

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluoxetina Mylan 20 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 20 mg de fluoxetina como fluoxetina hidrocloreuro.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 139,64 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula de gelatina dura con cuerpo opaco verde claro y tapa opaca color púrpura, impresa “FL20” en el cuerpo y “α” en la tapa en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

Episodio depresivo mayor.

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Bulimia nerviosa: Fluoxetina Mylan está indicado como complemento a la psicoterapia para la reducción de los atracones y las purgas.

Niños a partir de los 8 años y adolescentes:

Para episodios depresivos de moderados a graves, si no hay respuesta a la terapia psicológica después de 4 a 6 sesiones. El tratamiento antidepresivo debe ofrecerse a los niños o jóvenes con depresión de moderada a severa sólo en combinación con una terapia psicológica concurrente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Episodios depresivos mayores:

Adultos y pacientes de edad avanzada: La dosis recomendada es de 20 mg/día. La dosis debe revisarse y ajustarse, en caso necesario, tras 3 o 4 semanas de haber iniciado el tratamiento y después según se considere clínicamente apropiado. Aunque puede existir un incremento potencial de reacciones adversas a dosis más elevadas, en algunos pacientes, con respuesta insuficiente a 20 mg, la dosis puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 60 mg (ver sección 5.1). Los ajustes de dosis se harán de forma cuidadosa, de forma individualizada al objeto de mantener al paciente con la dosis mínima eficaz.

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

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC):

Adultos y pacientes de edad avanzada: La dosis recomendada es de 20 mg/día. Aunque puede existir un incremento potencial de reacciones adversas a dosis más elevadas, en algunos pacientes, si tras dos semanas hay una respuesta insuficiente a 20 mg, la dosis puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 60 mg.

Si no se observa mejoría en 10 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento con fluoxetina.

Si se ha obtenido una buena respuesta terapéutica, se puede continuar el tratamiento con un ajuste individual de la dosis. El TOC es una enfermedad crónica, y mientras no existan estudios sistemáticos para responder a la pregunta de cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con fluoxetina, es razonable mantener el tratamiento más allá de 10 semanas en aquellos pacientes con respuesta. 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 pacientes de edad avanzada: 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.

Todas las indicaciones:

Adultos:

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.

Población pediátrica:

Niños a partir de 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 (existen otras presentaciones acordes con esta posología). Los ajustes de dosis deben realizarse cuidadosamente y de forma individualizada, con el fin de mantener al paciente en la menor dosis efectiva.

Después de una o dos semanas se puede incrementar la dosis hasta 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 (ver sección 5.2).

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

Pacientes de edad avanzada:

Se recomienda precaución al incrementar la posología. La dosis diaria generalmente no debe exceder de 40 mg. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/día.

Insuficiencia hepática:

Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente (p.ej. 20 mg cada dos días) en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2), o en pacientes en los cuales la medicación concomitante pueda interaccionar potencialmente con fluoxetina (ver sección 4.5).

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 de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de aparición de síntomas de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, debe considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

Forma de administración

Administración oral.

Fluoxetina se puede administrar en dosis únicas o fraccionadas, durante o fuera de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Fluoxetina está contraindicada en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (por ejemplo, iproniazida) (ver secciones 4.4 y 4.5).

Fluoxetina está contraindicada en combinación con metoprolol cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica - 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 constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo.

Fluoxetina sólo se debe utilizar en niños y adolescentes entre 8 y 18 años para el tratamiento de episodios depresivos de moderados a graves y no debe ser usado en otras indicaciones en este grupo de edad. No obstante, si se adoptase la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, debe supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además existen datos limitados sobre los efectos a largo plazo en seguridad en niños y adolescentes, incluyendo efectos en el crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo, emocional y conductual (ver sección 5.3).

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 (ver sección 5.1). 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 (ver secciones 5.3 y 4.8). Debe por lo tanto hacerse un seguimiento del crecimiento y del desarrollo de la pubertad (talla, peso y grados de TANNER) durante y después del tratamiento con Fluoxetina.

Si cualquiera de ellos esta disminuido, se debe considerar el consultar a un pediatra.

En ensayos clínicos pediátricos se notificaron con frecuencia manía e hipomanía (ver sección 4.8). 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.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión está asociada con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que tiene lugar una remisión significativa. Puesto que dicha mejoría puede no tener lugar durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un cuidadoso seguimiento de los pacientes hasta que dicha mejoría se produzca. Según la experiencia clínica general el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras alteraciones psiquiátricas para las que se prescribe fluoxetina pueden también asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas al trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones consideradas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor deben por tanto considerarse cuando se esté tratando a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y aquellos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, con lo cual debe hacerse un cuidadoso seguimiento durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida con los antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.

Durante el tratamiento con el fármaco, se debe realizar un cuidadoso seguimiento a los pacientes, y en particular a aquellos de elevado riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de hacer un seguimiento de cualquier empeoramiento clínico, de la aparición de comportamientos o pensamientos suicidas y de cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si estos síntomas aparecen.

Efectos cardiovasculares:

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes durante el período posterior a la comercialización (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

La fluoxetina debe usarse con precaución en pacientes con problemas como el síndrome QT largo congénito, un historial familiar de prolongación del intervalo QT u otras condiciones clínicas que impliquen una predisposición a las arritmias (por ejemplo, hipokalemia, hipomagnesemia, bradicardia, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca descompensada) o un aumento en la exposición a la fluoxetina (por ejemplo, insuficiencia hepática), o uso concomitante con medicamentos que se sabe que inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsades de pointes (ver sección 4.5).

Si se trata a pacientes con cardiopatía estable, debe considerarse la posibilidad de realizar una revisión mediante electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento.

Si se producen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento de fluoxetina, el tratamiento debe suspenderse y debe realizarse un electrocardiograma.

Inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (por ejemplo iproniazida)

Se han comunicado algunos casos de reacciones adversas graves y a veces mortales de pacientes en tratamiento con ISRS en combinación con un inhibidor irreversible no selectivo de la monoaminoxidasa (IMAO).

Estos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico (el cual puede confundirse con (o ser diagnosticado como) síndrome neuroléptico maligno). Ciproheptadina o dantroleno pueden ser de utilidad en los pacientes que experimenten estas reacciones. Los síntomas de una interacción de un medicamento con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonia, 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.

Por lo tanto, fluoxetina está contraindicada en combinación con un IMAO irreversible no selectivo (ver sección 4.3). Debido a que el efecto de este último se mantiene durante dos semanas, el tratamiento con fluoxetina debe comenzarse 2 semanas tras la interrupción de un IMAO irreversible no selectivo. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

Síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno:

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 fármacos serotoninérgicos (entre otros L-triptófano) y/o neurolépticos (ver sección 4.5). 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 autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema evolucionando hasta delirium y coma) y se debe iniciar un tratamiento sintomático de sostén.

Manía:

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

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, fármacos 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 fármacos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia así como en pacientes con un historial de trastornos hemorrágicos (ver sección 4.5).

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 (ver sección 4.5).

Terapia electroconvulsiva (TEC):

Se han comunicado raramente casos de convulsiones prolongadas en pacientes en tratamiento con fluoxetina que recibieron tratamiento con TEC, por ello se recomienda precaución.

Tamoxifeno:

La fluoxetina es un potente inhibidor de la CYP2D6 que puede causar una disminución de la concentración de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes del tamoxifeno. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de fluoxetina durante el tratamiento con tamoxifeno siempre que sea posible (ver sección 4.5).

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.

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.

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 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.

Erupción cutánea y reacciones alérgicas:

Se ha comunicado, erupción cutánea, reacciones anafilactoides y reacciones sistémicas progresivas, en ocasiones serias (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.

Pérdida de peso:

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

Disfunción sexual:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

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 (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, los acontecimientos 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 (ver sección 4.2).

Midriasis:

Se ha notificado midriasis en asociación con fluoxetina; por lo tanto se debe tener precaución al prescribir fluoxetina a pacientes con presión intraocular elevada o que están en riesgo de grave glaucoma de ángulo estrecho.

Lactosa:

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, con deficiencia de lactasa de Lapp o con mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vida media: La semivida de eliminación larga de fluoxetina y norfluoxetina se debe tener en cuenta (ver sección 5.2) al considerar las interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas del fármaco (por ejemplo, al cambiar de fluoxetina a otro antidepresivo).

Combinaciones contraindicadas

Inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (por ejemplo iproniazida):

Se han comunicado algunos casos de reacciones adversas graves y a veces mortales de pacientes en tratamiento con ISRS en combinación con un inhibidor irreversible no selectivo de la monoaminoxidasa (IMAO).

Estos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico (el cual puede confundirse con [o ser diagnosticado como] síndrome neuroléptico maligno). Ciproheptadina o dantroleno pueden ser de utilidad en los pacientes que experimenten estas reacciones. Los síntomas de una interacción de un medicamento con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonia, 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 y coma.

Por lo tanto, fluoxetina está contraindicada en combinación con un IMAO irreversible no selectivo (ver sección 4.3). Debido a que el efecto de este último se mantiene durante dos semanas, el tratamiento con fluoxetina debe comenzarse 2 semanas tras la interrupción de un IMAO irreversible no selectivo. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

Metoprolol utilizado en el fallo cardíaco: puede aparecer el efecto adverso de bradicardia excesiva, como consecuencia de que la fluoxetina inhibe el metabolismo del metoprolol (ver sección 4.3).

Combinaciones no recomendadas

Tamoxifeno: En la literatura especializada se ha descrito la interacción farmacocinética entre los inhibidores de la CYP2D6 y el tamoxifeno, con una reducción de entre el 65% y el 75% de la concentración plasmática de una de las formas más activas del tamoxifeno (el endoxifeno). En algunos estudios se ha descrito una reducción de la eficacia del tamoxifeno con la utilización concomitante de algunos antidepresivos de tipo ISRS. Puesto que no puede descartarse una disminución del efecto del tamoxifeno, la administración simultánea con inhibidores potentes de la CYP2D6 (incluida la fluoxetina) debe evitarse siempre que sea posible (ver sección 4.4).

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.

IMAO-A incluyendo moclobemida, linezolid y cloruro de metiltioninio (azul de metileno): Riesgo de síndrome de la serotonina incluyendo diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión o coma. Si no se puede evitar el uso concomitante de fluoxetina con estos principios activos, debe realizarse una monitorización clínica y los agentes concomitantes deben empezar a administrarse a dosis más bajas recomendadas (ver sección 4.4). El tratamiento con fluoxetina se puede iniciar al día siguiente de la suspensión de un inhibidor reversible IMAO (por ejemplo moclobemida).

Mequitazina: Riesgo de efectos adversos debidos a la mequitazina (como prolongación del intervalo QT), ya que la fluoxetina inhibe el metabolismo de la mequitazina.

Combinaciones que requieren precaución

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

Fármacos serotoninérgicos (litio, tramadol, triptanos, triptófano, selegilina (IMAO-B), hierba de San Juan (Hypericum perforatum)): se han observados casos de síndrome serotoninérgico leve cuando se administran ISRS con fármacos que también tienen un efecto serotoninérgico. Por lo tanto, el uso concomitante de fluoxetina con estos fármacos debe ser tomado con precaución, con un seguimiento clínico estrecho y más frecuente (ver sección 4.4).

El uso con triptanos conlleva el riesgo adicional de vasoconstricción coronaria e hipertensión.

Prolongación del intervalo QT: No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos entre fluoxetina y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. Un efecto aditivo de fluoxetina y estos

medicamentos no puede ser excluido. Por lo tanto, la administración conjunta de fluoxetina con medicamentos que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (por ejemplo, derivados de la fenotiazina, pimozida y haloperidol), antidepresivos tricíclicos, determinados antibióticos (por ejemplo, esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina intravenosa y pentamidina), tratamiento antipalúdico, en particular halofantrina y determinados antihistamínicos (astemizol y mizolastina), debe llevarse a cabo con precaución (ver secciones 4.4, 4.8 y 4.9).

Fármacos que afectan la hemostasia (anticoagulantes orales, cualquiera que sea su mecanismo, antiagregantes plaquetarios como la aspirina y los AINEs): riesgo de aumento de hemorragias. Se debe llevar a cabo una monitorización clínica, y un seguimiento más frecuente del INR cuando fluoxetina se administra de forma conjunta con anticoagulantes orales. Puede ser adecuado un ajuste de la dosis durante el tratamiento con fluoxetina después de la interrupción su administración (ver secciones 4.4 y 4.8). Los pacientes en tratamiento con warfarina deben recibir un cuidadoso seguimiento de la coagulación al iniciar o finalizar el tratamiento con fluoxetina (ver sección 4.4).

Ciproheptadina: Hay informes de casos individuales de reducción de la actividad antidepresiva de fluoxetina cuando se utiliza en combinación con la ciproheptadina.

Medicamentos que inducen hiponatremia: La hiponatremia es un efecto indeseable de la fluoxetina. El uso en combinación con otros agentes asociados con hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina, carbamazepina y oxcarbazepina) puede conducir a un mayor riesgo (ver sección 4.8).

Medicamentos para bajar el umbral epiléptico: Las convulsiones son un efecto no deseado de la fluoxetina. El uso en combinación con otros agentes que puedan bajar el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, otros ISRS, fenotiazinas, butirofenonas, mefloquina, cloroquina, bupropión, tramadol) puede conducir a un mayor riesgo.

Otros fármacos metabolizados por CYP2D6: La fluoxetina es un fuerte inhibidor de la enzima CYP2D6, por lo tanto, la terapia concomitante con medicamentos también metabolizados por este sistema enzimático pueden conducir a interacciones medicamentosas, especialmente los que tienen un estrecho margen terapéutico (como flecaínida, propafenona y nebivolol) y los que se titulan, sino también con atomoxetina, la carbamazepina, a antidepresivos tricíclicos y la risperidona. Debe ser iniciado o ajustado en el extremo inferior de su rango de dosis. Esto también puede aplicarse si fluoxetina ha sido utilizada en las 5 semanas anteriores.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de defectos cardiovasculares asociados al uso de fluoxetina durante el primer trimestre. El mecanismo es desconocido. En general, los datos indican que el riesgo de tener un niño con un defecto cardiovascular después de la exposición materna a fluoxetina está en la región de 2/100 en comparación con una tasa esperada para esos defectos de aproximadamente 1/100 de la población general.

Datos epidemiológicos han sugerido que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente al final del embarazo, pueden aumentar el riesgo de la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general se dan de 1 a 2 casos de hipertensión pulmonar persistente por cada 1.000 embarazos.

Fluoxetina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con fluoxetina y justifique el riesgo potencial para el feto. Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento durante el embarazo (ver sección 4.2). Se debe tener precaución, si se utiliza fluoxetina durante el embarazo, especialmente durante la última etapa del embarazo o justo antes del parto ya que se han comunicado los siguientes efectos en neonatos: irritabilidad, temblor, hipotonía, llanto persistente, dificultad para mamar o para dormir. Estos síntomas pueden indicar tanto efectos serotoninérgicos como síndrome de retirada. El inicio y la duración de estos síntomas puede estar relacionado con la larga vida media de la fluoxetina (4 a 6 días) y de su metabolito activo, norfluoxetina (4-16 días).

Lactancia

Se sabe que fluoxetina y su metabolito, norfluoxetina, se excretan en la leche materna. Se han comunicado reacciones adversas en lactantes alimentados con leche materna. Si el tratamiento con fluoxetina se considera necesario, se debe considerar la interrupción de la lactancia materna; no obstante, si se continúa con la lactancia, se debe prescribir la menor dosis efectiva de fluoxetina.

Fertilidad

Datos en animales han demostrado que fluoxetina puede afectar a la calidad del espermatozoides (ver sección 5.3). Los casos notificados en humanos con algún ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del espermatozoides es reversible.

No se ha observado hasta ahora impacto sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fluoxetina no afecta o afecta de forma insignificante en la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Aunque se ha visto que fluoxetina no afecta el funcionamiento psicomotor en voluntarios sanos, cualquier psicofármaco puede alterar el juicio 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.

4.8. Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con fluoxetina fueron cefalea, náuseas, insomnio, fatiga y diarrea. La intensidad y frecuencia de las reacciones adversas puede disminuir con la continuación del tratamiento y, generalmente, no provocan la suspensión del tratamiento.

b) Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas observadas durante el tratamiento con fluoxetina en adultos y población pediátrica. Algunas de estas reacciones son comunes a otros ISRS.

Las siguientes frecuencias se han calculado a partir de los ensayos clínicos en adultos (n = 9297) y en las notificaciones espontáneas.

Frecuencia estimada: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
			Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
			Reacción anafiláctica Enfermedad del suero
<i>Trastornos endocrinos</i>			
			Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			
	Disminución del apetito ¹		Hiponatraemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			
Insomnio ²	Ansiedad Nerviosismo Inquietud Tensión Disminución de la libido ³ Trastornos del sueño Sueños anormales ⁴	Despersonalización Estado elevado del ánimo Estado eufórico del ánimo Pensamiento anormal Orgasmo anormal ⁵ Bruxismo Comportamiento y pensamientos suicidas ⁶	Hipomanía Manía Alucinaciones Agitación Ataques de pánico Confusión Disfemia Agresividad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Dolor de cabeza	Alteración de la atención Mareos Disgeusia Letargo Somnolencia ⁷ Temblores	Hiperactividad psicomotora Discinesia Ataxia Trastorno del equilibrio Mioclonía Alteraciones de la memoria	Convulsión Acatasia Síndrome bucogloso Síndrome serotoninérgico
<i>Trastornos oculares</i>			
	Visión borrosa	Midriasis	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
		Tinnitus	
<i>Trastornos cardíacos</i>			
	Palpitaciones Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (QTcF \geq 450 msec) ⁸		Arritmia ventricular incluyendo torsades de pointes
<i>Trastornos vasculares</i>			
	Rubor ⁹	Hipotensión	Vasculitis

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
			Vasodilatación
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
	Bostezos	Disnea Epistaxis	Faringitis Alteraciones pulmonares (procesos inflamatorios de diversa histopatología y/o fibrosis) ¹⁰
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Diarrea Náuseas	Vómitos Dispepsia Sequedad de boca	Disfagia Hemorragia gastrointestinal ¹¹	Dolor esofágico
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
			Hepatitis idiosincrática
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
	Erupción ¹² Urticaria Prurito Hiperhidrosis	Alopecia Aumento de la tendencia a hematomas Sudores fríos	Angioedema Equimosis Reacción de fotosensibilidad Púrpura Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
	Artralgia	Espasmos musculares	Mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
	Orinar con frecuencia ¹³	Disuria	Retención Urinaria Trastorno de la micción
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
	Hemorragia ginecológica ¹⁴ Disfunción eréctil Trastornos de la eyaculación ¹⁵	Disfunción sexual	Galactorrea Hiperprolactinemia Priapismo
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Fatiga ¹⁶	Sensación de nerviosismo Escalofríos	Malestar Sentirse anormal Sensación de frío Sensación de calor	Hemorragia de las mucosas
<i>Exploraciones complementarias</i>			
	Disminución de peso	Incremento de las transaminasas Incremento de	

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
		gamma glutamyltransferasa	

1. Incluye anorexia
2. Incluye despertar de madrugada, insomnio inicial, insomnio medio
3. Incluye pérdida de la libido
4. Incluye pesadillas
5. Incluye anorgasmia
6. Incluye suicidio consumado, ideación suicida asociada a la depresión, autolesión intencionada, ideas de autolesión, comportamiento suicida, ideación suicida, intento de suicidio, pensamientos pesimistas, comportamiento autolesivo. Estos síntomas pueden ser debidos a la enfermedad subyacente
7. Incluye hipersomnio, sedación
8. En base a mediciones electrocardiográficas de ensayos clínicos
9. Incluye sofocos
10. Incluye atelectasia, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
11. Incluye con mayor frecuencia hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, hemorragia rectal, diarrea hemorrágica, melena y úlcera hemorrágica gástrica
12. Incluye eritema, erupción exfoliativa, sarpullido, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción vesicular, erupción con eritema umbilical
13. Incluye polaquiuria
14. Incluye hemorragia del cuello uterino, disfunción uterina, sangrado uterino, hemorragia genital, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorrea, hemorragia postmenopáusica, hemorragia uterina, hemorragia vaginal
15. Incluye fracaso de la eyaculación, disfunción de la eyaculación, eyaculación precoz, retraso de la eyaculación, eyaculación retrógrada
16. Incluye astenia

c) Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

Casos de ideación suicida y comportamiento suicida durante el tratamiento con fluoxetina o inmediatamente después de la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

Fracturas óseas:

Los estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes de 50 años de edad o más, muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes que recibieron ISRS y ATC (antidepresivos tricíclicos). Se desconoce el mecanismo que provoca este riesgo.

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 (ver sección 4.4.). Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con fluoxetina, se realice una reducción gradual de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

d) Población pediátrica (ver sección 4.4 y 5.1)

Las reacciones adversas que se han observado específicamente o con una frecuencia diferente en esta población se describen a continuación. Las frecuencias para estos eventos se basan en exposiciones de ensayos clínicos pediátricos (n = 610).

En ensayos clínicos pediátricos, los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), la hostilidad (hechos reportados: ira, irritabilidad, agresividad, agitación, síndrome de activación), reacciones maníacas, incluyendo manía e hipomanía (sin episodios previos reportados en estos pacientes) y epistaxis, se detectaron de manera habitual y se observaron con más frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos que en aquellos tratados con placebo.

Se han notificado también casos aislados de retraso en el crecimiento en el uso clínico (ver sección 5.1).

El tratamiento con fluoxetina en ensayos clínicos con población pediátrica, se ha asociado con una disminución en los niveles de fosfatasa alcalina.

Se han notificado efectos adversos de casos aislados, de retraso en la maduración sexual o disfunción sexual, en la clínica pediátrica (ver sección 5.3).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Normalmente los casos de sobredosis sólo con fluoxetina tienen un curso moderado. Los síntomas de sobredosis incluyeron náuseas, vómitos, convulsiones, disfunción cardiovascular desde arritmias asintomáticas (incluyendo ritmo nodal y arritmias ventriculares) o cambios electrocardiográficos indicativos de prolongación del intervalo QTc hasta parada cardíaca (incluyendo casos muy raros de Torsade de Pointes), disfunción pulmonar y signos de alteración del SNC desde la excitación al coma. Los casos fatales atribuidos a una sobredosis de fluoxetina han sido extremadamente raros.

Manejo

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, Código ATC: N06AB03

Mecanismo de acción

Fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y esto probablemente responde a su mecanismo de acción. Fluoxetina no tiene prácticamente afinidad por otros receptores tales como α_1 -, α_2 -, y β -adrenérgicos; serotoninérgicos; dopaminérgicos; histaminérgicos 1 ; muscarínicos; y receptores GABA.

Eficacia clínica y seguridad

Episodios depresivos mayores: Los ensayos clínicos en pacientes con episodios depresivos mayores se han llevado a cabo frente a placebo empleando como medida la escala de Hamilton para la depresión (HAM-D). En estos estudios, Fluoxetina ha demostrado ser significativamente más efectivo que el placebo y que los controles activos. 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).

Bulimia nerviosa: En ensayos a corto plazo (por debajo de 16 semanas), con pacientes ambulatorios que cumplían los criterios de DSM-III-R para la bulimia nerviosa, la dosis de fluoxetina 60 mg/día mostró ser significativamente más efectiva que placebo en la reducción de los atracones, vómitos y las purgas. No obstante no se puede obtener una conclusión sobre la eficacia a largo plazo.

Trastorno disfórico premenstrual: Se realizaron dos estudios controlados con placebo en pacientes diagnosticadas de trastorno disfórico premenstrual de acuerdo al criterio diagnóstico de DSM-IV. Las pacientes fueron incluidas si sus síntomas tenían la suficiente gravedad para dificultar su funcionamiento social y laboral y las relaciones con otras personas. Las pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales fueron excluidas. En el primer estudio, que incluye una dosis continua de 20 mg diarios durante 6 ciclos, se observó una mejoría en el parámetro de eficacia primaria (irritabilidad, ansiedad y disforia). En el segundo estudio, que incluye dosificación intermitente durante la fase luteínica (20 mg diariamente durante 14 días) durante 3 ciclos, se observó una mejoría en el parámetro de eficacia primaria (Daily Record of Severity of Problems score). No obstante, no se pueden obtener conclusiones sobre eficacia y duración del tratamiento de estos estudios.

Población pediátrica

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 la Valoración de la Depresión en Niños versión revisada (CDRS-R) y de la puntuación total de la escala 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, $P=0,0013$ 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, $P < 0,001$.

Efectos sobre el crecimiento (niños y adolescentes), ver secciones 4.4 y 4.8:

Después de 19 semanas de tratamiento, los sujetos pediátricos tratados con fluoxetina en un ensayo clínico ganaron de media 1,1 cm menos en altura ($p=0,004$) y 1,1 kg menos en peso ($p=0,008$) que los sujetos tratados con placebo.

En un estudio observacional retrospectivo con controles emparejados con una media de 1,8 años de exposición a la fluoxetina, los pacientes pediátricos tratados con fluoxetina no tuvieron diferencias en el crecimiento ajustado por el crecimiento esperado en los controles emparejados sin tratamiento (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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.

Biotransformación

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 especiales

Pacientes de edad avanzada:

Los parámetros farmacocinéticos no se alteran en pacientes de edad avanzada sanos cuando se comparan con personas más jóvenes.

Población pediátrica:

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 (ver sección 4.2). 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 incrementaron 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay evidencia de carcinogénesis o mutagenicidad *in vitro* o en estudios con animales.

Estudios con animales adultos

En un estudio de reproducción en 2ª generación en ratas la fluoxetina no dio efectos adversos en el apareamiento o la fertilidad de las ratas, no fue teratogénica y no afectó al crecimiento, desarrollo o parámetros reproductivos de la descendencia. Las concentraciones en la dieta teniendo en cuenta dosis aproximadamente equivalentes a 1,5, 3,9 y 9,7 mg de fluoxetina/kg de peso corporal. Los ratones machos tratados diariamente durante 3 meses con fluoxetina en la dieta a una dosis aproximadamente equivalente a 31 mg/kg mostró un descenso en el peso de los sujetos testados y hipoespermatogénesis. A pesar de ello, este nivel de dosis excedía la dosis máxima tolerada ya que se observaron signos significativos de toxicidad.

Estudios con animales jóvenes

En un estudio toxicológico con ratas jóvenes CD, la administración de 30 mg/kg/día de hidrocloreto 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 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 comportamiento del ratón. No hay información sobre si este efecto es reversible. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido establecida.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
Almidón de maíz
Sílice coloidal anhidra
Talco
Estearato de magnesio

Colorantes de la cápsula

Azul brillante (E133)

Amarillo de quinoleína (E104)
Dióxido de titanio (E171)
Carmín de índigo (E132)
Eritrosina (E127)

Constituyentes de la cápsula

Laurilsulfato de sodio
Sílice coloidal anhidra
Gelatina

Tinta de impresión:

Shellac (goma laca)
Propilenglicol
Hidróxido de amonio
Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapones de rosca de seguridad de polipropileno conteniendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 y 100 cápsulas duras.

Blísteres de PVC/PVDC/Aluminio conteniendo 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 y 100 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62661

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/julio/1999

Fecha de la renovación: 9/noviembre/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2019