglucemiant oral quan s'iniciï o s'interrompi el tractament amb FLX.

En cas d'erupció cutània o d'altra manifestació de tipus al·lèrgic cal suspendre el tractament.

S'ha d'evitar la conducció de vehicles o el maneig de maquinària perillosa, especialment els primers dies de tractament, per la possibilitat d'aparició de mareig i sedació.

No s'ha de suspendre de forma brusca el tractament.

## ➤ **Interaccions amb aliments i/o medicaments<sup>2,6</sup>**

- Potenciació de la toxicitat dels fàrmacs següents:
  - antagonistes del calci (diltiazem, nifedipina, verapamil), antidepressius tricíclics i IMAO, antiepilèptics (carbamazepina, fenitoïna), antihistamínics (astemizole, terfenadina), antipsicòtics (flufenazina, haloperidol, maprotilina, perfenazina, pimozida, trifluoperazina, sulpirida), benzodiazepines (alprazolam, diazepam), beta-blocadors (metoprolol, propranolol), ciclosporina, clozapina, dextrometorfan, digoxina, sals de liti, selegilina.
- Inhibició de l'efecte antidepressiu de la FLX: ciproheptadina.
- Potenciació de la toxicitat de la FLX: claritromicina, pentazocina.
- Síndrome serotoninèrgica: dextrometorfan, antidepressius IMAO, selegilina, sibutramina, tramadol, triptòfan.
- Increment del risc de debilitat, hiperreflèxia i incoordinació: sumatriptan, naratriptan, risatriptan, zolmitriptan.
- Increment del risc de sagnat: warfarina.
- Increment del risc d'al·lucinacions: zolpidem.

➤ **Utilització en grups especials**

Embaràs: El seu ús en embaràs només s'accepta en cas d'absència d'alternatives terapèutiques més segures<sup>1</sup>.

Lactància: La FLX s'excreta per la llet materna. No es recomana el seu ús durant la lactància<sup>1</sup>.

Nens: No es recomana el seu ús. La seguretat i eficàcia no han estat establerts en població pediàtrica<sup>1</sup>.

Gent gran: No existeixen dades amb aquesta formulació en pacients amb edat avançada<sup>1</sup>. En estudis a curt termini amb FLX 20 mg no s'han observat diferències relatives a l'edat respecte a la seguretat. Malgrat tot, no es pot excloure la possibilitat d'aparició de problemes a llarg termini en aquest grup de població especialment en pacients amb patologies concomitants i/o altres fàrmacs. Com en altres inhibidors selectius de la recaptació de serotonina la FLX ha estat associada a hiponatrèmia en gent gran<sup>2</sup>.

Insuficiència hepàtica: No s'ha avaluat la formulació setmanal en aquest grup de pacients. Amb FLX 20 mg cal ajustar la posologia al grau funcional hepàtic<sup>1</sup>.

Insuficiència renal: No s'ha avaluat la formulació setmanal en aquest grup de pacients. Amb FLX 20 mg només cal ajustar la posologia en insuficiència renal greu<sup>1</sup>.

## **RESUM ANÀLISI COMPARATIVA (Fluoxetina 20 mg)**

### **1. EFICÀCIA**

L'equivalència terapèutica, en teràpia de manteniment, de la FLX 90 mg setmanal i de la FLX 20 mg dia no ha estat establerta. En l'únic estudi publicat i patrocinat pel laboratori Lilly, els pacients tractats amb FLX 90 mg setmanal van presentar més recaigudes que els tractats amb FLX 20 mg dia, malgrat que no es van detectar diferències estadísticament significatives atès que la rellevància clínica es va fixar en el 15 %. A

més a més, desconeixem les conseqüències clíniques d'aquesta diferència a llarg termini atès que el seguiment dels pacients va ser només de 25 setmanes<sup>1,2</sup>.

**Conclusió:** *La manca d'informació impedeix afirmar que les dues formulacions són equivalents des del punt de vista terapèutic.*

## 2. SEGURETAT

En l'únic estudi publicat<sup>4,5</sup>, 8 pacients (4,2 %) del grup de FLX 90 mg van ser retirats de l'estudi a causa dels efectes adversos i 4 (2,1 %) en el grup de FLX 20 mg dia. En 7 pacients es va requerir hospitalització per presentar efectes adversos greus. En el grup de la FLX 90 mg, van ser hospitalitzats 4 pacients (2 casos per causes relacionades amb la malaltia, un per episodi hipomaniac i l'altre per idees de suïcidi) i en el grup de la FLX 20 mg 2 pacients (per altres malalties no relacionades).

El perfil d'efectes adversos va ser similar al de la FLX 20 mg dia però la freqüència en alguns d'ells va ser superior. El nerviosisme i les alteracions del pensament i de la concentració van ser significativament més freqüents amb FLX 90 mg que amb FLX 20 mg (13,7 % vs 6,3 % i 8,4 % vs 1,6 %, respectivament). La diarrea també va ser més freqüent en els pacients amb FLX 90 mg que en els tractats amb FLX 20 mg (9,5 % vs 4,8 %). En les dues primeres setmanes de tractament, el mal d'esquena i la diarrea van ser els efectes adversos més freqüents amb FLX 90 mg respecte a FLX 20 mg (2,1 % vs 0 % i 5,3 % vs 1,1 %, respectivament).

**Conclusió:** *Inferior.*

## 3. PAUTA

L'adherència al tractament de la pauta setmanal respecte de la diària ha estat avaluada en un estudi multicèntric<sup>7,8</sup> en pacients amb depressió major no psicòtica. Els pacients van rebre FLX 20 mg diaris durant 4 setmanes i posteriorment van ser aleatoritzats en dos grups i durant 12 setmanes un grup va rebre FLX 20 mg diaris i l'altre FLX 90 mg dosi única setmanal. El percentatge d'adherència (dosis correctament consumides/dosis prescrites \*100) en les 4 primeres setmanes i en les 12 setmanes posteriors, va ser similar en el grup de la FLX 90 mg (85,37 % vs 87,47 %; p=0,541). En el grup de la FLX 20 mg els resultats dels 2 períodes van ser respectivament 87,25 % i 79,42 % (p<0,001). Quan els valors obtinguts en el segon període es van ajustar segons

l'adherència del primer, l'adherència amb FLX 90 mg va ser superior a FLX 20 mg (87,79 % vs 79,02 %; p=0,006).

**Conclusió:** *La pauta setmanal podria contribuir a augmentar l'adherència al tractament però a la vegada també pot convertir-se en un problema atès que l'oblit d'una dosi en una pauta setmanal pot tenir conseqüències més greus que en el cas de la pauta diària. També, el risc de sobredosificació en cas de doblar la dosi es magnifica.*

#### 4. COST

Formulació	Presentació	Cost mes (€)
Fluoxetina 90 mg	4 càpsules	21,92
Fluoxetina 20 mg	28 comprimits	21,93 (preu de referència)

**Conclusió:** *Similar.*

#### 5. BIBLIOGRAFIA

1. Fitxa tècnica PROZAC SEMANAL 90 MG.
2. Fitxa tècnica PROZAC WEEKLY. FDA 2000.
3. Wagstaff AJ, Goa KL. Once-weekly fluoxetine. *Drugs* 2001; 61(15): 2.221-2.228.
4. Schmidt ME, Fava M, Robinson JM, Judge R. The efficacy and safety of a new enteric-coated formulation of fluoxetine given once weekly during the continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 851-857.
5. Dinan T. Efficacy and safety of weekly treatment with enteric-coated fluoxetine in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl): 48-52.
6. Fluoxetine. Drugdex drug evaluations. MICROMEDEX 2002.
7. Claxton A, Klerk E, Parry M, Robinson JM, Schmidt E. Patient compliance to a new enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 928-932.
8. Klerk E. Patient compliance with enteric-coated weekly fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 22): 43-47.

## **6. DICTAMEN**

Es recomana continuar utilitzant, en teràpia de manteniment, Fluoxetina 20 mg en pauta diària, tractament considerat actualment d'elecció, per la seva superioritat en termes de seguretat i per la manca d'evidència per poder concloure que les dues formulacions són equivalents des del punt de vista terapèutic.