

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluoxetina Mabo 20 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 22,4 mg de hidrocloreto de fluoxetina equivalentes a 20 mg de fluoxetina, 58 mg de lactosa monohidrato y otros excipientes.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de color verde.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

Episodio depresivo mayor.

Trastorno obsesivo-compulsivo.

Bulimia nerviosa: Fluoxetina está indicada 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 antidepressivo 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

Para administración oral.

Episodios depresivos mayores

Adultos y pacientes de edad avanzada: La dosis recomendada es de 20 mg diarios. La posología se debe revisar y ajustar en caso necesario en las 3 a 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento, y posteriormente de la forma que clínicamente se considere adecuada. Aunque a dosis más altas puede existir un incremento potencial de reacciones adversas, en algunos pacientes con una respuesta insuficiente a la dosis de 20 mg, se puede incrementar dicha dosis de forma gradual hasta un máximo de 60 mg (ver sección 5.1). Se debe realizar el ajuste de la dosis cuidadosamente y de manera individual, para mantener a los pacientes con la menor dosis efectiva posible.

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

Trastorno obsesivo-compulsivo

Adultos y pacientes de edad avanzada: La dosis recomendada es de 20 mg diarios. En algunos pacientes, si tras dos semanas la respuesta a 20 mg es insuficiente, la dosis se puede incrementar gradualmente hasta

un máximo de 60 mg aunque a dosis más altas pueda existir un incremento potencial de reacciones adversas.

Si no se observa mejoría dentro de las 10 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento con fluoxetina. 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 controlados 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.

Fluoxetina puede ser administrada en dosis únicas o fraccionadas, durante o entre las comidas.

Cuando se suspende la administración, el principio activo permanecerá en el organismo durante semanas. Esto se debe tener en cuenta al iniciar o interrumpir el tratamiento.

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

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

Después de una o dos semanas se puede incrementar la dosis hasta 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 deberá reevaluar la necesidad del tratamiento después de 6 meses para aquellos pacientes pediátricos que respondan al tratamiento. Si no se alcanza el beneficio clínico en 9 semanas, el tratamiento deberá reconsiderarse.

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.

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

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con Fluoxetina Mabo: Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con Fluoxetina Mabo 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, deberá considerarse el reanudar la dosis

prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a fluoxetina o a cualquiera de sus excipientes.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa: Se han comunicado reacciones adversas graves y a veces fatales en pacientes en tratamiento con ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), y en pacientes que han suspendido recientemente el tratamiento con un ISRS y lo han comenzado con un IMAO. El tratamiento con fluoxetina sólo debe comenzar 2 semanas después de la interrupción de un tratamiento con un IMAO irreversible y el día después de la interrupción de un tratamiento con un IMAO-A reversible.

Algunos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico (el cual puede asemejarse y ser diagnosticado como síndrome neuroléptico maligno). Ciproheptadina o dantroleno pueden beneficiar a los pacientes que experimenten estas reacciones. Los síntomas de una interacción de un medicamento con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que puede evolucionar hasta delirium o coma.

Por lo tanto, fluoxetina está contraindicada en combinación con un IMAO no selectivo. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO. Si fluoxetina se ha prescrito como tratamiento crónico y/o a una dosis más alta, se debe considerar un intervalo mayor.

No se recomienda la combinación de fluoxetina con un IMAO reversible (p. ej. moclobemida). El tratamiento con fluoxetina se puede iniciar el día después de la interrupción del tratamiento con un IMAO reversible.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en niños y adolescentes menores de 18 años:

Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron observados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Fluoxetina Mabo sólo se deberá utilizar en niños y adolescentes de 8 a 18 años para el tratamiento de episodios depresivos de moderados a graves y no deberá ser usado en otras indicaciones en este grupo de edad. No obstante, si se adoptase la decisión de efectuar el tratamiento, en base a la necesidad clínica, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, no existen datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación al crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo, emocional y conductual (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 4.8). 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). Deberá por lo tanto hacerse un seguimiento del crecimiento y del desarrollo puberal (talla, peso y grados de TANNER) durante y después del tratamiento con fluoxetina. Si cualquiera de ellos está disminuido se deberá considerar el consultar a un pediatra.

En ensayos clínicos pediátricos se notificaron con frecuencia manía e hipomanía (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.

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

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

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

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.

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

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

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

Suicidio/pensamientos suicidas: 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 Mabo 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 aquéllos 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. Además, existe una posibilidad de aumento del riesgo de comportamientos suicidas en adultos jóvenes.

Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados de la necesidad de controlar la aparición de estos comportamientos y buscar inmediatamente asesoramiento médico si estos síntomas aparecen.

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

Síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con ISRS: Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma abrupta (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 Mabo 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 el apartado “Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con Fluoxetina Mabo” de la sección 4.2).

Hemorragia: Ha habido casos de hemorragia cutánea tipo equimosis y púrpura con ISRS. La equimosis se ha comunicado como acontecimiento infrecuente durante el tratamiento con fluoxetina. Se han comunicado raramente otras manifestaciones hemorrágicas (p.ej. hemorragias ginecológicas, hemorragia gastrointestinal y otras hemorragias cutáneas o mucosas). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con ISRS particularmente en uso concomitante con anticoagulantes orales, medicamentos que se saben que afectan a la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, aspirina, AINES) u otros medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia así como en pacientes con un historial de trastornos hemorrágicos. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8).

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

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.

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

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con fluoxetina, particularmente cuando se administran en asociación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre otros L-triptófano) y/o neurolépticos. Dado que estos síndromes pueden dar lugar a situaciones que potencialmente amenazan la vida, se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina si aparecen estas reacciones (caracterizadas por grupos de síntomas como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluye confusión, irritabilidad y agitación extrema evolucionando hasta delirium y coma) y se debe iniciar un tratamiento sintomático de sostén.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Inhibidores de la Monoaminoxidasa: (ver sección 4.3).

Combinaciones no recomendadas: IMAO-A (ver sección 4.3).

Combinaciones que requieren precauciones de uso: IMAO-B (selegilina): riesgo de síndrome serotoninérgico. Se recomienda seguimiento clínico.

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 medicamento concomitante y realizar constante seguimiento del estado clínico del paciente.

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

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

Isoenzima CYP2D6: Debido a que el metabolismo de la fluoxetina (al igual que los antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos selectivos de serotonina) involucra al sistema de enzimas hepáticas del citocromo CYP2D6, los tratamientos concomitantes con medicamentos que sean también metabolizados por este sistema enzimático pueden conducir a interacciones medicamentosas. El tratamiento concomitante con medicamentos metabolizados predominantemente por este isoenzima, los cuales tengan un estrecho margen terapéutico (como flecainida, encainida, carbamazepina, y antidepresivos tricíclicos), debe ser

iniciado o ajustado al mínimo rango terapéutico. Esto también será aplicable si fluoxetina ha sido utilizada en las 5 semanas previas.

Anticoagulantes orales: Se han notificado infrecuentemente alteraciones en la coagulación (valores de laboratorio y/o signos y síntomas clínicos), sin un patrón consistente, pero que incluyen incremento en el sangrado, cuando fluoxetina es administrada conjuntamente con anticoagulantes orales. Los pacientes en tratamiento con warfarina deben recibir un cuidadoso seguimiento de la coagulación al iniciar o finalizar el tratamiento con fluoxetina (ver sección 4.4).

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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

Embarazo: Los datos en un elevado número de embarazos expuestos no indicaron un efecto teratogénico de fluoxetina. Fluoxetina se puede usar durante el embarazo, pero se debe tener precaución, 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).

Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/IRSN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8).

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de alteraciones cardiovasculares asociadas al uso de fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo. El mecanismo por el que se produce es desconocido. En general, los datos sugieren que el riesgo de que el neonato sufra una alteración cardiovascular tras la exposición materna a fluoxetina es del orden de 2/100 comparado con una tasa esperada para estos defectos en la población general de aproximadamente 1/100.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS durante el embarazo, particularmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general, ocurren 1 ó 2 casos de HPPN por cada 1.000 nacimientos.

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 debería prescribir la menor dosis efectiva de fluoxetina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fluoxetina puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas pueden disminuir en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado y no conducen generalmente a la interrupción del tratamiento.

Al igual que con otros ISRS se han observado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria, reacción anafilactoide, vasculitis, reacción del tipo enfermedad del suero, angioedema) (ver secciones 4.3 y 4.4)

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

Trastornos psiquiátricos: trastornos del sueño (p.ej. sueños anormales, insomnio), somnolencia, sopor, euforia, alucinaciones, reacciones maníacas, confusión, agitación, ansiedad y síntomas asociados (p.ej. nerviosismo).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, mareos, movimientos anormales transitorios (p.ej. espasmos musculares, ataxia, temblor, mioclonía), convulsiones e inquietud psicomotora/acatisia (ver sección 4.4), dificultad para la concentración y el proceso del pensamiento (p.ej. despersonalización), ataques de pánico, comportamientos y pensamientos suicidas (estos síntomas pueden ser debidos a la enfermedad subyacente), muy raramente síndrome serotoninérgico.

Trastornos oculares: visión anormal (p.ej. vista borrosa, midriasis).

Trastornos vasculares: vasodilatación, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Faringitis, disnea, bostezos. Se han comunicado raramente alteraciones pulmonares (incluyendo procesos inflamatorios de diversa histopatología y/o fibrosis). La disnea puede ser el único síntoma precedente.

Trastornos gastrointestinales (p.ej. diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia, disfagia, alteración del sentido del gusto), sequedad de boca. Se han comunicado raramente casos de hemorragias gastrointestinales (ver sección 4.4).

Trastornos hepato biliares: Se han comunicado, raramente tests anormales de función hepática. Casos muy raros de hepatitis idiosincrásica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: equimosis, alopecia, fotosensibilidad. Se han comunicado raramente otras hemorragias cutáneas o mucosas (ver sección 4.4). Muy raramente necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia y fracturas óseas. Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Trastornos renales y urinarios: Retención urinaria, polaquiuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disfunción sexual (retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia), priapismo, galactorrea. Se han comunicado raramente casos de hemorragias ginecológicas (ver sección 4.4), hemorragia posparto* (*frecuencia no conocida*).

* Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: escalofríos, hiperhidrosis, fatiga.

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 Mabo, se realice una reducción gradual de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Niños y adolescentes (ver sección 4.4):

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

No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad de fluoxetina en tratamientos crónicos de más de 19 semanas.

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

Después de 19 semanas de tratamiento, los sujetos pediátricos tratados con fluoxetina en un ensayo clínico ganaron una media de 1,1 cm menos en altura ($p=0,004$) y 1,1 kg menos en peso ($p=0,008$) que los pacientes tratados con placebo. Se han notificado también casos aislados de retraso en el crecimiento en el uso clínico.

Han sido notificados de la experiencia clínica en pediatría casos aislados de efectos adversos indicando potencialmente un retraso en la maduración sexual o disfunción sexual (ver sección 5.3).

En los ensayos clínicos en pediatría, se ha asociado el tratamiento con fluoxetina con una disminución en los niveles de fosfatasa alcalina.

4.9. Sobredosis

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

Es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean beneficiosas. El carbón activado, que puede ser usado con sorbitol, puede ser tan o más efectivo que la

emesis o el lavado gástrico. Al manejar una sobredosis hay que considerar la posibilidad de múltiples medicamentos asociados. Puede ser necesario aumentar el tiempo de observación clínica en pacientes que han ingerido cantidades excesivas de antidepresivos tricíclicos y que están tomando, o han tomado recientemente, fluoxetina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, código ATC: N06A B03.

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; histaminérgicos₁; muscarínicos; y receptores GABA.

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

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

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

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 y las purgas. No obstante no se puede obtener una conclusión sobre la eficacia a largo plazo.

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.

Episodio depresivo mayor (niños y adolescentes): Se realizaron ensayos clínicos frente a placebo en niños mayores de 8 años y adolescentes. Fluoxetina, a dosis de 20 mg, demostró ser significativamente más eficaz que placebo en dos ensayos pivotaes a corto plazo, la eficacia fue medida como la reducción en la puntuación total de la escala de Valoración de la Depresión en Niños-versión revisada (CDRS-R) y de la puntuación de la escala de Impresión Clínica Global CGI-I. En ambos estudios los pacientes cumplían los criterios para Episodio Depresivo Mayor de grave a moderado (DSM-III o DSM-IV) en tres evaluaciones diferentes realizadas por psiquiatras infantiles.

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

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.

Metabolismo o 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 de riesgo

- Pacientes de edad avanzada: Los parámetros farmacocinéticos no se alteran en pacientes de edad avanzada sanos cuando se comparan con personas más jóvenes.
- Niños y adolescentes : La concentración media de fluoxetina en niños es aproximadamente el doble de la observada en adolescentes y la concentración media de norfluoxetina es aproximadamente 1,5 veces mayor. La concentración plasmática en el estado de equilibrio depende del peso corporal y es mayor en niños de menor peso (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.

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

Un estudio en ratones jóvenes indicó que la inhibición de los transportadores de serotonina evita el incremento de la formación de huesos. Este hallazgo parece ser avalado por los hallazgos clínicos. No se ha establecido todavía la reversibilidad de este efecto.

Otro estudio en ratones jóvenes (tratados en los días postnatales del 4 al 21) ha demostrado que la inhibición de los transportadores de serotonina tiene efectos a largo plazo en el comportamiento del ratón. No hay información sobre si este efecto es reversible. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido establecida.

En un estudio de reproducción en la 2ª generación de ratas, la fluoxetina no produjo efectos adversos sobre el apareamiento o la fertilidad de las ratas, no fue teratogénico y no afectó el crecimiento, el desarrollo ni los parámetros reproductivos de las crías. Las concentraciones de dosis administradas en la dieta fueron 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 con una dosis aproximadamente equivalente a 31 mg/kg mostraron una disminución en el peso de los testículos e hipoespermatogénesis. Sin embargo, se observó que este nivel de dosis excedió la dosis máxima tolerada (MTD) como señales significativas de toxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

Componentes de la cápsula (tapa y cuerpo):

Gelatina
Agua
Índigo carmín (E-132)
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)

Óxido de hierro negro (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 ° C.
Conservar protegido de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuches conteniendo 14, 28 ó 60 cápsulas en tiras de Al/PVC/PVDC.
Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO-FARMA. S.A.
Calle Rejas 2, planta 1
28821-Coslada. Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 63.658.

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

Primera autorización: Febrero 2001
Última revalidación quinquenal: Abril 2008.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021