

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluoxetina ratiopharm 20 mg comprimidos dispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido dispersable contiene 20 mg de fluoxetina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos dispersables.

Comprimidos redondos, blancos, ranurados de 10,5 mm de diámetro.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

- Episodios depresivos mayores.
- Trastorno obsesivo-compulsivo.
- Bulimia nerviosa: Fluoxetina 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 antidepressivo debe ofrecerse a los niños o jóvenes con depresión moderada a severa sólo en combinación con una terapia psicológica concurrente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Episodios depresivos mayores

Adultos y personas de edad avanzada: La dosis recomendada es de 20 mg diarios. La posología debe ser revisada y ajustada 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, la dosis puede ser incrementada gradualmente 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 no tengan 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

La dosis recomendada se puede aumentar o disminuir. No se han evaluado sistemáticamente dosis por encima de 80 mg/día.

Población pediátrica - 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 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 de continuar con el 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 y 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 alteración hepática (ver sección 5.2), o en pacientes en los cuales la medicación concomitante pueda interactuar 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 como 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.

Método de administración

Para administración oral.

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

El comprimido dispersable o medio comprimido dispersable puede tragarse entero con agua o disolverlo en ½-1 vaso de agua. La solución obtenida debe tomarse inmediatamente y totalmente.

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.

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 (p.e., iproniazida) (ver secciones 4.4 y 4.5).

Fluoxetina está contraindicada en combinación con metoprolol utilizado en la insuficiencia cardiaca (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 observados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Fluoxetina 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 ideación suicida. Además, existen datos limitados sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación al crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo 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). 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.

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 o 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. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un riesgo incrementado en el comportamiento suicida con antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años.

Una supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos que presentan alto riesgo, debe acompañarse a la terapia farmacológica especialmente en el tratamiento temprano y durante posteriores cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados de la necesidad de controlar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si estos síntomas aparecen.

Efectos cardiovasculares

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares incluyendo torsade de pointes durante el periodo poscomercialización (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9)

La fluoxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades como el síndrome de QT largo congénito, antecedentes familiares de prolongación del QT o de otras enfermedades clínicas que predisponen a las arritmias (p. ej., hipopotasemia, hipomagnesemia, bradicardia, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardiaca descompensada) o exposición a la fluoxetina aumentada (p. ej., 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 tratan pacientes con enfermedad cardiaca estable, se debe considerar un examen ECG antes de iniciar el tratamiento.

Si se presentan signos de arritmia cardiaca durante el tratamiento con fluoxetina, se debe retirar el tratamiento y de debe realizar un ECG.

Inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (p.e., iproniazida)

Se han notificado algunos casos de reacciones adversas graves y a veces mortales en pacientes recibiendo un ISRS en combinación con un inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO).

Estos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico (el cual puede ser confundido con (o diagnosticado como) el síndrome neuroléptico maligno). Ciproheptadina o dantroleno pueden beneficiar a los pacientes que experimenten estas reacciones. Los síntomas de una interacción 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 inhibidor irreversible no selectivo IMAO (ver sección 4.3). Debido a las dos semanas de duración del efecto de este último, el tratamiento con fluoxetina sólo debe comenzar 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un inhibidor irreversible no selectivo (IMAO).

Síndrome serotoninérgico/acontecimientos del 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 medicamentos 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, mioclonia, 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.

Manía

Los antidepresivos se deben utilizar con precaución en pacientes con historial de manía/ hipomanía. Como con todos los antidepresivos, el tratamiento con fluoxetina debe interrumpirse 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 notificado como acontecimiento infrecuente durante el tratamiento con fluoxetina. Se han notificado raramente otras manifestaciones hemorrágicas (p.ej. hemorragias ginecológicas, hemorragia gastrointestinal y otras hemorragias cutáneas o mucosas). Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8). 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, ácido acetilsalicílico, AINES) u otros medicamentos 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 crisis prolongadas en pacientes en tratamiento con fluoxetina que recibieron tratamiento con TEC, por ello se recomienda precaución.

Tamoxifeno

Fluoxetina es un potente inhibidor de CYP2D6, que puede dar lugar a concentraciones reducidas de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno. Por lo tanto, siempre que sea posible, fluoxetina se debe evitar durante el tratamiento con tamoxifeno (sección 4.5).

Acatisia / inquietud psicomotora

El uso de fluoxetina ha sido asociado al 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 ampliamente 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 casos de 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.

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 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 del placebo fueron de índole grave.

El riesgo de aparición de los síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y la dosis de 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 “*Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con fluoxetina*”, sección 4.2).

Midriasis

Se ha notificado midriasis en asociación con fluoxetina, por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir fluoxetina en pacientes con tensión intraocular elevada o los que tienen riesgo grave de padecer glaucoma de ángulo estrecho.

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.

Excipiente

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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).

Combinaciones contraindicadas

Inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (p.e., iproniazida)

Se han comunicado algunos casos de reacciones adversas graves y a veces fatales en pacientes recibiendo un ISRS en combinación con un inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa (IMAO). Estos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico (el cual puede ser confundido con (o diagnosticado como) el síndrome neuroléptico maligno)). Ciproheptadina o dantroleno pueden beneficiar a los pacientes que experimenten estas reacciones. Los síntomas de una interacción 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 inhibidor irreversible no selectivo IMAO (ver sección 4.3).

Debido a las dos semanas de duración del efecto de este último, el tratamiento con fluoxetina sólo debe comenzar 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un inhibidor irreversible no selectivo (IMAO).

Metoprolol utilizado en insuficiencia cardiaca

Puede aumentar el riesgo de efectos adversos de metoprolol incluyendo bradicardia excesiva debido a la inhibición de su metabolismo por la fluoxetina (ver sección 4.3).

Combinaciones no recomendadas

Tamoxifeno

Se ha notificado en la bibliografía la interacción farmacocinética entre inhibidores de CYP2D6 y tamoxifeno que muestran una reducción del 65-75% en los niveles plasmáticos de una de las formas más activas de tamoxifeno, es decir, endoxifeno. En algunos estudios se ha notificado una reducción de la eficacia de tamoxifeno con el uso concomitante de algunos antidepresivos ISRS. La administración concomitante de tamoxifeno con inhibidores potentes de CYP2D6 (incluyendo fluoxetina) debe evitarse siempre que sea posible ya que no puede excluirse un efecto reducido de tamoxifeno (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 linezolid y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)

Existe riesgo de síndrome serotoninérgico incluyendo diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión o coma. Si el uso concomitante de estas sustancias activas con fluoxetina no puede evitarse, se debe realizar una estrecha monitorización clínica y los agentes concomitantes deben iniciarse a la menor dosis recomendada (ver sección 4.4).

Mequitazina

Puede aumentar el riesgo de efectos adversos de la mequitazina (tales como la prolongación del intervalo QT) debido a la inhibición de su metabolismo por la fluoxetina.

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

Medicamentos serotoninérgicos (litio, tramadol, triptanos, triptófano, selegilina (IMAO-B), Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)

Se han notificado casos leves de síndrome serotoninérgico cuando se han administrado conjuntamente ISRS con medicamentos que también tienen efecto serotoninérgico. Por lo tanto, el uso concomitante de fluoxetina con este tipo de medicamentos debe hacerse con precaución, con seguimiento clínico más frecuente y estrecho (ver sección 4.4).

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos entre la fluoxetina y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. No se puede excluir un efecto aditivo de la fluoxetina y estos medicamentos. Por tanto, la administración conjunta de fluoxetina con medicamentos que prolongan el

intervalo QT, como antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos agentes antimicrobianos (por ejemplo, esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina), tratamiento contra la malaria en particular halofantrina, ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina), se deben utilizar con precaución (ver sección 4.4, 4.8 y 4.9).

Medicamentos que afectan a la hemostasis (anticoagulantes orales, cualquiera que sea su mecanismo, antiagregantes plaquetarios, ácido acetilsalicílico y AINEs)

Riesgo de sangrado aumentado. Debe realizarse una monitorización clínica y una monitorización del INR más frecuente con los anticoagulantes orales. Puede ser adecuado un ajuste de la dosis durante el tratamiento con fluoxetina y después de su interrupción.

Ciproheptadina

Se han notificado casos individuales de reducción del efecto antidepresivo de la fluoxetina cuando se utiliza en combinación con ciproheptadina.

Medicamentos que inducen hiponatremia

La hiponatremia es un efecto no deseado de la fluoxetina. Utilizada en combinación con otros agentes asociados con hiponatremia (p.e., diuréticos, desmopresina, carbamazepina y oxcarbazepina) puede dar lugar a un aumento del riesgo (ver sección 4.8).

Medicamentos para bajar el umbral epiléptico

Las convulsiones son un efecto no deseado de la fluoxetina. Utilizada en combinación con otros agentes que pueden disminuir el umbral de las convulsiones (por ejemplo, ATs, otros ISRS, fenotiazidas, butirofenonas, mefloquina, cloroquina, bupropion, tramadol) puede dar lugar a un aumento del riesgo.

Otros medicamentos metabolizados por CYP2D6

La fluoxetina es un fuerte inhibidor de la enzima CYP2D6, por lo tanto los tratamientos concomitantes con medicamentos que sean también metabolizados por este sistema enzimático pueden conducir a interacciones medicamentosas, especialmente aquellos que tengan un estrecho margen terapéutico (como flecainida, propafenona y nebivolol) y aquellos que son titulados, pero también con atomoxetina, carbamazepina, antidepresivos tricíclicos y risperidona. Estos deben ser iniciados a o ajustados al extremo inferior de su rango de dosis. Esto también será aplicable si fluoxetina ha sido utilizada en las 5 semanas previas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un riesgo incrementado de defectos cardiovasculares asociados con el uso de fluoxetina durante el primer trimestre. El mecanismo es desconocido. El total de los datos sugieren que el riesgo de tener un bebé con defectos cardiovasculares seguido de una exposición materna a fluoxetina es de 2/100 en comparación con la media esperada para tales defectos en aproximadamente un 1/100 de la población general.

Los datos epidemiológicos han sugerido que el uso de ISRS en el embarazo, durante particularmente, las últimas etapas del embarazo, pueden incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por 1.000 embarazos. En la población general suceden de 1 a 2 casos de HPPRN por 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 "Posología y forma de administración"). 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 otros efectos adversos 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 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).

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.

Fertilidad

Los datos en animales han demostrado que fluoxetina puede afectar a la calidad del esperma (ver sección 5.3). Notificaciones de casos en humanos con algún ISRS han mostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. Hasta ahora no se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fluoxetina tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Aunque se ha visto que fluoxetina no afecta el funcionamiento psicomotor en voluntarios sanos, cualquier psicofármaco puede alterar el juicio y/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

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con fluoxetina fueron dolor de cabeza, náuseas, insomnio, fatiga y diarrea. Las reacciones adversas pueden disminuir en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado y no conducen generalmente a la interrupción del tratamiento.

Lista tabulada de las reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas observadas con el tratamiento con fluoxetina en adultos y en población pediátrica. Algunas de estas reacciones adversas son comunes con otros ISRS. Las siguientes frecuencia han sido calculadas de ensayos clínicos en adultos (n = 9297) y de la notificación espontánea. Frecuencias estimadas: 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 $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<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		Hiponatremia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				
Insomnio ²	Ansiedad Nerviosismo Inquietud Tensión Disminución de la libido ³ Trastornos del sueño Sueños anormales ⁴	Despersonalización Estado de ánimo elevado Estado de ánimo eufórico Pensamientos anormales Orgasmo anormal ⁵ Bruxismo Pensamientos y comportamientos suicidas ⁶	Hipomanía Manía Alucinaciones Agitación Ataques de pánico Confusión Disfemia Agresión	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Dolor de cabeza	Dificultad para la atención Mareo Disgeusia Letargia Somnolencia ⁷ Temblor	Hiperactividad psicomotora Discinesia Ataxia Trastornos del equilibrio Mioclonia Deterioro de la memoria	Convulsión Acatisia Síndrome bucoglosal Síndrome serotoninérgico	
<i>Trastornos oculares</i>				
	Visión borrosa	Midriasis		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
		Tinnitus		
<i>Trastornos cardiacos</i>				
	Palpitaciones, Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes Electrocardiograma QT prolongado	
<i>Trastornos vasculares</i>				
	Rubor ⁹	Hipotensión	Vasculitis 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 Nausea	Vómitos Dispepsia Sequedad de boca	Disfagia Hemorragia gastrointestinal ¹¹	Dolor esofágico	
<i>Trastornos hepato biliares</i>				
			Hepatitis idiosincrática	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
	Erupción ¹² Urticaria	Alopecia Tendencia elevada a	Angioedema Equimosis	

	Prurito Hiperhidrosis	los hematomas Sudor frío	Reacción de fotosensibilidad Púrpura Eritema multiforme Síndrome Stevens-Johnson Síndrome de necrosis tóxica epidérmica (Síndrome de Lyell)	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				
	Artralgia	Espasmos musculares	Mialgia	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				
	Frecuencia urinaria ¹³	Disuria	Retención urinaria Trastorno miccional	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				
	Hemorragias ginecológicas ¹⁴ Disfunción eréctil Trastorno de la eyaculación ¹⁵	Disfunción sexual ¹⁶	Galactorrea Hiperprolactemia Priapismo	Hemorragia posparto ¹⁸
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
Fatiga ¹⁷	Sensación de escalofríos	Malestar Sensación anormal Sensación de frío Sensación de calor	Hemorragia de la mucosa	
<i>Exploraciones complementarias</i>				
	Disminución de peso	Transaminasas aumentadas Gamma-glutamiltansferasa aumentadas	Transaminasas aumentadas Gamma-glutamiltansferasa aumentadas	

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, depresión suicida, intenciones autolesivas, ideas autolesivas, comportamiento suicida, ideas suicidas, intento de suicidio, pensamientos mórbidos, comportamiento autolesivo. Estos síntomas pueden ser debidos a una 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 hemorragia úlcera gástrica.

¹² Incluye eritema, erupción exfoliativa, prurito, sarpullido, prurito eritematoso, erupción folicular, erupción generalizada, sarpullido macular, sarpullido maculo-papular, erupción morbiliforme, prurito papular, erupción prurítica, erupción vesicular, eritema umbilical.

¹³ Incluye polaquiuria.

¹⁴ Incluye hemorragia del cuello uterino, disfunción uterina, hemorragia uterina, hemorragia genital, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorrea, hemorragia postmenopáusica, hemorragia vaginal.

¹⁵ Incluye fracaso de la eyaculación, disfunción de la eyaculación, eyaculación precoz, retraso de la eyaculación, eyaculación retrógrada.

¹⁶ Persistiendo ocasionalmente después de la interrupción del tratamiento

¹⁷ Incluye astenia.

¹⁸ Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4, 4.6).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Suicidio/ pensamiento suicidas o empeoramiento clínico

Se han notificado casos de ideación suicida y comportamiento suicida durante el tratamiento con fluoxetina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4)

Fracturas óseas

Estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 años de edad y mayores, muestran un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes recibiendo ISRS y TCAs. El mecanismo principal de desarrollo de este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con fluoxetina

La interrupción del tratamiento con fluoxetina con frecuencia conduce a la aparición de síntomas de retirada. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblor y dolor de cabeza son las reacciones más frecuentemente notificadas. Generalmente estos efectos son de leve a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser severos y/o prolongados (ver sección 4.4). Por lo tanto, se aconseja que cuando no se requiera continuar el tratamiento con fluoxetina, se lleve a cabo una reducción gradual de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica (ver secciones 4.4 y 5.1)

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

En ensayos clínicos pediátricos los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), hostilidad (los eventos informados fueron: ira, irritabilidad, agresividad, agitación síndrome de activación), reacciones maníacas, incluyendo manía e hipomanía (sin episodios previos comunicados en estos pacientes) y epistaxis, fueron habitualmente comunicados y se observaron con más frecuencia en los niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con aquellos tratados con placebo..

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

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

De la experiencia clínica en pediatría se han notificado casos aislados de efectos adversos indicando potencialmente un retraso en la maduración sexual o disfunción sexual (ver también 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: [http:// www.notificaram.es](http://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 en el ECG indicativos de prolongación 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. Se recomienda monitorizar los signos cardiacos y vitales, junto con medidas sintomáticas y de apoyo. No se conoce antídoto específico.

Tratamiento

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 triciclicos 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; 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 y a un comparador activo. Fluoxetina ha demostrado ser significativamente más efectiva 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 a 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 ó 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 diarios 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, conclusiones definitivas sobre eficacia y duración del tratamiento no se pueden obtener de estos estudios.

Población pediátrica

Episodios depresivos mayores

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, $P<0,001$.

Efectos sobre el crecimiento ver secciones 4.4 y 4.8

Tras 19 semanas de tratamiento, los sujetos pediátricos tratados con fluoxetina en un ensayo clínico tuvieron 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.

En un estudio observacional retrospectivo con una media de 1,8 años de exposición a fluoxetina, los pacientes pediátricos tratados con fluoxetina no tuvieron ninguna diferencia en el crecimiento ajustado por el crecimiento esperado en relación con los controles no tratados (0,0 cm, $P = 0,967,3$).

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 ancianos 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 dos generaciones de ratas, la fluoxetina no produjo efectos adversos sobre el apareamiento o la fertilidad de las ratas, no fue teratogénico y no afectó al crecimiento, al desarrollo o a la reproducción de las crías. Las concentraciones en la dieta suministraron dosis aproximadamente equivalente a 1,5, 3,9 y 9,7 mg de fluoxetina/Kg de peso. Los ratones machos fueron tratados diariamente durante 3 meses con fluoxetina en la dieta con una dosis aproximadamente equivalente a 31 mg/Kg y mostró una disminución del peso de los testículos e hipospermatogénesis. Sin embargo, se observó que este nivel de dosis excedió de la dosis máxima tolerada (DMT) como un signo significativo 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 la 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 los 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

celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC-Aluminio

Tamaños de envases: 10, 14, 28, 30, 60 y 100 comprimidos dispersables.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm España, S.A.

C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª planta

28108 Alcobendas, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 64.443

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

Marzo 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)