

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

FLUOXETINA 20mg
CÁPSULAS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Cápsula contiene:
Fluoxetina clorhidrato equivalente a
Fluoxetina base 20mg
Excipientes C.S.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Adultos:

- Episodio depresivo mayor (Indicación característica).
- Trastorno obsesivo-compulsivo.
- Bulimia: fluoxetina está indicado como complemento a la psicoterapia para la reducción de la frecuencia de vómitos o la toma de laxantes.

Niños a partir de los 8 años y adolescentes:

Para un episodio depresivo mayor (Indicación característica) de moderado a grave, si no hay respuesta a la terapia psicológica después de 4 a 6 sesiones. El tratamiento antidepresivo debe ofrecerse a los niños o jóvenes con depresión moderada a severa sólo en combinación con una terapia psicológica concurrente.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

Posología

Episodios depresivos mayores

Adultos y ancianos

La dosis recomendada es de 20 mg diarios. La posología se debe revisar y ajustar en caso necesario en las 3 a 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento, y posteriormente de la forma que clínicamente se considere adecuada. Aunque a dosis más altas puede existir un incremento potencial de reacciones adversas, en algunos pacientes con una respuesta insuficiente a la dosis de 20 mg, la dosis puede ser incrementada gradualmente hasta un máximo de 60 mg (ver sección 4.1). Se debe realizar el ajuste de la dosis cuidadosamente y de manera individual, para mantener a los pacientes con la menor dosis efectiva posible.

Los pacientes con depresión se deben tratar durante un periodo de tiempo suficiente de al menos 6 meses para asegurar que no tengan síntomas.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Adultos y pacientes ancianos

La dosis recomendada es de 20 mg diarios. En algunos pacientes, si tras dos semanas la respuesta a 20 mg es insuficiente, la dosis se puede incrementar gradualmente hasta un máximo de 60 mg, aunque a dosis más altas pueda existir un incremento potencial de reacciones adversas. Si no se observa mejoría dentro de las 10 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento con fluoxetina. Si se ha obtenido una buena respuesta terapéutica, se puede continuar el tratamiento con un ajuste individual de la dosis.

El trastorno obsesivo-compulsivo 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 que responden al tratamiento. 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 tratamiento obsesivo-compulsivo.

Bulimia

Adultos y pacientes ancianos

Se recomienda una dosis de 60 mg/día.

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

Adultos-Todas las indicaciones

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

Población pediátrica - Niños a partir de los 8 años y adolescentes (episodio depresivo mayor de moderado a grave)

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un especialista. La dosis inicial es de 10 mg/día.

Los ajustes de dosis se deben realizar cuidadosamente y de forma individualizada, con el fin de mantener al paciente con la menor dosis efectiva.

Después de una o dos semanas se puede incrementar la dosis hasta 20 mg/día. La experiencia en ensayos clínicos con dosis diarias mayores de 20 mg es mínima. Solamente hay datos limitados de tratamientos que hayan durado más allá de las nueve semanas.

Niños con bajo peso: Debido a los altos niveles plasmáticos de fluoxetina en los niños de bajo peso, el efecto terapéutico se puede alcanzar con dosis más bajas (ver sección 4.2).

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

Pacientes ancianos

Se recomienda precaución al incrementar la posología. La dosis diaria generalmente no debe exceder de 40 mg. Sin embargo, 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 4.2), o en pacientes en los cuales la medicación concomitante pueda interactuar potencialmente con fluoxetina (ver sección 3.5).

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con FLUOXETINA 20mg cápsulas:

Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con Fluoxetina 20mg cápsulas la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo, como mínimo, de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de aparición de síntomas de abstinencia (ver sección 3.4. y sección 3.8). Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, se debe considerar el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero de forma más gradual.

Modo de Administración

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.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.

Fluoxetina está contraindicada en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la Monoaminoxidasa (p. ej.: iproniazida) (ver secciones 3.4 y 3.5).

Fluoxetina está contraindicado en combinación con metoprolol usado en la insuficiencia cardiaca (ver sección 3.5).

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias

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 20mg cápsulas sólo se debe utilizar en niños y adolescentes de 8 a 18 años para el tratamiento de episodios depresivos de moderados a graves y no se debe usar en otras indicaciones en este grupo de edad. No obstante, si se adoptase la decisión de efectuar el tratamiento, en base a la necesidad clínica, se debe supervisar cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, no existen datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en relación al crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo, emocional y conductual (ver sección 4.3).

En un ensayo clínico de 19 semanas de duración se observó una disminución en la ganancia de altura y peso en niños y adolescentes tratados con fluoxetina (ver sección 3.8). No se ha establecido si hay efecto en alcanzar la talla normal adulta. No se puede descartar la posibilidad de un retraso en la pubertad (ver secciones 4.3 y 3.8). Deberá por lo tanto hacerse un seguimiento del crecimiento y del desarrollo puberal (talla, peso y grados de Tanner) durante y después del tratamiento con fluoxetina.

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

En ensayos clínicos pediátricos se notificaron con frecuencia manía e hipomanía (ver sección 3.8). Por lo tanto, se recomienda hacer un seguimiento regular sobre la aparición de manía/hipomanía. Se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina si el paciente presenta los primeros signos de manía o hipomanía.

Es importante que el médico prescriptor discuta cuidadosamente con el niño/joven y/o sus padres los riesgos y beneficios del tratamiento.

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión está asociada con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que tiene lugar una remisión significativa. La mejoría clínica puede no ocurrir 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 20mg cápsulas pueden también asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas al trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones consideradas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor deben por tanto considerarse cuando se esté tratando a pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

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

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

Efectos cardiovasculares

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares incluyendo torsades de pointes durante el periodo post-comercialización (ver secciones 3.5, 3.8 y 3.9).

La fluoxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades como el síndrome de QT largo congénito, antecedentes familiares de prolongación del QT o de otras enfermedades clínicas que predisponen a las arritmias (p. ej., hipopotasemia, hipomagnesemia, bradicardia, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca descompensada) o exposición a la fluoxetina aumentada (p. ej., insuficiencia hepática). El uso concomitante con medicamentos puede causar prolongación del intervalo QT y torsades de pointes (ver sección 3.5).

Si se tratan pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar un examen ECG antes de iniciar el tratamiento.

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

Inhibidores irreversibles no selectivos de la Monoaminoxidasa (p. ej.: iproniazida)

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

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

Por lo tanto, fluoxetina está contraindicada en combinación con un IMAO no selectivo irreversible (ver sección 3.3). Debido a que se mantiene el efecto del IMAO durante 2 semanas tras su discontinuación, el tratamiento con fluoxetina solo se debe iniciar después de 2 semanas tras interrumpir el tratamiento con un IMAO no selectivo irreversible. Asimismo, deben transcurrir al

menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO no selectivo irreversible.

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 3.5). 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 mantenimiento.

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 antecedentes 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 3.5).

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 notificado 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 sabe 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 (ver sección 3.5).

Función hepática/renal

La 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 notificado 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.

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.

Tamoxifeno

La fluoxetina es un inhibidor potente de CYP2D6 y puede dar lugar a concentraciones reducidas de endoxifeno, uno de los metabolitos activos más importantes de tamoxifeno. Por lo tanto, debe evitarse la administración de fluoxetina durante el tratamiento con tamoxifeno siempre que sea posible (ver sección 3.5).

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.

Síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento con ISRS

Los síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma abrupta (ver sección 3.8). En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento tuvieron lugar en aproximadamente un 60% de los pacientes en ambos grupos, de fluoxetina y de placebo. De estos efectos adversos, el 17% del grupo de fluoxetina y el 12% del grupo de placebo fueron de índole grave.

El riesgo de aparición de los síntomas de abstinencia puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y del patrón de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), astenia, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y dolor de cabeza son las reacciones más comúnmente notificadas. Generalmente estos síntomas son de naturaleza leve a moderada, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves en cuanto a intensidad. Los síntomas de abstinencia suelen aparecer en los primeros días tras la discontinuación del tratamiento. Generalmente estos síntomas son autolimitados y suelen desaparecer en dos semanas, en algunos pacientes pueden tener una duración más prolongada (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que la dosis de fluoxetina se disminuya gradualmente a lo largo de un periodo de como mínimo de una a dos semanas cuando se discontinúe el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver la sección "*Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con Fluoxetina*" de la sección 3.2).

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Se han reportado casos raros de convulsiones prolongadas en pacientes en tratamiento con fluoxetina que recibieron tratamiento con TEC, por lo tanto, se recomienda precaución.

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 cerrado.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Vida media: la larga vida media de eliminación de fluoxetina y norfluoxetina se debe tener en cuenta (ver sección 4.2) 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 notificado algunos casos de reacciones adversas graves y a veces fatales en pacientes en tratamiento con ISRS en combinación con un inhibidor irreversible no selectivo de la monoaminoxidasa (IMAO).

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

Por lo tanto, fluoxetina está contraindicada en combinación con un IMAO no selectivo irreversible (ver sección 3.3). Debido a que se mantiene el efecto del IMAO durante 2 semanas tras su discontinuación, el tratamiento con fluoxetina solo se debe iniciar después de 2 semanas tras interrumpir el tratamiento con un IMAO no selectivo irreversible. Asimismo, debe transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO no selectivo irreversible.

+ Metoprolol utilizado en insuficiencia cardiaca

El riesgo de reacciones adversas con metoprolol incluye bradicardia excesiva, que puede ser incrementada debido a una inhibición de su metabolismo por fluoxetina (ver sección 3.3).

Combinaciones no recomendadas

+ Tamoxifeno

Se ha notificado en la literatura, 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 de 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) se debe evitar siempre que sea posible ya que no se puede descartar la posibilidad de la reducción del efecto de tamoxifeno (ver sección 3.4).

+ Alcohol:

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

+ IMAO-A incluyendo linezolid y cloruro de metiltioninio (azul de metileno):

Riesgo de síndrome serotoninérgico incluyendo diarrea, taquicardia, sudoración, temblores, confusión o coma. Si no se puede evitar el uso concomitante de estas sustancias activas con fluoxetina, se debe llevar a cabo una monitorización clínica exhaustiva y se debería iniciar el tratamiento de estos agentes concomitantes a la dosis más baja.

+ Mequitazina:

El riesgo de reacciones adversas con mequitazina (como prolongación del intervalo QT) se puede ver incrementado debido a una inhibición de su metabolismo por fluoxetina.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

+ Fenitoína:

Se han observado cambios en los niveles sanguíneos al combinar fenitoína con fluoxetina. En algunos casos se han presentado manifestaciones de toxicidad. Esto debe tenerse en cuenta durante el seguimiento clínico de los pacientes y el control de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

+ Medicamentos serotoninérgicos (litio, tramadol, triptanes, triptófano, selegilina (IMAO-B), Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)):

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico leve cuando se suministraron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con medicamentos con el mismo efecto serotoninérgico. Además, el uso concomitante de fluoxetina con esos medicamentos se debe tomar con precaución, con una estrecha y frecuente monitorización clínica (ver sección 3.4).

+ 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 concomitante 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 3.4, 3.8 y 3.9).

+ Medicamentos que afectan la hemostasis (anticoagulantes orales, cualquiera que sea su mecanismo, antiagregantes plaquetarios incluyendo aspirina y AINES):

Aumento del tiempo de sangrado. Se debe realizar monitorización clínica y con mayor frecuencia monitorización del INR con anticoagulantes orales.

Puede ser adecuado ajustar la dosis durante el tratamiento con fluoxetina y tras su discontinuación (ver sección 3.8 y 3.9).

+ Ciproheptadina:

Existen casos individuales de notificaciones de la reducción de la actividad antidepresiva de fluoxetina cuando se administra en combinación con ciproheptadina.

+ Medicamentos inductores de hiponatremia:

La hiponatremia es un efecto adverso de fluoxetina. El uso en combinación con otros agentes asociados con hiponatremia (p. ej.: diuréticos, desmopresina, carbamazepina y oxcarbazepina) pueden incrementar el riesgo (ver sección 3.8).

+ Medicamentos que disminuyen el umbral epileptogénico:

Las convulsiones son reacciones adversas de fluoxetina. La combinación con otros agentes que pueden disminuir el umbral de convulsiones (p. ej.: TACs, otros ISRS; fenotiacinas, butirofenonas, mefloquina, cloroquina, bupropion, tramadol) puede conducir a un aumento del riesgo.

+ Otros medicamentos metabolizados por la isoenzima CYP2D6:

Fluoxetina es un fuerte inhibidor de la enzima CYP2D6, por tanto, el tratamiento concomitante con medicamentos que también son metabolizados por este sistema enzimático puede provocar interacciones medicamentosas, principalmente aquellos que tienen un estrecho margen terapéutico (como flecainida, propafenona y nebivolol) y estos deben ser analizados, asimismo considerar atomoxetina, carbamacepina, antidepresivos tricíclicos y risperidona. Estos deben ser iniciados o ajustados al mínimo rango terapéutico. Esto también es aplicable si fluoxetina ha sido utilizada en las 5 semanas previas.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Embarazo

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

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

Fluoxetina se puede usar durante el embarazo, pero se debe tener precaución, especialmente durante la última etapa del embarazo o justo antes del parto ya que se han comunicado los siguientes efectos en neonatos: irritabilidad, temblor, hipotonía, llanto persistente, dificultad para mamar o para dormir. Estos síntomas pueden indicar tanto efectos serotoninérgicos como síndrome de abstinencia.

El inicio y la duración de estos síntomas puede estar relacionado con la larga vida media de la fluoxetina (4 a 6 días) y de su metabolito activo, norfluoxetina (4-16 días).

Lactancia

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

Fertilidad

Datos en animales han demostrado que fluoxetina puede afectar a la calidad del esperma (ver sección 4.3).

Los casos reportados en humanos con algún ISRS han demostrado que el efecto sobre la calidad del esperma es reversible.

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

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Aunque se ha visto que fluoxetina no afecta el funcionamiento psicomotor en voluntarios sanos, cualquier psicofármaco puede alterar la atención 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.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor 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.

Lista de reacciones adversas

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas y han sido estimados en base a estudios clínicos en adultos (n=9297) y de notificaciones espontáneas. Algunas de estas reacciones adversas se han observado también con otros ISRS. Las siguientes frecuencias han sido calculadas de ensayos clínicos en adultos (n = 9297) y se derivan 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 frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>			
			Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>			
			Reacciones anafilácticas, enfermedad del suero.
<u>Trastornos endocrinos</u>			
			Secreción inapropiada de hormona antidiurética.
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>			
	Disminución del apetito ¹ .		Hiponatremia.
<u>Trastornos psiquiátricos</u>			

Insomnio ²	Ansiedad. Nerviosismo. Inquietud. Tensión. Disminución de la libido ³ . Trastornos del sueño, sueños extraños ⁴ .	Despersonalización. Exaltación. Euforia. Pensamiento extraño. Orgasmo anormal ⁵ . Bruxismo. Comportamiento y pensamientos suicidas ⁶ .	Hipomanía. Manía. Alucinaciones. Agitación. Ataques de pánico. Confusión. Disfemia. Agresión.
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea.	Alteración de la atención. Mareos. Disgeusia. Letargia. Somnolencia ⁷ . Temblor.	Hiperactividad psicomotora. Discinesia. Ataxia. Trastornos del equilibrio. Mioclonia. Deterioro de la memoria.	Convulsión. Acatisia síndrome bucoglosal. Síndrome serotoninérgico.
Trastornos oculares			
	Visión borrosa.	Midriasis.	
Trastornos del oído y del laberinto			
		Tinnitus.	
Trastornos cardiacos			
	Palpitaciones. Electrocardiograma QT prolongado EKG (QTcF ≥ 450 ms) ⁸ .		Arritmia ventricular incluyendo Torsades de Pointes.
Trastornos vasculares			
	Rubor ⁹ .	Hipotensión.	Vasculitis, vasodilatación.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
	Bostezos	Disnea. Epistaxis.	Faringitis. Alteraciones pulmonares (procesos inflamatorios de diversa histopatología y/o fibrosis) ¹⁰ .
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea. Náuseas.	Vómitos. Dispepsia. Sequedad de boca.	Disfagia. Hemorragia gastrointestinal ¹¹ .	Dolor esofágico.

Trastornos hepatobiliares			
			Hepatitis idiosincrática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	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. Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
	Artralgia.	Espasmos musculares.	Mialgia.
Trastornos renales y urinarios			
	Orinar con frecuencia ¹³ .	Disuria.	Retención urinaria. Trastorno de la micción.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
	Hemorragia ginecológica ¹⁴ . Disfunción eréctil. Trastorno de la eyacuación ¹⁵ .	Disfunción sexual.	Galactorrea. Hiperprolactinemia. Priapismo.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ¹⁶	Sensación de nerviosismo. Escalofríos.	Malestar. Sensación extraña. Sensación de frío. Sensación de calor.	Hemorragia de mucosas.
Exploraciones complementarias			
	Disminución del peso.	Incremento de las transaminasas. Incremento de las gamma- glutamyltransferasa.	

¹ Incluye anorexia

² Incluye despertar de madrugada, insomnio inicial, insomnio medio

³ Incluye pérdida de la libido

⁴ Incluye pesadillas

⁵ Incluye anorgasmia

- ⁶ Incluye suicidio consumado, ideación suicida asociada a la depresión, autolesión intencionada, ideas de autolesión, comportamiento suicida, ideación suicida, intento de suicidio, pensamientos pesimistas, comportamiento autolesivo. Estos síntomas pueden ser debidos a la enfermedad subyacente
- ⁷ Incluye hipersomnio, sedación
- ⁸ Sobre la base de las medidas de EGC en 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

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 3.4).

Fracturas óseas:

Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento con fluoxetina:

La interrupción del tratamiento con fluoxetina frecuentemente conduce a la aparición de síntomas de abstinencia. Las reacciones más frecuentemente notificadas 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 3.4.). Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con fluoxetina, se realice una reducción gradual de la dosis (ver sección 3.2 y sección 3.4).

Población pediátrica (ver secciones 3.4 y 4.1):

Se han observado específicamente en esta población reacciones adversas con una frecuencia diferente que se describen a continuación.

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

Se han reportado casos de reacciones maníacas incluyendo manía e hipomanía (en el 2.6% de pacientes tratados con fluoxetina frente al 0% de pacientes tratados con placebo) que conduce a la interrupción del tratamiento en la mayoría de los casos. Estos pacientes no presentaron historial de episodios de manía o hipomanía

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

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

Han sido notificados de la experiencia clínica en pediatría casos aislados de efectos adversos indicando potencialmente un retraso en la maduración sexual o disfunción sexual. (Ver también sección 4.3).

La seguridad del uso de fluoxetina en tratamientos crónicos no ha sido evaluada más allá de las 19 semanas de tratamiento.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Síntomas

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

Manejo

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

Es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean beneficiosas. El carbón activado, que puede ser usado con sorbitol, puede ser tan o más efectivo que la emesis o el lavado gástrico. Al manejar una sobredosis hay que considerar la posibilidad de múltiples medicamentos asociados.

Puede ser necesario aumentar el tiempo de observación clínica en pacientes que han ingerido cantidades excesivas de antidepresivos tricíclicos y que están tomando, o han tomado recientemente, fluoxetina.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: ANTIDEPRESIVOS/INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA- Código ATC: N06AB03.

Mecanismo de acción

Fluoxetina es un inhibidor selectivo de la receptación 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 y seguridad clínica

Episodio depresivo 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 el placebo empleando como medida la escala de Hamilton para la depresión (HAM-D). En estos estudios, fluoxetina tuvo una tasa de respuesta y remisión significativamente superior (determinado por una disminución del 50% en la escala de HAM-D), comparado con placebo.

Dosis Respuesta

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

Trastorno Obsesivo-compulsivo:

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

Bulimia:

En ensayos a corto plazo (por debajo de 16 semanas), con pacientes ambulatorios que cumplieran los criterios de DSM-III-R para la bulimia nerviosa, la dosis de fluoxetina 60 mg/día mostró ser significativamente más efectiva que el placebo en la reducción de los vómitos o toma de laxantes. 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.

Episodios depresivos mayores (niños y adolescentes)

Se realizaron ensayos clínicos frente a placebo en niños mayores de 8 años y adolescentes. Fluoxetina, a dosis de 20 mg, demostró ser significativamente más eficaz que placebo en dos ensayos pivotaes a corto plazo, la eficacia fue medida como la reducción en la puntuación total de la escala de Valoración de la Depresión en Niños versión revisada (CDRS-R) y de la puntuación de la escala de Impresión Clínica Global CGI-I. En ambos estudios los pacientes cumplían los criterios para Episodio Depresivo Mayor de grave a moderado (DSM-III o DSM-IV) en tres evaluaciones diferentes realizadas por psiquiatras infantiles. La eficacia de los estudios de fluoxetina podría depender de la inclusión de una población de pacientes selectiva en los estudios (pacientes que no se han recuperado espontáneamente 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 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:

Después de 19 semanas de tratamiento, los pacientes pediátricos tratados con fluoxetina en un ensayo clínico crecieron menos (una media de -1,1 cm menos en altura; $p=0,004$) y perdieron peso (una media de -1,1 kg menos en peso; $p=0,008$) que los pacientes 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 con el crecimiento esperado en los controles emparejados sin tratamiento (0,0 cm; $p=0,9673$).

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Fluoxetina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. La biodisponibilidad no se ve afectada por el consumo de alimentos.

Distribución

Fluoxetina se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 95%) y se distribuye ampliamente (volumen de distribución: 20 - 40 L/kg). Las concentraciones plasmáticas de equilibrio se alcanzan después de la dosificación durante varias semanas. Las concentraciones plasmáticas de equilibrio después de una dosificación prolongada son similares a las concentraciones observadas de la 4ª a la 5ª semana.

Biotransformación

Fluoxetina tiene un perfil farmacocinético no lineal con efecto hepático de primer paso. La concentración plasmática máxima generalmente se alcanza de las 6 a las 8 horas después de la administración. Fluoxetina se metaboliza ampliamente por la enzima polimórfica CYP2D6. Fluoxetina se metaboliza fundamentalmente por el hígado a su metabolito activo, norfluoxetina (demetilfluoxetina) mediante desmetilación.

Eliminación

La vida media de eliminación de fluoxetina es de 4 a 6 días y de norfluoxetina de 4 a 16 días. Estas largas vidas medias son las responsables de la permanencia del medicamento durante 5-6 semanas después de la interrupción del tratamiento. La excreción es fundamentalmente (alrededor del 60%) renal. Fluoxetina se excreta por la leche materna.

Poblaciones de riesgo

Pacientes ancianos:

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

Población pediátrica:

La concentración media de fluoxetina en niños es aproximadamente el doble de la observada en adolescentes y la concentración media de norfluoxetina es aproximadamente 1,5 veces mayor. La concentración plasmática en el estado de equilibrio depende del peso corporal y es mayor en niños de menor peso (ver sección 3.2). Como con los adultos, fluoxetina y norfluoxetina se acumularon extensamente tras múltiples dosis orales; las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio se alcanzaron dentro de las 3 a 4 semanas de dosificación diaria.

Insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia hepática (cirrosis hepática), la vida media de fluoxetina y norfluoxetina se incrementó en 7 y 12 días, respectivamente. Se debe considerar una dosis menor o menos frecuente.

Insuficiencia renal:

Después de la administración de una dosis única de fluoxetina en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o completa (anuria), los parámetros farmacocinéticos no se vieron alterados cuando se compararon con voluntarios sanos. No obstante, después de una administración repetida, se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas en equilibrio.

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

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

Estudios con animales jóvenes

En un estudio toxicológico con ratas CD, la administración de 30 mg/kg/día de fluoxetina clorhidrato en los días postnatales del 21 al 90 dio lugar a degeneración testicular irreversible y necrosis, vacuolación del epitelio epididimal, inmadurez e inactividad del tracto reproductor femenino y disminución de la fertilidad. Los retrasos en la maduración sexual se produjeron en machos (10 y 30 mg/kg/día) y en hembras (30 mg/kg/día). Se desconoce la significación de estos hallazgos en humanos. Las ratas tratadas con 30 mg/kg también presentaron disminución de la longitud del fémur en comparación con el control, y degeneración de la musculatura esquelética, necrosis y regeneración.

Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 10 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,8 a 8,8 veces (fluoxetina) y 3,6 a 23,2 veces (norfluoxetina) los alcanzados normalmente en pacientes pediátricos.

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

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

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

Estudios con animales adultos

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

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

Los ratones machos tratados diariamente durante 3 meses con fluoxetina en la dieta con una dosis aproximadamente equivalente a 31 mg/kg mostraron una disminución en el peso de los testículos e hipoespermatogénesis. Sin embargo, se observó que este nivel de dosis excedió la dosis máxima tolerada (MTD) como señales significativas de toxicidad.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Almidón pregelatinizado
Dióxido de silicio coloidal
Estearato de Magnesio

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.

5.3 FECHA DE EXPIRA

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ninguna especial

6 REFERENCIA

ANSM
11/2017
SANOFI-AVENTIS FRANCE

7 REVISIÓN LOCAL

Versión 3
Marzo/ 2018