

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	FLUOXETINA SEMANAL
Nombre Comercial y presentación:	PROZAC® SEMANAL(Lab. Lilly) ADOFEN® SEMANAL(Lab Ferrer) 90 mg 4 cápsulas duras (21,92 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Fecha de comercialización:	Mayo 2002
Fecha evaluación:	Septiembre 2002

ESTRUCTURA QUÍMICA(1).

Fluoxetina es un antidepresivo del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

INDICACIONES APROBADAS (1).

Fluoxetina semanal está indicada únicamente en el tratamiento de mantenimiento de la depresión en pacientes que han respondido a la dosis de 20 mg/día de fluoxetina.

FLUOXETINA está contraindicada en:

- hipersensibilidad a fluoxetina o a cualquiera de sus excipientes.
- uso combinado con un IMAO, ni tampoco durante los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con un IMAO. Debido a que fluoxetina y su principal metabolito tienen vidas medias largas de eliminación, deberá pasar un mínimo de 5 semanas entre la suspensión de fluoxetina y el comienzo del tratamiento con IMAOs.

MECANISMO DE ACCIÓN(1).

Tanto fluoxetina como su metabolito norfluoxetina actúan inhibiendo de forma selectiva la recaptación de serotonina en la membrana presináptica neuronal, con lo que se potencia el efecto de este neurotransmisor.

FARMACOCINÉTICA(1).

Las concentraciones plasmáticas máximas de fluoxetina semanal se alcanzan después de 6 a 8 horas (contiene partículas con cobertura entérica que resisten a la disolución lo que retrasa el comienzo de la absorción en 1 ó 2 horas en comparación a las formas de liberación inmediata). La ingesta de alimentos no influye en la absorción. Fluoxetina se distribuye ampliamente, unida a proteínas plasmáticas. Se metaboliza principalmente en el hígado a norfluoxetina. Se excreta en orina. La semivida de eliminación de fluoxetina inalterada es de 4 a 6 días, siendo la de su metabolito activo de 4 a 16 días (ambas pueden aumentar en pacientes con deficiencia en el isoenzima 2D6 del sistema citocromo P450). En comparación con fluoxetina diaria, fluoxetina semanal provoca fluctuaciones mayores de las concentraciones plasmáticas y las concentraciones estables son un 50% menores.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1).

La dosis de fluoxetina semanal es de 90 mg una vez a la semana, con o sin alimentos. Se recomienda iniciar el tratamiento con fluoxetina semanal dentro de los siete días siguientes a la administración de la última dosis del tratamiento diario con fluoxetina 20 mg.

EFICACIA CLÍNICA.

Existen 2 ensayos clínicos aleatorizados publicados(4,5) que evalúan la eficacia de fluoxetina semanal frente a fluoxetina 20mg/día. El de Burke y colaboradores está realizado con una dosis de fluoxetina semanal de 60 mg por lo que no nos sirve para evaluar fluoxetina semanal comercializada actualmente, ya que la composición de éste es de 90mg/semana.

Además, la duración del ensayo es excesivamente corta (7 semanas), cuando el tratamiento de la depresión debe tener una duración de al menos 6 meses.

En el ensayo de Schmidt y colaboradores, con una duración de 25 semanas, fluoxetina semanal presentó un mayor % de **recaídas** que fluoxetina 20 mg/día (37% y 26% respectivamente) y aunque no se registraron diferencias significativas, tampoco se pudo concluir la no inferioridad terapéutica de fluoxetina semanal. Tampoco hubo diferencias significativas en las puntuaciones en las escalas HAM-D-17, HAM-D-18 y CGI-s. Sin embargo, ambos tratamientos fueron superiores a placebo en cuanto a eficacia antidepressiva y cumplimiento del tratamiento. En cuanto a los **efectos adversos**, que se observaron principalmente durante las primeras 4 semanas de tratamiento, se notificaron significativamente más alteraciones del pensamiento y nerviosismo con fluoxetina semanal (8,4% y 13,7%) que con fluoxetina 20 mg (1,6 y 6,3% respectivamente). También se notificaron más casos de diarrea con fluoxetina semanal (9,5 vs 4,8%), sin diferencias significativas. Por el contrario, se notificaron significativamente menos casos de malestar gástrico con fluoxetina semanal que con fluoxetina 20mg/día (6,3% versus 15,3%). Debido a los criterios de exclusión del estudio, los resultados del mismo no son extrapolables a pacientes con otros trastornos psicóticos, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad reciente y aquellos que necesiten dosis de fluoxetina superiores a 20mg/día(4).

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Los resultados del ensayo de De Klerk y colaboradores, en el que parece que el cumplimiento es algo superior con fluoxetina semanal (85,9%) que con fluoxetina diaria (79,4%) son limitados, ya que se trata de un ensayo no ciego y en el caso de los pacientes en tratamiento con fluoxetina semanal recibieron material didáctico y recordatorio para la toma de la medicación que no recibieron los pacientes en tratamiento con fluoxetina 20 mg/día, lo que invalida los resultados del ensayo(6).

SEGURIDAD(1).

Reacciones adversas: los tipos de reacciones adversas descritas con el tratamiento con fluoxetina semanal han sido los mismos que los comunicados por los pacientes tratados diariamente con fluoxetina aunque en algunos las frecuencias fueron distintas (los valores entre paréntesis son los aparecidos en los ensayos clínicos).

- **Generales:** sequedad de boca, vasodilatación, escalofríos, sudoración, hipersensibilidad (prurito, rash, urticaria, reacción anafilactoide, vasculitis, reacción similar a la enfermedad del suero), síndrome neuroléptico maligno, fotosensibilidad, cefalea, síncope.

- **Sistema digestivo:** diarrea (9,5%), náuseas, vómitos, disfagia, dispepsia, alteración del gusto, anorexia y pérdida de peso, anomalías en las pruebas de función hepática, en muy raras ocasiones hepatitis idiosincrásica.

- **Sistema endocrino:** secreción inadecuada de hormona antidiurética, hipo e hipertiroidismo.

- **Sistema hemático y linfático:** se ha comunicado equimosis, como reacción poco frecuente; otras manifestaciones hemorrágicas.

- **Sistema nervioso:** nerviosismo (13,7%), trastornos del movimiento (ataxia y temblor), convulsiones, ansiedad y síntomas asociados, mareos, somnolencia, astenia, reacciones maniacas, alteraciones del sueño, alteraciones de la concentración o del pensamiento (8,4%).

- **Síntomas de retirada asociados a los ISRS:** fluoxetina raramente se ha asociado a estas reacciones debido a su larga semivida que origina una lenta disminución en la concentración plasmática de fluoxetina y su metabolito.

- **Otras:** bostezos, arritmia cardiaca, problemas miccionales, priapismo, disfunción sexual, alopecia, visión borrosa, midriasis.

Advertencias y precauciones (1):

- El inicio del tratamiento antidepressivo debe realizarse siempre con fluoxetina 20 mg/día.
- Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes ya que la tasa de recaídas es superior que con fluoxetina 20mg/día.
- Se debe llevar a cabo una estrecha monitorización de los pacientes al comienzo de este tratamiento, ya que la posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la depresión y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa de los síntomas.

- Algunos pacientes tratados con fluoxetina han desarrollado erupción cutánea, reacciones anafilactoides y reacciones sistémicas progresivas, en ocasiones graves y relacionadas con alteraciones cutáneas, renales, hepáticas o pulmonares. Se debe suspender el tratamiento cuando se presente una erupción cutánea u otro fenómeno aparentemente alérgico para el que no se haya identificado otra etiología posible.
- Se ha producido activación de la manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes tratados con fluoxetina.
- Se debe tener precaución al inicio del tratamiento en pacientes con historial de convulsiones.
- Su administración puede ocasionar hiponatremia, hipoglucemia y alteraciones del sangrado con afectación cutánea (se recomienda precaución en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que presentan efectos sobre la función plaquetaria como AINEs, ácido acetilsalicílico y ticlopidina; así como en pacientes con historial de trastornos de sangrado).

Utilización en grupos especiales

No se recomienda el uso de fluoxetina semanal en niños, dado que su seguridad y efectividad no han sido establecidas. No existen datos de la administración de fluoxetina semanal en pacientes de edad avanzada. En caso de administrarse en dichos pacientes deberá hacerse con precaución.

No se ha evaluado el uso de fluoxetina semanal en pacientes con insuficiencia hepática, ni en pacientes con insuficiencia renal.

Este medicamento sólo se debe utilizar en el embarazo cuando el beneficio supere al riesgo.

Fluoxetina es excretada en la leche materna, por lo que se deberá tener precaución cuando se administre a mujeres durante la lactancia.

Interacciones

El tratamiento concomitante con medicamentos metabolizados por el isoenzima 2D6 del citocromo P450 (flecainida, encainida, vinblastina, carbamacepina y antidepresivos tricíclicos) requiere precauciones especiales.

Se han observado variaciones en los niveles en sangre de medicamentos activos a nivel del sistema nervioso central (fenitoina, carbamacepina, haloperidol, clozapina, diazepam, alprazolam, litio, imipramina y desipramina), así como manifestaciones clínicas de toxicidad en algunos casos.

Fluoxetina también interacciona con otros medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas, lo que puede producir cambios en las concentraciones plasmáticas de cualquiera de ellos.

CONCLUSIÓN.

Fluoxetina semanal es una forma farmacéutica nueva que permite una administración única semanal del medicamento. Está indicada en el tratamiento de la depresión en pacientes que han respondido a la dosis de fluoxetina de 20 mg/día.

En el único ensayo clínico publicado en el que se compara la **eficacia** de fluoxetina semanal (90 mg) frente a fluoxetina 20 mg/día, se observó un porcentaje de recaídas a las 25 semanas del 37% con fluoxetina semanal y del 26% con fluoxetina 20 mg/día, sin diferencias estadísticamente significativas (4). A las 16 semanas de tratamiento no se observaron diferencias significativas entre fluoxetina semanal y el placebo (1). Por otra parte, tampoco se pudo concluir la no inferioridad terapéutica de fluoxetina semanal, considerándose una diferencia del 15% como la diferencia sin relevancia clínica. Además, la ficha técnica de fluoxetina semanal recomienda controlar cuidadosamente a los pacientes, ya que la tasa de recaídas es superior con fluoxetina semanal que con fluoxetina 20 mg/día.

En cuanto a la **seguridad**, su perfil de efectos adversos es similar al de fluoxetina 20 mg/día. En los ensayos clínicos publicados se notificaron significativamente más alteraciones del pensamiento y nerviosismo con fluoxetina semanal (8,4% y 13,7%) que con fluoxetina 20 mg (1,6 y 6,3%). También se notificaron más casos de diarrea con fluoxetina semanal (9,5 vs 4,8%), no presentando diferencias significativas. Por el contrario, fluoxetina semanal presentó significativamente menos casos de malestar gástrico que fluoxetina 20 mg/día (6,3% vs 15,3%)(4).

La supuesta ventaja que presenta fluoxetina semanal frente a fluoxetina 20 mg/día es la administración de una única dosis semanal. En el único ensayo clínico publicado con el objetivo de estudiar el **cumplimiento del tratamiento**, los resultados favorecieron estadísticamente a fluoxetina semanal, cumplimiento del 87,8% frente a 79,0% con fluoxetina 20 mg/día. Sin embargo el ensayo tiene varios sesgos como el hecho de suministrar material didáctico recordatorio únicamente al grupo de la fluoxetina semanal, la corta duración del mismo (12 semanas), evaluación no ciega, que invalidan el estudio.

En definitiva fluoxetina semanal (90 mg) no ha demostrado claramente presentar la misma eficacia que fluoxetina 20 mg/día, ni una mejora en el cumplimiento del tratamiento.

FRASE RESUMEN: “”.Continuar utilizando fluoxetina 20 mg/día, porque fluoxetina semanal (90 mg) no ha demostrado claramente equivalencia terapéutica ni una mejora del cumplimiento

CALIFICACIÓN: "NO APORTA NADA NUEVO"

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de PROZAC® SEMANAL (Laboratorio LILLY).
2. Información científica PROZAC® semanal (Laboratorio LILLY).
3. Prozac weekly. Med Let Drugs Ther 2001; 43:27.
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;61:851-7.
5. Burke WJ, Hendricks SE, McArthur-Miller D, Jacques D, Bessette D, McKillip T et al. Weekly dosing of fluoxetine for the continuation phase of treatment of major depression: results of a placebo-controlled, randomized clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2000;20:423-7.
6. De Klerk E. Patient compliance with enteric-coated weekly fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2001;62(suppl 22):43-8.

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
EFICACIA				
<p>Schmidt ME et al(4) J Clin Psychiatry 2000;61:851-7.</p> <p>Puntuación Escala Jadad: 3 puntos.</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado</p> <p>Objetivo: valorar la eficacia y seguridad de fluoxetina 90mg/semana.</p> <p>End point primario: porcentaje de pacientes que sufren recaída</p> <p>End-point secundarios: Mejoras en las puntuaciones en las escalas Hamilton Rating Scale modificada 17 items (HAM-D-17), HAM-D-28 y Clinical Global Impressions-Severity of Illness Scale (CGI-S). Registro de los efectos adversos.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes de 18-80 años que cumplen criterios DSM-IV de depresión mayor no psicótica con un episodio de depresión de al menos 4 semanas de duración con puntuación en la escala HAM-D-17 ≥ 18 puntos y una puntuación ≥ 4 puntos en la escala CGI-S.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> pacientes con trastornos psicóticos, trastorno bipolar, abuso de drogas en el último año, trastorno de ansiedad reciente.</p>	<p>Tiene 2 fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1ª fase: ensayo abierto con 932 pacientes en tratamiento con 20 mg fluoxetina durante 13 semanas. Los pacientes respondedores al tratamiento entran en la segunda fase. - 2ª fase: Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado. <ul style="list-style-type: none"> -Fluoxetina 90 mg semanal(n=190) -Fluoxetina 20 mg/día (n=189) -Placebo: (n=122) -Duración: 25 semanas <p><u>Pacientes respondedores:</u> aquellos que ya no cumplen los criterios DSM-IV de depresión mayor y tienen una escala HAM-D-17 ≤ 9 y CGI-S ≤ 2.</p>	<p>% de pacientes que sufren recaída: 37% fluoxetina semanal, 26% fluoxetina diaria y 50% con placebo. Existen diferencias significativas de los tratamientos activos frente a placebo. Por el contrario, no hubo diferencias significativas entre ambos tratamientos activos.</p> <p>Las puntuaciones en las escalas HAM-D-17, HAM-D-18 y CGI-S: no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento, pero se observó un empeoramiento significativo en las 3 escalas en los pacientes del grupo placebo.</p> <p>Efectos adversos: se notificaron significativamente más alteraciones del pensamiento y nerviosismo con fluoxetina semanal (8,4% y 13,7%) que con fluoxetina 20 mg (1,6 y 6,3%). También se notificaron más casos de diarrea con fluoxetina semanal (9,5 vs 4,8%), sin diferencias significativas.</p>	<p>Principal limitación del estudio: -Se excluyeron pacientes con otras condiciones de comorbilidad, por lo que los resultados no son generalizables a toda la población con depresión mayor.</p> <p>-Tampoco son extrapolables a aquellos pacientes que necesitan dosis superiores a 20mg/día de fluoxetina.</p> <p>-No se ha realizado análisis por intención de tratar.</p> <p>-Sesgo de publicación: los resultados a las 16 semanas de tratamiento que aparecen en la ficha técnica no aparecen en el ensayo publicado.</p> <p>Adherencia al tratamiento: 105,4 días con fluoxetina semanal 109,0 con fluoxetina diaria (no diferencias significativas) y 86,2 días con placebo (sí diferencias significativas).</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
EFICACIA				
Burke WJ et al(5) J Clin Psychopharmacol 2000;20:423-7. Escala Jadad: 4 puntos	<p>Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado.</p> <p>Objetivo: Evaluar la tolerabilidad y equivalencia terapéutica.</p> <p><u>End Points</u>:- Niveles plasmáticos de fluoxetina y norfluoxetina. - Medidas en la escala HAM-D</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>: Pacientes con depresión mayor unipolar con una puntuación en la escala HAM-D\geq18 que no habían recibido antidepresivos u otros fármacos psicoactivos en los últimas 2 semanas.</p>	<p>Tiene 2 fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1ª fase: ensayo abierto con 114 pacientes en tratamiento con 20 mg fluoxetina durante 7 semanas. Los pacientes respondedores al tratamiento entran en la segunda fase. - 2ª fase: Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado. <ul style="list-style-type: none"> -Fluoxetina 60 mg semanal(n=28) -Fluoxetina 20 mg/día (n=21) -Placebo: (n=21) -Duración: 7 semanas <p><u>Pacientes respondedores</u>: aquellos con una puntuación en la escala HAM-D\leq12.</p>	<p>Niveles plasmáticos de fluoxetina y norfluoxetina: Los niveles de fluoxetina y norfluoxetina fueron significativamente más bajos con fluoxetina 60 mg/semana que con fluoxetina 20mg/día.</p> <p>Puntuación escala HAM-D: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La dosis utilizada es de 60mg/semana que es menor que la comercializada 90 mg/semana. - La duración del tratamiento en la 2ª fase es excesivamente corta: 7 semanas.

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
CUMPLIMIENTO				
<p>De Klerk E et al(6). J Clin Psychiatry 2001;62(suppl 22):43-8.</p> <p>Puntuación Escala Jadad: 2 puntos</p> <p>Claxton A et al. J Clin Psychiatry 2000;61:928-32.</p>	<p>Ensayo aleatorizado abierto (no ciego)</p> <p><u>Objetivo primario:</u> determinación del cumplimiento terapéutico.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> pacientes que habían respondido a tratamiento con fluoxetina 20mg/día de 6-16 semanas de duración por presentar un episodio depresivo mayor no psicótico.</p> <p>Se utilizó el sistema de monitorización electrónica de la toma de medicación eDEM (electronic Drug Exposure Monitor) para medir el cumplimiento del fármaco prescrito.</p>	<p>Tiene 2 fases:</p> <p>1ª fase: ensayo abierto con 117 pacientes en tratamiento con 20 mg fluoxetina durante 4 semanas. Los pacientes respondedores al tratamiento entran en la segunda fase.</p> <p>2ª fase: Ensayo aleatorizado abierto (n=109)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fluoxetina 90 mg semanal (n=56) -Fluoxetina 20 mg/día (n=53) -Duración: 12 semanas 	<p>Cumplimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con fluoxetina semanal: en la fase I (fluoxetina diaria) cumplimiento del 85.4% y en la fase 2(fluoxetina semanal) 87.5% , no diferencias significativas. - Pacientes con fluoxetina diaria: en la fase I el cumplimiento fue del 87.3% y en la fase 2 del 79.4%, Diferencias estadísticamente significativas (p<0,001) - Claxton et al: Cumplimiento durante la segunda fase del 85,9% con fluoxetina semanal y del 79,4% con fluoxetina diaria. Tras el ajuste del cumplimiento en la fase 1 el cumplimiento con fluoxetina semanal es del 87,8% y el de fluoxetina diaria de 79,0%, con diferencias estadísticamente significativas. 	<p>Limitaciones del estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El estudio es abierto. La ausencia de condición ciega puede haber generado un sesgo del investigador y de los pacientes a favor del tratamiento semanal. - Los pacientes asignados al tratamiento semanal recibieron material de embalaje didáctico y recordatorio del que carecía el tratamiento con fluoxetina diaria. - La duración de la 2ª fase del ensayo es muy corta: 12 semanas.