

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluoxetina ratio 20 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Cápsulas con tapa azul pálido y con un cuerpo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

Episodios de depresión mayor.

Trastorno obsesivo-compulsivo.

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

Niños y adolescentes de 8 años en adelante

Episodios de depresión mayor de moderada a grave, si la depresión no responde al tratamiento psicológico después de 4-6 semanas. Sólo se debe administrar medicación antidepresiva a niños o pacientes jóvenes que sufran depresión moderada a grave en combinación con la terapia psicológica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Episodios de depresión mayor

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada es de 20 mg al día. La dosis debe ser revisada y ajustada si es necesario, dentro de las 3 a 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento y, posteriormente, juzgada como clínicamente apropiada. Aunque a dosis más altas puede existir un incremento potencial de reacciones adversas, en algunos pacientes, con una respuesta insuficiente a 20 mg, la dosis puede ajustarse gradualmente hasta un máximo de 60 mg (ver sección 5.1). Los ajustes en la dosis se deben hacer cuidadosamente en los pacientes de forma individual, para mantener al paciente en la dosis eficaz más baja.

Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo suficiente de al menos 6 meses para asegurar que están libres de síntomas.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Adultos y personas de edad avanzada

La dosis recomendada es de 20 mg al día. Aunque a dosis más altas puede existir un incremento potencial de reacciones adversas, en algunos pacientes, si después de dos semanas de tratamiento no hay respuesta suficiente con 20 mg, la dosis puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 60 mg. 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 personas de edad avanzada

Se recomienda una dosis de 60mg/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 80mg/día.

Población pediátrica – Niños y adolescentes de 8 años en adelante (episodios de depresión mayor de moderados a graves)

Para pautas de dosificación en las que no se pueda usar esta concentración, otras formas farmacéuticas y concentraciones están disponibles.

El tratamiento debe comenzarse y monitorizarse bajo supervisión de un especialista. La dosis inicial es de 10mg/día. Los ajustes de las dosis han de hacerse cuidadosamente, de forma individualizada, para mantener al paciente en la dosis eficaz menor.

Después de 1 a dos semanas, la dosis puede incrementarse a 20 mg/día. La experiencia de los ensayos clínicos con dosis mayores de 20 mg es mínima. Sólo existen datos limitados a partir de 9 semanas de tratamiento.

Niños con peso bajo

Debido a los altos niveles en plasma en niños de bajo peso, el efecto terapéutico se puede alcanzar con una dosis menor (ver sección 5.2)

Para pacientes pediátricos que responden al tratamiento, la necesidad de continuar el tratamiento después de 6 meses debe ser revisado. Si no se alcanzan beneficios clínicos en 9 semanas, se debe replantear el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda precaución al incrementar la dosis, 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 insuficiencia 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 abstinencia observados tras la interrupción del tratamiento con fluoxetina

Se debe evitar la interrupción brusca. Para la interrupción del tratamiento con fluoxetina la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período al menos de 1 a 2 semanas para reducir el riesgo de sufrir síntomas de abstinencia (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se producen síntomas intolerables después de la disminución de la dosis o tras la interrupción del tratamiento, se debe considerar volver a la dosis previamente prescrita. A continuación su médico puede seguir disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

Forma de administración

Para administración oral.

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.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a fluoxetina o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica- Niños y adolescentes menores de 18 años

Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron observados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Fluoxetina sólo debe utilizarse en niños y adolescentes entre 8 y 18 años para el tratamiento de los episodios de depresión de moderados a graves y no debe ser utilizado para otras indicaciones.

Si, basándose en la necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, éste debe ser cuidadosamente monitorizado por la aparición de síntomas de suicidio. Además, sólo se dispone de escasa evidencia acerca de efectos a largo plazo sobre la seguridad de los niños y adolescentes, incluyendo los efectos en el crecimiento, maduración sexual y cognitiva, emocional y desarrollo conductual (ver sección 5.3).

En un estudio clínico de 19 semanas, se observó una disminución en altura y un aumento de peso en niños y adolescentes tratados con fluoxetina (ver sección 5.1). No se ha establecido si existe un efecto sobre la altura normal de los adultos. No se puede descartar la posibilidad de un retraso en la pubertad (ver secciones 5.3 y 4.8). El crecimiento y el desarrollo puberal (altura, peso, y grados de TANNER), deben ser, por lo tanto controlados durante y después del tratamiento con fluoxetina. Si bien es más lento, se debe considerar la remisión a un pediatra.

En ensayos pediátricos, se notificaron frecuentemente manía e hipomanía (ver sección 4.8). Por ello se recomienda una monitorización regular para la aparición de manía e hipomanía. El tratamiento con fluoxetina debe ser interrumpido en cualquier paciente que entre en fase maníaca.

Es importante que el prescriptor valore cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento para niños/jóvenes y/o sus padres.

Suicidio/ pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión está asociada a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (episodios suicidas). El riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse hasta las primeras semanas o más de tratamiento, se debe hacer un cuidadoso

seguimiento de los pacientes hasta que se produzca esa mejoría. Según la experiencia clínica, 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 aumento del riesgo de sufrir acontecimientos relacionados con el suicidio. Además estas enfermedades pueden ser comórbidas al trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones consideradas al tratar a pacientes con trastorno depresivo mayor deben, por tanto, considerarse al tratar a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

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

Una estrecha supervisión de los pacientes y en especial de aquellos que presentan un alto riesgo debería acompañar a la terapia con medicamentos, especialmente en el inicio del tratamiento y en los siguientes cambios de dosificación. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deberían estar informados sobre la necesidad de controlar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si estos síntomas aparecen.

Efectos cardiovasculares

Se han notificado durante el periodo post-comercialización casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares incluyendo torsades de pointes (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

Fluoxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades como el síndrome de QT largo congénito, antecedentes familiares de prolongación del QT u otras condiciones clínicas que predisponen a las arritmias (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia, bradicardia, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardiaca descompensada) o aumentado de exposición a fluoxetina (por ejemplo, disfunción 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 antes de iniciar el tratamiento una revisión electrocardiográfica.

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

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

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

Estos casos presentaron características semejantes al síndrome serotoninérgico (el cual puede confundirse con (o ser diagnosticado como) síndrome neuroléptico maligno). Ciproheptadina o dantroleno pueden ser de utilidad en los pacientes que experimenten estas reacciones. Los síntomas de una interacción de un medicamento con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, 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 irreversible no selectivo (ver sección 4.3). Debido a que el efecto de este último se mantiene durante dos semanas, el tratamiento con fluoxetina debe comenzarse 2 semanas tras la interrupción de un IMAO irreversible no selectivo. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

Síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con fluoxetina, particularmente cuando se administran en asociación con otros 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 otros antidepresivos, el tratamiento con fluoxetina se debe interrumpir en cualquier paciente que esté iniciando una fase maniaca.

Hemorragia

Ha habido casos de hemorragia cutánea tipo equimosis y púrpura con ISRS. La equimosis se ha comunicado como acontecimiento poco frecuente durante el tratamiento con fluoxetina. Se han comunicado 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 y 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, un potente inhibidor de CYP2D6, puede causar una disminución de las concentraciones de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes del tamoxifeno. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de fluoxetina durante el tratamiento con tamoxifeno siempre que sea posible (ver sección 4.5).

Acatisia/Agitación 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 suceda en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Diabetes

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

Función hepática/renal

Fluoxetina es metabolizada en gran parte por el hígado y excretada por los riñones. Se recomienda una dosis más baja (p.ej. dosis a días alternos) en pacientes con insuficiencia hepática significativa. Cuando se administró fluoxetina 20 mg/día durante 2 meses, aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de

filtración glomerular < 10 ml/min) que necesitaban diálisis no mostraron diferencias en los niveles plasmáticos de fluoxetina o norfluoxetina comparados con pacientes control con una función renal normal.

Erupción cutánea y reacciones alérgicas

Se ha comunicado, erupción cutánea, reacciones anafilácticas 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 abstinencia observados tras la interrupción del tratamiento con ISRS

Son comunes los síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento, particularmente si la interrupción se produce de forma brusca (ver sección 4.8). En ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas tras la interrupción del tratamiento tuvieron lugar en aproximadamente el 60% de los pacientes en ambos grupos, en el de la fluoxetina y en el placebo. De estas reacciones adversas, el 17% del grupo de fluoxetina y el 12% en el grupo placebo fueron de naturaleza grave

El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores entre los que se encuentran la duración del tratamiento, la dosis utilizada y el ritmo de reducción de la dosis. Los síntomas de retirada comunicados incluyeron mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea son las reacciones más comúnmente notificadas. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en intensidad. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días tras la interrupción del tratamiento. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en dos semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Se recomienda por lo tanto que cuando se desee suspender el tratamiento con fluoxetina se debe reducir gradualmente la dosis durante un periodo de al menos una o dos semanas o incluso meses según las necesidades del paciente. (Ver sección “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 a pacientes con tensión intraocular elevada o aquellos con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Disfunción sexual

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) 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.

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.ej., iproniazida)

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

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

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

Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

Metoprolol utilizado en insuficiencia cardíaca

El riesgo de efectos adversos de metoprolol, incluyendo bradicardia excesiva, puede incrementarse debido a la inhibición de su metabolismo por fluoxetina (ver sección 4.3).

Combinaciones no recomendadas

Tamoxifeno

Existen publicaciones que documentan la interacción farmacocinética entre los inhibidores de CYP2D6 y el tamoxifeno, mostrando una reducción del 65-75% en los niveles plasmáticos de uno de los metabolitos activos más importantes del tamoxifeno, es decir, endoxifeno. En algunos estudios se ha notificado una reducción de la eficacia del 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 se puede descartar la posibilidad de la reducción del efecto 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 metiltionina (azul de metileno)

Riesgo de síndrome serotoninérgico, incluyendo diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión o coma. Si no es posible evitar el uso concomitante de estas sustancias activas con fluoxetina, debe realizarse un seguimiento clínico estrecho y se debe comenzar utilizando las dosis más bajas recomendadas de los agentes concomitantes (ver sección 4.4).

Mequitazina

El riesgo de los efectos adversos de mequitazina (como prolongación del intervalo QT) puede incrementarse debido a una inhibición de su mecanismo por 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, buprenorfina, triptanos, triptófano, selegilina (IMAO-B), Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)

Se han notificado casos leves de síndrome serotoninérgico cuando se han administrado ISRS con medicamentos con efecto serotoninérgico. Por tanto, debe tomarse con precaución el uso concomitante de fluoxetina con estos medicamentos, con un seguimiento clínico más frecuente y estrecho (ver sección 4.4).

Prolongación del intervalo QT

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos entre fluoxetina y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. Un efecto aditivo de fluoxetina y estos medicamentos no puede ser excluido. Por tanto, se debe utilizar con precaución la administración conjunta de fluoxetina con medicamentos que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clase IA y III, antipsicóticos (por ejemplo, derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (por ejemplo esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina intravenosa, pentamidina), tratamiento contra la malaria en particular halofantrina, algunos antihistamínicos (astemizol, mizolastina) (ver secciones 4.4, 4.8 y 4.9).

Medicamentos que afectan a la hemostasis (anticoagulantes orales, independientemente de su mecanismo, antiagregantes plaquetarios incluyendo aspirina y AINEs)

Riesgo de incremento en el sangrado. Se debe realizar un seguimiento clínico más frecuente de RIN (rango internacional normalizado) con anticoagulantes orales. Puede ser adecuado realizar un ajuste de dosis durante el tratamiento con fluoxetina y tras su interrupción (ver secciones 4.4 y 4.8).

Ciproheptadina

Se han comunicado casos individuales de actividad antidepresiva reducida de fluoxetina cuando se utiliza en combinación con ciproheptadina.

Medicamentos que inducen hiponatremia:

La hiponatremia es un efecto adverso de fluoxetina. Su uso en combinación con otros agentes asociados con hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina, carbamazepina y oxcarbazepina) puede incrementar el riesgo (ver sección 4.8).

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

Las convulsiones son un efecto adverso de fluoxetina. Su uso en combinación con otros agentes que pueden disminuir el umbral convulsivo (por ejemplo, ADTs, otros ISRS, fenotiazinas, butirofenonas, mefloquina, cloroquina, bupropion, tramadol) puede incrementar el riesgo.

Otros medicamentos metabolizados por CYP2D6

Fluoxetina es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6, por lo que los tratamientos concomitantes con medicamentos que sean también metabolizados por este sistema enzimático pueden conducir a interacciones medicamentosas, especialmente los que tengan un estrecho margen terapéutico (como flecainida, propafenona y nebivolol) y aquellos en los que se está realizando un ajuste de dosis, pero también con atomoxetina, carbamazepina, antidepresivos tricíclicos y risperidona. Deben ser iniciados o ajustados al mínimo rango terapéutico. Esto también será aplicable si fluoxetina ha sido utilizada en las 5 semanas previas.

Población pediátrica

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, especialmente al final del embarazo, pueden aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos en 1000 embarazos. En la población en general se producen de 1 a 2 casos de HPPRN en 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 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 y 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 con animales han demostrado que fluoxetina puede afectar la calidad del esperma (ver sección 5.3).

Informes de casos en humanos con algún ISRS han demostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. Hasta el momento no se ha observado impacto sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

Las siguientes frecuencias han sido calculadas a partir de ensayos clínicos en adultos ($n = 9.297$) y de notificaciones espontáneas.

Frecuencia estimada: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
------------	-------------------	------------------------	--------------	-------------------------------

frecuentes				
<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 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 Excitación Euforia Pensamientos anormales Orgasmo anormal ⁵ Bruxismo Comportamiento y pensamientos suicidas ⁶	Hipomanía Manía Alucinaciones Agitación Ataques de pánico Confusión Disfemia Agresión	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Cefalea	Trastornos de la atención Mareos Disgeusia Letargo Somnolencia ⁷ Temblor	Hiperactividad psicomotriz Discinesia Ataxia Alteración del equilibrio Mioclonía Alteraciones de la memoria	Convulsiones Acetasia 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 \geq 450 mseg) ⁸		Arritmia ventricular incluyendo torsades de pointes	
<i>Trastornos vasculares</i>				
	Eritema ⁹	Hipotensión	Vasculitis Vasodilatación	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				

	Bostezos	Disnea Epistaxis	Faringitis Alteraciones pulmonares (procesos inflamatorios de diferente histopatología y/o fibrosis) ¹⁰	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Diarrea Náusea	Vómitos Dispepsia Xerostomía	Disfagia Hemorragia gastrointestinal ¹¹	Dolor esofágico	
<i>Trastornos hepato biliares</i>				
			Hepatitis idiosincrásica	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
	Exantema ¹² Urticaria Prurito Hiperhidrosis	Alopecia Mayor tendencia a la equimosis Sudores fríos	Angioedema Equimosis Fotosensibilidad Púrpura Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidermica tóxica (syndrome Lyell)	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				
	Artralgia	Espasmos musculares	Mialgia	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				
	Micción frecuente ¹³	Disuria	Retención urinaria Trastorno de la micción	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				
	Hemorragia ginecológica ¹⁴ Disfunción eréctil Trastornos de la eyaculación ¹⁵	Disfunción sexual ¹⁶	Galactorrea Hiperprolactinemia Priapismo	Hemorragia posparto ¹⁸
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
Fatiga ¹⁷	Inquietud Escalofríos	Malestar Sensación anormal Sensación de frío Sensación de calor	Hemorragia de la mucosa	
<i>Exploraciones complementarias</i>				
	Pérdida de peso	Aumento de las transaminasas Aumento de la gamma-glutamyltransferasa		

¹ Incluye anorexia

² Incluye despertar de madrugada, insomnio inicial e insomnio intermedio

³ Incluye pérdida de la libido

⁴ Incluye pesadillas

⁵ Incluye anorgasmia

⁶ Incluye suicidio consumado, ideación suicida asociada a la depresión, autolesión intencionada, ideas de autolesión, comportamiento suicida, ideación suicida, intento de suicidio, pensamientos pesimistas, comportamiento autolesivo. Estos síntomas pueden ser debidos a la enfermedad subyacente

⁷ Incluye hipersomnio, sedación

⁸ En base a mediciones electrocardiográficas de ensayos clínicos

⁹ Incluye sofocos

¹⁰ Incluye atelectasia, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis

¹¹ Incluye con mayor frecuencia hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, hemorragia rectal, diarrea hemorrágica, melenas y úlcera hemorrágica ² Incluye eritema, erupción exfoliativa, sarpullido, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción vesicular, erupción con eritema umbilical

¹³ Incluye polaquiuria

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

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

¹⁶ 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 y 4.6).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Suicidio/ pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

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

Fracturas óseas

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

Síntomas de abstinencia observados con la retirada del tratamiento con fluoxetina

La suspensión de fluoxetina suele provocar síntomas de abstinencia. Las reacciones descritas con mayor frecuencia son mareos, trastornos sensoriales (incluida la parestesia), alteraciones del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea. En general, estos acontecimientos son leves o moderados y autolimitantes; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves o prolongados (ver sección 4.4). Por tanto, se recomienda que, cuando ya no se precise tratamiento con fluoxetina, la retirada se realice de forma gradual mediante la reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica (ver secciones 4.4 y 5.1)

Se han observado específicamente en esta población reacciones adversas adicionales que se describen a continuación. Las frecuencias para estos acontecimientos se basan en exposiciones de ensayos clínicos pediátricos (n = 610).

En ensayos clínicos pediátricos, los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y la hostilidad (los acontecimientos comunicados fueron: ira, irritabilidad, agresión, agitación, síndrome de activación) reacciones maníacas, incluyendo manía e hipomanía (sin episodios previos comunicados en estos pacientes) y epistaxis, fueron comúnmente comunicados y se observaron con más frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos que en los tratados con placebo..

También se han descrito casos aislados de retraso en el crecimiento a partir del uso clínico (ver sección 5.1).

En ensayos clínicos pediátricos, el tratamiento con fluoxetina también se ha asociado a una reducción en los niveles de fosfatasa alcalina.

Se han notificado casos aislados de acontecimientos adversos que posiblemente indican retraso en la maduración sexual o disfunción sexual a partir del uso clínico pediátrico (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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

Manejo

Se recomienda monitorizar los signos cardiacos y vitales, junto con medidas sintomáticas y de apoyo. No se conoce antídoto específico.

La diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión es poco probable que 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 farmacológico: Inhibidores de la recaptación de serotonina
Código ATC: N06A B03.

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Episodios de depresión mayor

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 de pacientes con depresión mayor hay un llano en la curva dosis- respuesta, que no sugiere un avance en términos de eficacia de la utilización de dosis mayores que la recomendada. No obstante, el aumento de la dosis puede ser beneficioso para 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 diariamente durante 14 días) durante 3 ciclos, se observó una mejoría en el parámetro de eficacia primaria (Daily Record of Severity of Problems score). No obstante, no se pueden obtener conclusiones sobre eficacia y duración del tratamiento de estos estudios.

Población pediátrica

Episodios de depresión mayor

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.

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 estado estacionario se alcanzan después de la dosificación durante varias semanas. Las concentraciones plasmáticas de estado estacionario 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 semivida 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 media de la concentración de fluoxetina en niños es aproximadamente 2 veces mayor que la observada en adolescentes y la media de la concentración de norfluoxetina es 1,5 veces mayor. El estado estacionario de las concentraciones en sangre depende del peso corporal y son mayores en los niños con peso menor (ver sección 4.2). Como en los adultos, la fluoxetina y la norfluoxetina se acumulan extensamente siguiendo una dosificación oral múltiple; el estado estacionario de las concentraciones se logró entre las 3 a 4 semanas de dosificación diaria.

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática (cirrosis hepática), la semivida 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 estado estacionario.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Estudios con animales adultos

En un estudio de reproducción con ratas de segunda generación, 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 dosis en la dieta suministrada fueron aproximadamente equivalentes a 1,5, 3,9 y 9,7 mg de fluoxetina por Kg de peso.

Los ratones macho tratados diariamente durante 3 meses con fluoxetina en dosis aproximadamente equivalentes a 31 mg/Kg mostraron una disminución en el peso de los testículos e hipoespermatogénesis. Sin embargo, como signos significativos de toxicidad se observaron que esta dosis excedió de la dosis máxima tolerada (DMT).

Estudios en animales jóvenes

En un estudio de toxicología juvenil en ratas CD, la administración de 30 mg/kg/día de fluoxetina hidrocloreuro en los días postnatales del 21 al 90 tuvo como resultado una degeneración testicular y necrosis, vacuolización epididimal epitelial, inmadurez e inactividad del tracto reproductivo femenino y decrecimiento de la fertilidad. Se dan retrasos en la maduración sexual en hombres (10 y 30 mg/kg/día) y mujeres (30 mg/kg/día). La importancia de estos descubrimientos en humanos es desconocida. A las ratas que se les administró 30mg/kg/día también tuvieron un decrecimiento en la longitud del fémur comparado con el control y la degeneración músculo esqueleto, necrosis y regeneración. Con 10 mg/kg/día, los niveles en plasma en animales alcanzaron aproximadamente de 0,8 a 8,8 veces más (fluoxetina) y 3,6 a 23,2 veces más (norfluoxetina) que en aquellos observados en pacientes pediátricos. Para 3 mg/kg/día, los niveles en plasma en animales alcanzaron aproximadamente 0,04 a 0,5 veces más (fluoxetina) y 0,3 a 2,1 veces más que (norfluoxetina), los habituales alcanzados en pacientes pediátricos.

Un estudio en ratones jóvenes indicó que la inhibición de los transportadores de serotonina evita el incremento de la formación del hueso. Esta conclusión parece estar apoyada por los hallazgos clínicos. La reversibilidad de este efecto no se ha establecido.

Otro estudio en ratones jóvenes (tratados en post-natal días 4 a 21) ha demostrado que la inhibición del transportador de serotonina tuvo efectos duraderos en el comportamiento de los ratones. No hay información sobre si el efecto es reversible. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido establecida

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cada cápsula contiene:

Sílice coloidal anhidra,
Almidón de maíz pregelatinizado y
Emulsión de simeticona al 30%.

Cada cubierta de cápsula contiene:

Carmín Índigo (E132),
Dióxido de Titanio (E-171) y
Gelatina

Tinta de impresión:

Shellac (E-904),
Óxido de hierro negro (E-172) y
Propilenglicol (E-1520).

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 en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters transparentes de PVC/PVdC sellados con una lámina de aluminio o blisters blancos opacos de PVC/PVdC sellados con una lámina de aluminio.

Tamaños de envases: 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 70,90, 98 100 ó 500 cápsulas (solo envase clínico) cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

64.787

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

Fecha de la primera autorización: Mayo 2002

Renovación de la autorización de comercialización: Diciembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021

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