

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluoxetina Apotex 20 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 22,4 mg de hidrocloreuro de fluoxetina equivalentes a 20 mg de fluoxetina.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas de gelatina dura de color verde claro opaco/amarillo estándar opaco, de tamaño 3, con la inscripción “BJ” en la cabeza y “F20” en el cuerpo, que contienen polvo blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

Episodios de depresión mayor.

Trastorno obsesivo-compulsivo.

Bulimia nerviosa: la fluoxetina está indicada como complemento psicoterapéutico para la reducción de los atracones y las purgas.

Población pediátrica - Niños y adolescentes a partir de los 8 años:

Episodio de depresión mayor moderado o grave si la depresión no responde al tratamiento psicológico después de 4-6 sesiones. La medicación antidepresiva en niños o personas jóvenes con depresión moderada o grave solo debe proporcionarse en combinación con tratamiento psicológico simultáneo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Episodios de depresión mayor

Adultos y pacientes de edad avanzada: la dosis recomendada es de 20 mg al día. En caso necesario, la dosis debe revisarse y ajustarse en las primeras 3 o 4 semanas de tratamiento y, a partir de entonces, según criterio clínico. Si bien es más probable que se produzcan reacciones adversas con dosis más elevadas, en algunos pacientes con respuesta insuficiente a la dosis de 20 mg esta puede aumentarse progresivamente hasta un máximo de 60 mg (ver sección 5.1). Los ajustes de la dosis deben llevarse a cabo con cuidado y de forma individualizada para mantener la dosis eficaz mínima en cada paciente.

Los pacientes con depresión deben recibir tratamiento durante un período suficiente de al menos 6 meses para garantizar la desaparición de todos los síntomas.

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

Adultos y pacientes de edad avanzada: la dosis recomendada es de 20 mg al día. Si bien es más probable que se produzcan reacciones adversas con dosis más elevadas, en algunos pacientes, si no se produce respuesta suficiente a la dosis de 20 mg después de dos semanas, esta puede aumentarse progresivamente hasta un máximo de 60 mg.

Si no se observa mejora en un plazo de 10 semanas, debe reconsiderarse el tratamiento con fluoxetina. Si se ha obtenido una buena respuesta terapéutica, puede continuarse el tratamiento con una dosis ajustada individualmente. Si bien no existen estudios sistemáticos que indiquen durante cuánto tiempo debe continuarse con el tratamiento de fluoxetina, el TOC es una enfermedad crónica y es razonable considerar su continuación durante más de 10 semanas en los pacientes que presenten respuesta. Los ajustes de la dosis deben llevarse a cabo con cuidado en cada paciente para mantener la dosis eficaz mínima. La necesidad de tratamiento debe reevaluarse de forma periódica. Algunos médicos recomiendan psicoterapia conductual concomitante para los pacientes que han respondido bien a la farmacoterapia.

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 diaria de 60 mg. No se ha demostrado la eficacia a largo plazo (más de 3 meses) en la bulimia nerviosa.

Todas las indicaciones: Adultos: la dosis recomendada puede incrementarse o reducirse. Las dosis superiores a 80 mg/día no se han evaluado de forma sistemática.

Población pediátrica - Niños y adolescentes a partir de 8 años (episodio de depresión mayor moderado o grave):

El inicio y el control del tratamiento deben contar con la supervisión de un especialista. La dosis inicial es de 10 mg al día. Los ajustes de la dosis deben llevarse a cabo con cuidado y de forma individualizada para mantener la dosis eficaz mínima en cada paciente.

Después de una o dos semanas, la dosis puede incrementarse a 20 mg/día. La experiencia en ensayos clínicos con dosis diarias superiores a 20 mg es mínima. Se dispone de datos limitados sobre el tratamiento durante más de 9 semanas.

Niños de bajo peso: debido a las concentraciones plasmáticas elevadas en niños de bajo peso, el efecto terapéutico puede alcanzarse con dosis menores (ver sección 5.2).

En el caso de pacientes pediátricos que respondan al tratamiento, debe revisarse la necesidad de continuar el tratamiento después de 6 meses. Si no se alcanza beneficio clínico en un plazo de 9 semanas, debe reconsiderarse el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada: debe extremarse la precaución cuando se aumenta la dosis y, por lo general, la dosis diaria no debe superar los 40 mg. La dosis máxima recomendada es de 60 mg al día.

Insuficiencia hepática

Debe considerarse una dosis menor o menos frecuente (p. ej., 20 mg a días alternos) en pacientes con disfunción hepática (ver sección 5.2), o en pacientes en los que la medicación concomitante pueda interaccionar con la fluoxetina (ver sección 4.5).

Síntomas de abstinencia observados con la retirada de Fluoxetina Accord: debe evitarse la retirada brusca. Cuando se suspende el tratamiento con Fluoxetina Accord, la dosis debe reducirse gradualmente durante un período de como mínimo una o dos semanas para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se producen síntomas no tolerables después de la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento, debe considerarse retomar la dosis anteriormente prescrita. Posteriormente, el médico puede seguir reduciendo la dosis, pero de forma más gradual.

Forma de administración

Para administración por vía oral.

Fluoxetina puede administrarse como dosis única o dividida, durante o entre las comidas.

Cuando se suspende la administración, el principio activo sigue en el organismo durante semanas, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de iniciar o suspender el tratamiento.

Las cápsulas y la solución oral son bioequivalentes.

4.3. Contraindicaciones

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

Inhibidores de la monoaminoxidasa: se han descrito casos de reacciones graves y, en ocasiones, mortales en pacientes que recibieron un ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) y en pacientes que han suspendido recientemente un tratamiento con ISRS y han comenzado con un IMAO. El tratamiento con fluoxetina no debe iniciarse antes de 2 semanas después de la suspensión de un IMAO irreversible o del día después de la suspensión de tratamiento con un IMAO-A reversible.

Existen casos de pacientes que presentaban características similares a las del síndrome serotoninérgico (lo que puede parecerse al síndrome neuroléptico maligno y diagnosticarse como tal). Ciproheptadina o dantroleno pueden beneficiar a los pacientes que experimentan dichas reacciones. Los síntomas de interacción farmacológica con un IMAO incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales, cambios del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema, progreso hacia el delirio y coma.

Por tanto, el uso de fluoxetina está contraindicado en combinación con un IMAO no selectivo. Asimismo, deben pasar al menos 5 semanas desde la suspensión del tratamiento con fluoxetina antes de empezar con un IMAO. Si se ha prescrito fluoxetina de forma crónica o a una dosis elevada, debe considerarse un intervalo superior.

No se recomienda la combinación de fluoxetina con un IMAO reversible (p. ej., moclobemida, linezolid, cloruro de metiltionina (también llamado azul de metileno; un IMAO reversible no selectivo indicado para el tratamiento de la metahemoglobinemia inducida por un producto medicinal o químico)). El tratamiento con fluoxetina puede iniciarse el día después de la suspensión del tratamiento con un IMAO reversible.

En circunstancias excepcionales, linezolid (un antibiótico que es un IMAO reversible no selectivo) se puede dar en combinación con fluoxetina siempre que haya condiciones para poder hacer una observación minuciosa de los síntomas del síndrome serotoninérgico y del control de la presión arterial.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica - *niños y adolescentes menores de 18 años*: en niños y adolescentes tratados con antidepresivos se observaron comportamientos relacionados con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente agresión, comportamiento de confrontación e ira) con mayor frecuencia que en los tratados con placebo. Fluoxetina Accord solo debe utilizarse en niños y adolescentes de 8 a 18 años para el tratamiento de episodios de depresión mayor moderados o graves y no debe utilizarse para otras indicaciones. Sin embargo, si se decide tratar basándose en una necesidad clínica, debe realizarse un control estrecho del paciente para detectar la presencia de síntomas suicidas. Además, se dispone de indicios limitados sobre el efecto a largo plazo sobre la seguridad en niños y adolescentes, incluidos los efectos sobre el crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo, emocional y conductual (ver sección 5.3).

En un ensayo clínico de 19 semanas, se observó una reducción en la ganancia de estatura y peso en niños y adolescentes tratados con fluoxetina (ver sección 4.8). No se ha establecido si tiene algún efecto sobre la capacidad de alcanzar la estatura normal del adulto. Tampoco se puede descartar la posibilidad de un retraso en la pubertad (ver secciones 5.3 y 4.8). Por tanto, deben supervisarse el crecimiento y el desarrollo puberal (estatura, peso y estadio de TANNER) durante y después del tratamiento con fluoxetina. Si alguno de estos se ralentiza, debe considerarse la derivación a un pediatra.

En ensayos pediátricos se describieron con frecuencia casos de manía e hipomanía (ver sección 4.8). Por tanto, se recomienda controlar de forma periódica la aparición de manía/hipomanía. El tratamiento con fluoxetina debe suspenderse en todos los pacientes que entren en una fase maníaca.

Es importante que el encargado de la prescripción comente claramente los riesgos y los beneficios del tratamiento con el niño/joven o sus padres.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

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

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

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y 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 inicio del tratamiento 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 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, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que puede evolucionar hasta delirium o coma.

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

Síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con fluoxetina, particularmente cuando se

administran en asociación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre otros L-triptófano) y/o neurolépticos (ver sección 4.5). Dado que estos síndromes pueden dar lugar a situaciones que amenazan potencialmente 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 infrecuente durante el tratamiento con fluoxetina. Se han comunicado raramente otras manifestaciones hemorrágicas (p.ej. hemorragias ginecológicas, hemorragia gastrointestinal y otras hemorragias cutáneas o mucosas). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con ISRS particularmente en uso concomitante con anticoagulantes orales, medicamentos que se saben que afectan a la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos tales como clozapina, fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, aspirina, AINES) u otros medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia así como en pacientes con un historial de trastornos hemorrágicos

Convulsiones: las convulsiones representan un riesgo potencial de los fármacos antidepresivos. Por ello, del mismo modo que con otros antidepresivos, la fluoxetina debe introducirse con cuidado en pacientes con antecedentes de convulsiones. Debe suspenderse el tratamiento en cualquier paciente que presente convulsiones o en los que se observe un aumento en la frecuencia de estas. El uso de fluoxetina debe evitarse en pacientes con trastornos convulsivos inestables/epilepsia y debe supervisarse minuciosamente a los pacientes con epilepsia controlada (ver sección 4.5).

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

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

Acatisia/Inquietud psicomotora

El uso de fluoxetina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y por la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad de permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca en las primeras

semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Diabetes: en pacientes con diabetes, el tratamiento con ISRS puede modificar el control glucémico. Se ha producido hipoglucemia durante el tratamiento con fluoxetina e hiperglucemia después de la suspensión. Es posible que deban ajustarse las dosis de insulina o hipoglucemiantes orales.

Función hepática/renal

Fluoxetina es metabolizada en gran parte por el hígado y excretada por los riñones. Se recomienda una dosis más baja p.ej. dosis a días alternos en pacientes con disfunción hepática significativa. Cuando se administró fluoxetina 20 mg/día durante 2 meses, aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 10 ml/min) que necesitaban diálisis no mostraron diferencias en los niveles plasmáticos de fluoxetina o norfluoxetina comparados con pacientes control con una función renal normal.

Erupción cutánea y reacciones alérgicas

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

Pérdida de peso

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

Disfunción sexual

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

Síntomas de abstinencia observados con la retirada del tratamiento con ISRS: es frecuente que se produzcan síntomas de abstinencia cuando se suspende el tratamiento, especialmente si se realiza de forma brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados con la retirada del tratamiento se produjeron en aproximadamente el 60% de los pacientes tanto del grupo de fluoxetina como de placebo. De estos acontecimientos adversos, el 17% del grupo de fluoxetina y el 12% del grupo de placebo fueron graves.

El riesgo de los síntomas de abstinencia puede depender de varios factores, incluidas la duración y la dosis de tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Las reacciones descritas con mayor frecuencia son mareos, trastornos sensoriales (incluida la parestesia), alteraciones del sueño (incluido el insomnio y los sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas o vómitos, temblores y cefalea. En general, estos síntomas son leves o moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Normalmente se producen en los primeros días de la suspensión del tratamiento. Por lo general, estos síntomas son de resolución espontánea y normalmente se resuelven en un plazo de 2 semanas, si bien en algunas personas pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por tanto, se recomienda que Fluoxetina Accord se reduzca gradualmente cuando se suspenda el tratamiento durante un período de al menos una o dos semanas de acuerdo con las necesidades de los pacientes (ver “*Síntomas de abstinencia observados con la retirada de Fluoxetina Cápsulas*, sección 4.2).

Midriasis:

Se han descrito casos de midriasis en asociación con fluoxetina, por lo que se debe tener especial cuidado cuando se prescriba fluoxetina a pacientes con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Semivida: las prolongadas semividas de eliminación de fluoxetina y norfluoxetina deben tenerse en cuenta (ver sección 5.2) cuando se consideran las interacciones farmacológicas farmacodinámicas o farmacocinéticas (p. ej., cuando se cambia de fluoxetina a otros antidepresivos).

Combinaciones contraindicadas

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

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

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

Metoprolol utilizado en 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 inhibidores de CYP2D6 y tamoxifeno, mostrando una reducción del 65-75% en los niveles plasmáticos de uno de los metabolitos activos más importantes del tamoxifeno, el 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 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 linezolida 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, 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 normatizado) 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 flecaínida, 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de defectos congénitos cardiovasculares, asociado con el uso de fluoxetina *durante el primer trimestre del embarazo. El mecanismo se desconoce. 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 frente a un 1/100 en la población general.*

Los datos epidemiológicos indican que el uso de ISRS durante el embarazo, especialmente al final del embarazo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (PPHN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos en 1000 embarazos. En la población general el riesgo observado es de 1 ó 2 casos de PPHN en 1000 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 notificado algunos efectos en neonatos: irritabilidad, temblor, hipotonía, llanto persistente, dificultad para mamar o para dormir.

Estos síntomas pueden indicar efectos serotoninérgicos o un síndrome de abstinencia. El momento en que se producen y la duración de estos síntomas pueden estar relacionados con la prolongada semivida de la fluoxetina (4-6 días) y su metabolito activo, norfluoxetina (4-16 días).

Lactancia: se sabe que la fluoxetina y su metabolito, norfluoxetina, se excretan en la leche materna humana. Se han descrito acontecimientos adversos en lactantes. Si el tratamiento con fluoxetina se estima necesario, debe considerarse la suspensión de la lactancia; sin embargo, si se continúa, debe prescribirse la dosis eficaz mínima de fluoxetina.

Fertilidad: Datos en animales han mostrado que fluoxetina puede afectar a la calidad del esperma (ver sección 5.3). Algunos informes de casos en humanos tratados con ISRS muestran que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible. Por el momento, no se ha observado impacto en la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de fluoxetina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Aunque se ha demostrado que la fluoxetina no afecta al rendimiento psicomotor en voluntarios sanos, cualquier fármaco psicoactivo puede afectar al juicio o las habilidades. Debe aconsejarse a los pacientes

que eviten conducir o utilizar maquinaria peligrosa hasta que estén seguros de que su capacidad no se ve afectada.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia en 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.

b. 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 adversas son comunes a las de otros ISRS.

Las siguientes frecuencias han sido calculadas a partir de ensayos clínicos en adultos (n = 9297) y de notificaciones espontáneas.

Frecuencia estimada: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $<1/1.000$)

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
			Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
			Reacción Anafiláctica Enfermedad del suero
<i>Trastornos endocrinos</i>			
			Secreción inapropiada de 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 elevado del ánimo Estado eufórico del ánimo Pensamiento anormal Orgasmo anormal ⁵ Bruxismo Comportamiento y pensamientos suicidas ⁶	Hipomanía Manía Alucinaciones Agitación Ataques de pánico Confusión Disfemia Agresividad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Dolor de cabeza	Alteración de la atención Mareos Disgeusia Letargo	Hiperactividad psicomotora Discinesia Ataxia Trastorno del equilibrio	Convulsión Acatisia Síndrome bucogloso Síndrome serotoninérgico

	Somnolencia ⁷ Temblor	Mioclonía Alteraciones de la memoria	
<i>Trastornos oculares</i>			
	Visión borrosa	Midriasis	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
		Tinnitus	
<i>Trastornos cardíacos</i>			
	Palpitaciones Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (QTcF =450 mseg) ⁸		Arritmia ventricular incluyendo <i>torsades de pointes</i>
<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 Náuseas	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 Prurito Hiperhidrosis	Alopecia Aumento de la tendencia a tener hematomas Sudor frío	Angioedema Equimosis Reacción de fotosensibilidad Púrpura Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
	Artralgia	Espasmos musculares	Mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
	Orinar con frecuencia ¹³	Disuria	Retención urinaria Trastorno de la micción
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
	Hemorragia ginecológica ¹⁴ Disfunción eréctil Trastorno de la eyaculación ¹⁵	Disfunción sexual	Galactorrea Hiperprolactinemia Priapismo
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Fatiga ¹⁶	Sensación de nerviosismo Escalofríos	Malestar Sensación anormal	Hemorragia de mucosas

		Sensación de frío Sensación de calor	
<i>Exploraciones complementarias</i>			
	Disminución del peso	Incremento de transaminasas Incremento de gamma glutamil transpeptidasa	

¹ Incluye anorexia

² Incluye despertar de madrugada, insomnio inicial, insomnio medio

³ Incluye pérdida de la libido

⁴ Incluye pesadillas

⁵ Incluye anorgasmia

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

⁷ Incluye hipersomnio, sedación

⁸ En base a mediciones electrocardiográficas de ensayos clínicos

⁹ Incluye sofocos

¹⁰ Incluye atelectasia, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis

¹¹ Incluye con mayor frecuencia hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, hemorragia rectal, diarrea hemorrágica, melenas y úlcera hemorrágica gástrica

¹² Incluye eritema, erupción exfoliativa, sarpullido, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción vesicular, erupción con eritema umbilical

¹³ Incluye polaquiuria

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

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

¹⁶ Incluye astenia

c. Descripción de determinadas reacciones adversas

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico: Se han notificado casos de ideas, pensamiento y comportamiento suicida durante la terapia con fluoxetina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Fracturas óseas: Estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes de 50 años de edad o más mayores, muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que recibieron ISRS y antidepresivos tricíclicos (ATC). El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con fluoxetina: La interrupción del tratamiento con fluoxetina frecuentemente conduce a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones más frecuentemente comunicadas son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza. Generalmente, estos acontecimientos son de leve a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados (ver sección 4.4). Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con Prozac, se realice una interrupción gradual de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica (ver secciones 4.4 y 5.1)

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

Los casos de sobredosis de fluoxetina sola suelen tener una evolución leve. Los síntomas de sobredosis incluyen náuseas, vómitos, convulsiones, disfunción cardiovascular que va de arritmias asintomáticas (incluyendo ritmo nodal y arritmias ventriculares) o cambios electrocardiográficos indicativos de prolongación del intervalo QTc hasta parada cardíaca (incluyendo casos muy raros de Torsade de Pointes), a parada cardíaca, disfunción pulmonar y signos de alteración del SNC que van de excitación al coma. La mortalidad atribuida a la sobredosis solo de fluoxetina es extremadamente rara. Se recomienda llevar a cabo un control cardíaco y de las constantes vitales, así como el uso de medidas complementarias y sintomáticas generales. No se conocen antídotos específicos.

Manejo Es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión resulten beneficiosas. El carbón activado, que puede utilizarse con sorbitol, puede ser tanto o más efectivo que la emesis o el lavado. En el tratamiento de la sobredosis debe considerarse la posibilidad de implicación de varios fármacos. Puede ser necesario un control médico estricto en pacientes que han tomado cantidades excesivas de antidepresivos tricíclicos si también están tomando, o han tomado recientemente, fluoxetina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

Código ATC: N06A B03.

Mecanismo de acción

La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, lo que probablemente explica su mecanismo de acción. La fluoxetina no tiene prácticamente afinidad por otros receptores, como los receptores α_1 -, α_2 - y β -adrenérgicos; serotoninérgicos; dopaminérgicos; histaminérgicos 1; muscarínicos; y gabaérgicos.

Eficacia clínica y seguridad

Episodios de depresión mayor: se han llevado a cabo ensayos clínicos con episodios de depresión mayor frente a placebo y controles con principio activo. La fluoxetina ha demostrado ser significativamente más efectiva que placebo según la escala de evaluación de la depresión de Hamilton (HAM-D). En estos estudios, la fluoxetina produjo una tasa de respuesta (definida con una reducción del 50% en la puntuación de HAM-D) y de remisión significativamente superior a placebo.

Respuesta a la dosis: en los estudios de dosis fijas en pacientes con depresión mayor, hay una curva plana de respuesta a la dosis, lo que no indica ventajas en términos de eficacia del uso de dosis superiores a las recomendadas. Sin embargo, según la experiencia clínica, el aumento de la dosis puede resultar beneficioso para algunos pacientes.

Trastorno obsesivo-compulsivo: en ensayos a corto plazo (menos de 24 semanas), la fluoxetina ha demostrado ser significativamente más efectiva que placebo. Se produjo un efecto terapéutico con 20 mg/día, pero las dosis superiores (40 o 60 mg/día) mostraron una tasa de respuesta superior. En estudios a largo plazo (tres fases de extensión de estudios a corto plazo y un estudio de prevención de recaída) no se ha demostrado la eficacia.

Bulimia nerviosa: en ensayos a corto plazo (menos de 16 semanas), en pacientes ambulatorios que cumplieron los criterios del DSM-III-R de bulimia nerviosa, fluoxetina 60 mg/día demostró ser significativamente más efectiva que placebo para la reducción de los atracones y las purgas. Sin embargo, no pueden extraerse conclusiones sobre la eficacia a largo plazo.

Se llevaron a cabo dos estudios controlados con placebo en pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos de trastorno disfórico premenstrual (TDPM) según el DSM-IV. Se incluyó a los pacientes que presentaron síntomas de gravedad suficiente para afectar a la función social y ocupacional y a las relaciones con los demás. Se excluyó a los pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales. En el primer estudio de administración diaria continua de 20 mg durante 6 ciclos, se observó mejora en el parámetro principal de eficacia (irritabilidad, ansiedad y disforia). En el segundo estudio, con administración intermitente en la fase lútea (20 mg diarios durante 14 días) durante 3 ciclos, se observó mejora en el parámetro principal de eficacia (*Daily Record of Severity of Problems score*). No obstante, no se pueden obtener conclusiones definitivas sobre la eficacia y la 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. La fluoxetina, a dosis de 20 mg, demostró ser significativamente más eficaz que placebo en dos ensayos fundamentales a corto plazo, determinado por 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 cumplieron los criterios para EDM moderados o graves (DSM-III o DSM-IV) en tres evaluaciones diferentes llevadas a cabo por psiquiatras infantiles en activo. La eficacia de los ensayos de fluoxetina podría depender de la inclusión de una población de pacientes selectiva (una que no se haya recuperado espontáneamente en un período de 3-5 semanas y cuya depresión persistió a pesar de una atención considerable). Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la eficacia durante más de 9 semanas. En general, la eficacia de la fluoxetina fue modesta. Las tasas de respuesta (el criterio principal de valoración, definido como una reducción del 30% en la puntuación de la CDRS-R) demostraron una diferencia estadísticamente significativa en uno de los dos estudios fundamentales (58% para fluoxetina frente al 32% para placebo, $p = 0,013$; y 65% para fluoxetina frente al 54% para placebo, $p = 0,093$). En estos dos estudios, los cambios medios absolutos en la CDRS-R desde el inicio hasta el final del estudio fueron de 20 para fluoxetina frente a 11 para placebo, $p = 0,002$; y de 22 para fluoxetina frente a 15 para placebo, $p < 0,001$.

Efectos en el crecimiento, ver secciones 4.4 y 4.8:

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción: la fluoxetina se absorbe bien en el tubo digestivo tras la administración oral. La biodisponibilidad no se ve afectada por el consumo de alimentos.

Distribución: la fluoxetina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (aproximadamente en un 95%) y tiene una amplia distribución (volumen de distribución: 20-40 l/kg). Tras la administración durante varias semanas se alcanza un equilibrio en las concentraciones plasmáticas. Las concentraciones en equilibrio después de la administración prolongada son similares a las concentraciones observadas a las 4 ó 5 semanas.

Biotransformación: la fluoxetina presenta un perfil farmacocinético no lineal con efecto hepático de primer paso. La concentración plasmática máxima se alcanza generalmente entre 6 y 8 horas después de la administración. La fluoxetina se metaboliza en gran medida por medio de la enzima polimórfica CYP2D6. La fluoxetina se metaboliza principalmente a través del hígado para dar lugar al metabolito activo norfluoxetina (desmetilfluoxetina), por desmetilación.

Eliminación: la semivida de eliminación de la fluoxetina es de 4 a 6 días y la de la norfluoxetina de 4 a 16 días. Estas semividas prolongadas hacen que el fármaco permanezca durante 5-6 semanas después de la suspensión del tratamiento. La excreción se produce principalmente (aproximadamente el 60%) por vía renal. La fluoxetina se excreta en la leche materna.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: los parámetros cinéticos no se ven alterados en pacientes de edad avanzada sanos en comparación con los sujetos más jóvenes.

Población pediátrica: la concentración media de fluoxetina en niños es aproximadamente 2 veces mayor que la observada en adolescentes, y la concentración media de norfluoxetina es 1,5 veces superior. Las concentraciones plasmáticas en equilibrio dependen del peso corporal y son superiores en niños de menor peso (ver sección 4.2). Del mismo modo que en los adultos, la fluoxetina y norfluoxetina se acumularon en gran medida tras la administración oral múltiple, y las concentraciones en equilibrio se alcanzaron entre 3 y 4 semanas después de la administración diaria.

Insuficiencia hepática: en caso de insuficiencia hepática (cirrosis alcohólica), las semividas de la fluoxetina y norfluoxetina aumentan a 7 y 12 días, respectivamente. Debe considerarse la administración de una dosis menor o menos frecuente.

Insuficiencia renal: tras la administración de una dosis única de fluoxetina en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o completa (anuria), los parámetros cinéticos no se han alterado en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, tras la administración repetida, es posible observar un aumento en la meseta de equilibrio de las concentraciones plasmáticas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales o *in vitro* no han revelado indicios de potencial carcinógeno o mutágeno.

Estudios con animales adultos

En un estudio de reproducción con ratas de 2º generación, fluoxetina no produjo efectos adversos en el apareamiento o en la fertilidad de las ratas, no fue teratogénico y no afectó al crecimiento, desarrollo o a los parámetros de reproducción de la descendencia.

Las concentraciones en la dieta proporcionaron unas dosis aproximadamente equivalentes a 1,5; 3,9 y 9,7 mg de fluoxetina/kg del peso corporal.

Ratones machos tratados diariamente con fluoxetina en la dieta durante 3 meses a una dosis aproximadamente equivalente a 31 mg/kg, mostraron una disminución en el peso de los testículos y hipoespermatogénesis. Sin embargo los niveles de esta dosis excedieron la dosis máxima tolerada (DMT) de forma que se observaron signos significativos de toxicidad

Estudios con animales jóvenes

En un estudio toxicológico juvenil en ratas CD, la administración de 30 mg/kg/día de hidrocloreto de fluoxetina en los días posnatales del 21 al 90 provocó degeneración y necrosis testiculares irreversibles, vacuolación del epitelio del epidídimo, inmadurez e inactividad del aparato reproductor femenino y reducción de la fertilidad. Se produjeron retrasos en la maduración sexual en machos (10 y 30 mg/kg/día) y hembras (30 mg/kg/día). Se desconoce la significación de estos hallazgos en humanos. Las ratas que recibieron 30 mg/kg también experimentaron una reducción en la longitud del fémur en comparación con los controles y degeneración del músculo esquelético, necrosis y regeneración. Con 10 mg/kg/día, los niveles plasmáticos alcanzados en animales fueron aproximadamente de 0,8 a 8,8 veces (fluoxetina) y de 3,6 a 23,2 veces (norfluoxetina) los observados en pacientes pediátricos. Con 3 mg/kg/día, los niveles plasmáticos alcanzados en animales fueron aproximadamente de 0,04 a 0,5 veces (fluoxetina) y de 0,3 a 2,1 veces (norfluoxetina) los alcanzados en pacientes pediátricos.

Un estudio en ratones jóvenes indicó que la inhibición del transportador de serotonina evita el aumento de la formación ósea. Este indicio parece estar avalado por los resultados clínicos. No se ha establecido la reversibilidad de este efecto.

En otro estudio en ratones jóvenes (tratados en los días posnatales del 4 al 21) se ha demostrado que la inhibición del transportador de serotonina presenta efectos a largo plazo en el comportamiento de los ratones. No se dispone de información sobre si el efecto fue reversible. No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

La cápsula contiene:

Almidón pregelatinizado de maíz

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio (E470b)

Talco purificado

La cubierta de la cápsula contiene:

Amarillo de quinoleína (E104)

Eritrosina (E127)

Carmín de índigo (E132)

Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

La tinta de imprenta contiene:
Goma laca (E904)
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol
Hidróxido amónico

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°.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Fluoxetina Apotex se envasa en blísteres de PVC/aluminio.

Envases tipo blíster de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 70, 90, 98 y 100 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

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg, 2
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72.477

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

Julio 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO