

FLUOXETINA – propunere protocol

1. Denumire științifică:
Fluoxetinum
2. Clasa de medicamente de care aparține:
Antidepresive SSRI (ATC: N06AB03)
3. Forme farmaceutice (1):
 - comprimate dispersabile, capsule 20 mg fluoxetină
4. Profil farmacologic: ISRS (Inhibitor Specific al Recaptării Serotoninei)
5. Farmacocinetică: concentrația plasmatică maximă se atinge după 6-8 ore; este metabolizată hepatic în mare măsură și excretată pe cale renală. Timp de înjumătățire 4-6 zile, timp de înjumătățire al metabolitului activ (norfluoxetina) 4-16 zile (1);
6. Mecanism de acțiune: inhibitor selectiv al recaptării serotoninei cu proprietăți antagoniste 5HT_{2C} (9)
7. Indicații principale:
 - Episoade depresive majore (ANMDM, EMA, FDA) (1, 2, 3, 6, 7, 8, 9,)
 - Tulburări obsesiv-compulsive (ANMDM, EMA, FDA) (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 13)
 - Bulimie nervoasă (ANMDM, EMA, FDA) (1, 2, 3, 6, 9)
8. Alte indicații:
 - Depresia rezistentă la tratament - în combinație cu olanzapina (FDA) (6)
 - Episodul depresiv din Tulburarea afectivă bipolară: combinații, în combinație cu olanzapina (FDA) (4, 6, 9, 12, 14, 15, 16)
 - Antidepresivele în Tulburarea afectivă bipolară (12):
 - În Episodul depresiv TAB I – ISRS:
 - linia a doua, adjuvant cu Litiu/Valproat sau Antipsihotic atipic
 - evitați, sau, dacă e necesar, folosiți cu precauție: la pacienți cu istoric de manie, hipomanie induse de antidepresive, în prezența elementelor mixte, ciclare rapidă recent.
 - contraindicată utilizarea în monoterapie.
 - În Episodul depresiv din TAB II:
 - rezervate, mai ales în monoterapie, pacienților cu depresie "pură" (non-mixtă)
 - de evitat la pacienții cu simptome mixte sau cu istoric de hipomanie indusă de antidepresive
 - Tratament de menținere în TAB II:
 - linia a doua: Escitalopram, Fluoxetina, alte antidepresive.
 - Tulburări anxioase comorbide (TAG, TOC):
 - ISRS dacă sunt utilizate trebuie asigurată profilaxia maniei cu unul sau mai multe stabilizatoare (eg. Litiu/Valproat sau Antipsihotic atipic).
 - Tulburare de panică cu sau fără agorafobie (FDA) (5, 6, 7, 8, 9, 13)
 - Tulburarea de stres posttraumatic (5, 7, 8, 9, 10, 11, 13)
 - Tulburarea de anxietate socială: linia 3 de tratament (5, 7, 9, 13)
 - Tulburare de anxietate generalizată: linia 3 de tratament (5, 9)
 - Tulburarea disforică premenstruală (FDA) (6, 9)

- Tulburarea depresiva persistenta (Distimia si Depresia cronica): ISRS (19, 20, 21, 22)
 - ISRS in Depresie si Comorbiditati somatice: Boli cardiovasculare – Boala cardiaca ischemica (17, 18, 19, 20) , AVC (17, 19); Afectiuni oncologice (18, 19); Diabet zaharat (17, 18, 19); Epilpesie (17, 18); Demente (18, 19); Infectie HIV (17, 18).
 - Antidepresivele in Schizofrenie: - depresia majora comorbida, depresia post-psihotica, TOC (18, 23, 24, 25, 26, 27, 28); simptome depresive severe, care determina disconfort semnificativ sau interfereaza cu functionarea (23, 28).
9. Efecte secundare: agitatie, insomnie, greata, varsaturi, dispepsie, durere abdominala, diaree, rash, transpiratii, anxietate, cefalee, tremor, disfunctie sexuala, hiponatremie, sangerari cutanate (1, 3)
10. Supradoza:
- cazurile de supradozare cu fluoxetina ca medicament unic au obisnuit o evolutie benigna.
 - simptomele supradozajului au inclus greață, vărsături, convulsii, disfuncții cardiovasculare variind de la aritmii asimptomatice la stop cardiac, disfuncții pulmonare precum și semne de alterare a stării SNC variind de la excitație până la comă. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a funcțiilor vitale, împreună cu tratament simptomatic și măsuri de susținere. Nu se cunoaște un antidot specific.(1)
11. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut:
- afectare renala: nu necesita modificarea dozei.(1)
 - afectare hepatică severa: se recomandă o doză mai mică de 20 mg/zi sau creșterea intervalului între doze, de exemplu administrarea o dată la 2 zile.(1)
 - afectare cardiacă: experiența clinică limitată în bolile cardiace acute impune prudență. (1)
 - vârstnici: se recomandă prudență la creșterea dozei; doza zilnică nu va depăși în general 40 mg. Doza maximă recomandată este de 60 mg/zi.(1)
 - copii si adolescenți (8-18 ani): 10-20mg/zi in Episod depresiv Major (3)
 - sarcină: Impactul asupra fertilității la om nu a fost demonstrat până în prezent.(1). Riscul de a avea un copil cu defect cardiovascular în urma expunerii mamei la fluoxetină, precum si riscul de apariție a hipertensiunii arteriale persistente la nou-născut (HAPPN) este mai mare decat la populatia generala. (1)
 - alăptare: Fluoxetina și metabolitul său norfluoxetina se excretă în laptele matern. S-au raportat efecte adverse asupra sugarilor alăptați de mame care luau fluoxetină. Dacă tratamentul cu fluoxetină este considerat necesar, trebuie luată în considerare întreruperea alăptării. Totuși, dacă alăptarea continuă, se va prescrie doza minimă eficientă de fluoxetină. (1)
12. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc):
- biodisponibilitatea nu este modificată de alimente.(1)
 - fluoxetina nu crește concentrațiile plasmatice și efectele alcoolului. Totuși, asocierea cu băuturi alcoolice nu este recomandată în timpul tratamentului cu un ISRS. (1)
 - fluoxetina poate crește nivelul plasmatic al unor antipsihotice, unor benzodiazepine, carbamazepina, ciclosporina, antidepresive triciclice,

fenitoina. Se recomandă precauție la asocierea cu AINS, triptofan, warfarina. (1, 3)
- nu este recomandată asocierea fluoxetinei cu IMAO-A. Se recomandă prudență și monitorizare clinică la asocierea fluoxetinei cu IMAO-B (selegilină) datorită riscului de apariție a sindromului serotoninergic. (1, 3)

Referințe:

1. ANMDM - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman
www.anm.ro/_/_RCP/RCP_7425_20.12.06.pdf
2. EMA European Medicines Agency
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Prozac_30/WC500009447.pdf
3. The South London and Maudsley NHS Foundation Trust & Oxleas NHS Foundation Trust Prescribing Guidelines 10th edition
4. NICE Clinical guideline [CG185], Bipolar disorder: assessment and management, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/chapter/1-Recommendations#managing-bipolar-depression-in-adults-in-secondary-care-2>
5. Katzman et al., Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders, BMC Psychiatry 2014, 14(Suppl 1):S1
6. FDA U.S. Food and Drug Administration
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018936s103,021235s023lbl.pdf
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021860s011lbl.pdf
7. Bandelow B. et al., Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive–compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care, International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012; 16: 77–84.
8. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients with Panic Disorder, Second Edition, 2009
9. Stahl SM., Stahl Online: Prescriber's Guide 6th Edition
10. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder, 2004
11. American Psychiatric Association, Guideline Watch (March 2009) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder.
12. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, Bipolar Disorders. 2018;1–74.
13. Bandelow B. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders - First Revision, The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312.
14. Grunze et al., The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression, The World Journal of Biological Psychiatry, 2010; 11: 81–109.
15. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of

- CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013, *Bipolar Disorders* 2013; 15: 1–44.
16. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007, *Bipolar Disorders* 2006; 8: 721–739.
17. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder 3rd ed November 2010.
18. Bon Usage des Medicaments Antidepresseurs dans le Traitement des Troubles Depressifs et des Troubles Anxieux de L'Adulte, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, octobre 2006, www.afssaps.sante.fr
19. German Society for Psychiatry and Psychotherapy, Psychosomatics and Neurology, S3 Guideline Unipolar Depression, 2015/ DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, Langfassung 2. Auflage, Version 5, 2015.
20. Mahli G.S., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
21. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Guidelines for the management of adults with major depressive disorder, *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie* 2016, Vol. 61(9) 504-505.
22. Bauer M. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2007; 8(2): 67-104.
23. Lehman A.F. et al., American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia Second Edition, 2004.
24. Remington G. et al., Canadian Schizophrenia Guidelines, Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults, *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie* 2017, Vol. 62(9) 604-616.
25. Hasan A. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2015; 16: 142–170.
26. Galletly C. et al., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2016, Vol. 50(5) 1-117.
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of schizophrenia, A national clinical guideline, March 2013.
28. Clinical Practice Guidelines In the NHS Ministry Of Health And Consumer Affairs, Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder, Published by: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research , 1st ed., 2009.