

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fluoxetina Stada 20 mg cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 20 mg de fluoxetina (en forma de hidrocloreuro de fluoxetina).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras de color verde.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

Episodio depresivo mayor.

Trastorno obsesivo-compulsivo.

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

#### Niños a partir de los 8 años y adolescentes:

Para episodios depresivos de moderados a graves, si no hay respuesta a la terapia psicológica después de 4 a 6 sesiones. El tratamiento antidepresivo debe ofrecerse a los niños o jóvenes con depresión de moderada a severa sólo en combinación con una terapia psicológica concurrente.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos

##### *Episodios depresivos mayores*

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

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

##### *Trastorno obsesivo-compulsivo*

Adultos y pacientes de edad avanzada: La dosis recomendada es de 20 mg diarios. Aunque a dosis más altas pueda existir un incremento potencial de reacciones adversas, 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.

Si no se observa mejoría dentro de las 10 semanas, se debe reconsiderar el tratamiento con fluoxetina. Si se ha obtenido una buena respuesta terapéutica, se puede continuar el tratamiento con un ajuste individual de la dosis. El TOC es una enfermedad crónica, y mientras no existan estudios controlados para responder a la pregunta de cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con fluoxetina, es razonable mantener el tratamiento más allá de 10 semanas en aquellos pacientes con respuesta. Los ajustes de la dosis deberán realizarse cuidadosamente y de manera individual, para mantener al paciente con la menor dosis efectiva. La necesidad del tratamiento se debe reevaluar periódicamente. Algunos especialistas abogan por la psicoterapia conductual concomitante en aquellos pacientes con buena respuesta farmacológica.

No se ha demostrado la eficacia a largo plazo (más de 24 semanas) en el TOC.

#### *Bulimia nerviosa*

Adultos y pacientes de edad avanzada: Se recomienda una dosis de 60 mg/día. No se ha demostrado la eficacia a largo plazo (más de 3 meses) en la bulimia nerviosa.

#### *Todas las indicaciones*

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

#### *Población pediátrica - Niños a partir de los 8 años y adolescentes (episodios depresivos de moderados a graves)*

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un especialista. La dosis inicial es de 10 mg/día administrada como 2,5 ml de la presentación de Fluoxetina Stada 20 mg/5 ml solución oral EFG. Los ajustes de dosis deberán realizarse cuidadosamente y de forma individualizada, con el fin de mantener al paciente con la menor dosis efectiva.

Después de una o dos semanas se puede incrementar la dosis hasta 20 mg/día. La experiencia en ensayos clínicos con dosis diarias mayores de 20 mg es mínima. Solamente hay datos limitados de tratamientos que hayan durado más allá de las 9 semanas.

#### *Niños con bajo peso:*

Debido a los altos niveles plasmáticos de fluoxetina en los niños de bajo peso, el efecto terapéutico podría alcanzarse con dosis más bajas (ver sección 5.2).

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

Se recomienda precaución al incrementar la posología y la dosis diaria generalmente no debe exceder de 40 mg. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/día.

#### *Disfunción hepática*

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

*Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con fluoxetina:* Se debe evitar la interrupción abrupta del tratamiento. Cuando se interrumpe el tratamiento con fluoxetina la dosis debe ser reducida gradualmente durante un periodo de como mínimo de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de aparición de síntomas de retirada (ver secciones 4.4 y 4.8). Si tras reducir la dosis o la interrupción del tratamiento aparecieran síntomas intolerables, deberá considerarse el reanudar la dosis prescrita anteriormente. Posteriormente el médico podrá continuar disminuyendo la dosis, pero más gradualmente.

#### Forma de administración

Para administración oral.

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

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

Las dosificaciones en cápsulas y solución oral son bioequivalentes.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

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

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Población pediátrica - Niños y adolescentes menores de 18 años:

Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio), y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron observados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Fluoxetina sólo se deberá utilizar en niños y adolescentes de 8 a 18 años para el tratamiento de episodios depresivos de moderados a graves y no deberá ser usado en otras indicaciones en este grupo de edad. No obstante, si se adoptase la decisión de efectuar el tratamiento, en base a la necesidad clínica, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, existen datos limitados sobre los efectos a largo plazo en seguridad en niños y adolescentes, incluyendo efectos en el crecimiento, la maduración sexual y el desarrollo cognitivo, emocional y conductual (ver sección 5.3).

En un ensayo clínico de 19 semanas de duración se observó una disminución en la ganancia de altura y peso en niños y adolescentes tratados con fluoxetina (ver sección 5.1). No se ha establecido si puede afectar en alcanzar la talla normal adulta. No se puede descartar la posibilidad de un retraso en la pubertad (ver secciones 5.3 y 4.8). Deberá por lo tanto hacerse un seguimiento del crecimiento y del desarrollo puberal (talla, peso y grados de TANNER) durante y después del tratamiento con fluoxetina. Si cualquiera de ellos está disminuido se deberá considerar el consultar a un pediatra.

En ensayos clínicos pediátricos se notificaron con frecuencia manía e hipomanía (ver sección 4.8). Por lo tanto se recomienda hacer un seguimiento regular sobre la aparición de manía/hipomanía. Se debe interrumpir el tratamiento con fluoxetina si el paciente entra en una fase maníaca.

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

#### Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

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

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

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio 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 antidepressivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un riesgo incrementado en el comportamiento suicida con antidepressivos 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, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que puede evolucionar hasta delirium o coma.

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

fluoxetina debe comenzarse 2 semanas tras la interrupción de un IMAO irreversible no selectivo. Asimismo, deben transcurrir al menos 5 semanas desde la interrupción del tratamiento con fluoxetina antes de iniciar un tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo.

#### Síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno

En raras ocasiones, se ha notificado el desarrollo del síndrome serotoninérgico o acontecimientos del tipo síndrome neuroléptico maligno asociados al tratamiento con fluoxetina, particularmente cuando se administran en asociación con otros medicamentos serotoninérgicos (entre otros L-triptófano) y/o neurolépticos (ver sección 4.5). Dado que estos síndromes pueden dar lugar a situaciones que 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 debe interrumpirse en cualquier paciente que esté iniciando una fase maniaca.

#### Hemorragia

Ha habido casos de hemorragia cutánea tipo equimosis y púrpura con ISRS. La equimosis se ha 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 (ver sección 4.5).

#### Convulsiones

Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepresivos. Por lo tanto, como con otros antidepresivos, fluoxetina se debe introducir con precaución en pacientes con historial de convulsiones. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle convulsiones o que experimente un incremento en la frecuencia de las convulsiones. Fluoxetina se debe evitar en pacientes con trastornos convulsivos inestables/epilepsia y debe realizarse un estrecho seguimiento en aquellos pacientes con epilepsia controlada (ver sección 4.5).

#### Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

#### Tamoxifeno

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

### Función hepática/renal

Fluoxetina es metabolizada en gran parte por el hígado y excretada por los riñones. Se recomienda una dosis más baja p.ej. dosis a días alternos en pacientes con 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.

### Síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con ISRS

Los síntomas de retirada cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, especialmente cuando el tratamiento se interrumpe de forma abrupta (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento tuvieron lugar en aproximadamente un 60% de los pacientes en ambos grupos, el de fluoxetina y el de placebo. De estos efectos adversos, el 17% del grupo de fluoxetina y el 12% del grupo de placebo fueron de índole grave.

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

#### 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.

#### Hemorragia posparto

Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8).

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

#### Combinaciones contraindicadas

*Inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (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.

*MAO-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 (MAO-B), Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)):* Se han notificado casos leves de síndrome serotoninérgico cuando se han administrado ISRS con medicamentos con efecto serotoninérgico. Por tanto, debe tomarse con precaución el uso concomitante de fluoxetina con estos medicamentos, con un seguimiento clínico más frecuente y estrecho (ver sección 4.4).

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

*Medicamentos que afectan a la hemostasis (anticoagulantes orales, independientemente de su mecanismo, antiagregantes plaquetarios incluyendo aspirina y AINEs):* riesgo de incremento en el sangrado. Se debe realizar un seguimiento clínico más frecuente de RIN (rango internacional normalizado) con anticoagulantes orales. Puede ser adecuado realizar un ajuste de dosis durante el tratamiento con fluoxetina y tras su interrupción (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

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

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

*Otros medicamentos metabolizados por CYP2D6:* Fluoxetina es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6, por lo que los tratamientos concomitantes con medicamentos que sean también metabolizados por este sistema enzimático pueden conducir a interacciones medicamentosas, especialmente los que tengan un estrecho margen terapéutico (como flecainida, propafenona y nebivolol) y aquellos en los que se está realizando un ajuste de dosis, pero también con atomoxetina, carbamazepina, antidepresivos tricíclicos

y risperidona. Deben ser iniciados o ajustados al mínimo rango terapéutico. Esto también será aplicable si fluoxetina ha sido utilizada en las 5 semanas previas.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de defectos cardiovasculares asociados al uso de fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo. El mecanismo por el que se producen es desconocido. En general, los datos sugieren que el riesgo de que el neonato sufra un defecto 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 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 tanto efectos serotoninérgicos como síndrome de retirada. El inicio y la duración de estos síntomas puede estar relacionado con la larga vida media de la fluoxetina (4 a 6 días) y de su metabolito activo, norfluoxetina (4-16 días).

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

Datos en animales han mostrado que fluoxetina puede afectar a la calidad del esperma (Ver sección 5.3). Informes de casos en humanos con algunos ISRS han demostrado que un efecto en la calidad del esperma es reversible.

Hasta el momento no se ha observado impacto en la fertilidad humana.

##### Embarazo

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

##### Lactancia

#### **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 visto que fluoxetina no afecta el funcionamiento psicomotor en voluntarios sanos, cualquier psicofármaco puede alterar el juicio y/o ciertas habilidades. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten conducir o manejar maquinaria peligrosa hasta que tengan una certeza razonable de que sus habilidades no se ven afectadas.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas 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.

##### 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 ( $\geq 1/100$  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	No conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>				
			Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
			Reacción anafiláctica Enfermedad del suero	
<i>Trastornos endocrinos</i>				
			Secreción inapropiada de hormona antidiurética	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>				
	Disminución del apetito <sup>1</sup>		Hiponatremia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>				
Insomnio <sup>2</sup>	Ansiedad Nerviosismo Inquietud Tensión Disminución de la libido <sup>3</sup> Trastornos del sueño Sueños anormales <sup>4</sup>	Despersonalización Estado elevado del ánimo Estado eufórico del ánimo Pensamiento anormal Orgasmo anormal <sup>5</sup> Bruxismo Pensamientos y comportamientos suicidas <sup>6</sup>	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	Hiperactividad psicomotora Discinesia Ataxia	Convulsión Acatisia Síndrome bucogloso Síndrome	

	Letargo Somnolencia <sup>7</sup> Temblor	Trastorno del equilibrio Mioclonía Alteraciones de la memoria	serotoninérgico	
<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 $\geq$ 450 msec) <sup>8</sup>		Arritmia ventricular incluyendo torsades de pointes	
<i>Trastornos vasculares</i>				
	Rubor <sup>9</sup>	Hipotensión	Vasculitis Vasodilatación	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
	Bostezos	Disnea Epistaxis	Faringitis Alteraciones pulmonares (procesos inflamatorios de diversa histopatología y/o fibrosis) <sup>10</sup>	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Diarrea Náuseas	Vómitos Dispepsia Sequedad de boca	Disfagia Hemorragia gastrointestinal <sup>11</sup>	Dolor esofágico	
<i>Trastornos hepatobilíares</i>				
			Hepatitis idiosincrática	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
	Erupción <sup>12</sup> 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 <sup>13</sup>	Disuria	Retención urinaria Trastorno de la micción	
<i>Trastorno del aparato reproductor y de la mama</i>				
	Hemorragia	Disfunción sexual	Galactorrea	Hemorragia

	ginecológica <sup>14</sup> Disfunción eréctil Trastorno de la eyaculación <sup>15</sup>		Hiperprolactinemia Priapismo	posparto*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
Fatiga <sup>16</sup>	Sensación de nerviosismo Escalofríos	Malestar Sensación anormal Sensación de frío Sensación de calor	Hemorragia de mucosas	
<i>Exploraciones complementarias</i>				
	Disminución del peso	Incremento de transaminasas Incremento de gamma glutamil transpeptidasa		

<sup>1</sup> Incluye anorexia

<sup>2</sup> Incluye despertar de madrugada, insomnio inicial, insomnio medio

<sup>3</sup> Incluye pérdida de la libido

<sup>4</sup> Incluye pesadillas

<sup>5</sup> Incluye anorgasmia

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> Incluye hipersomnio, sedación

<sup>8</sup> En base a mediciones electrocardiográficas de ensayos clínicos

<sup>9</sup> Incluye sofocos

<sup>10</sup> Incluye atelectasia, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis

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

<sup>12</sup> 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

<sup>13</sup> Incluye polaquiuria

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

<sup>15</sup> Incluye fracaso de la eyaculación, disfunción de la eyaculación, eyaculación precoz, retraso de la eyaculación, eyaculación retrógrada

<sup>16</sup> Incluye astenia

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

#### Descripción de determinadas reacciones adversas

*Suicidio/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 fluoxetina, se realice una interrupción gradual de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Población pediátrica (ver secciones 4.4 y 5.1)

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

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

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

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 5.3).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas

Normalmente los casos de sobredosis 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 parada cardíaca (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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, código ATC: N06AB03.

#### Mecanismo de acción

Fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y esto probablemente responde a su mecanismo de acción. Fluoxetina no tiene prácticamente afinidad por otros receptores tales como  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ -, y  $\beta$ -adrenérgicos; serotoninérgicos; dopaminérgicos; histaminérgicos 1; muscarínicos; y receptores GABA.

#### Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

*Bulimia nerviosa:* En ensayos a corto plazo (por debajo de 16 semanas), con pacientes ambulatorios que cumplían los criterios de DSM-III-R para la bulimia nerviosa, la dosis de fluoxetina 60 mg/día mostró ser significativamente más efectiva que placebo en la reducción de los atracones, vómitos y las purgas. No obstante no se puede obtener una conclusión sobre la eficacia a largo plazo.

*Trastorno disfórico premenstrual:* Se realizaron dos estudios controlados con placebo en pacientes diagnosticadas de trastorno disfórico premenstrual de acuerdo al criterio diagnóstico de DSM-IV. Las pacientes fueron incluidas si sus síntomas tenían la suficiente gravedad para dificultar su funcionamiento social y laboral y las relaciones con otras personas. Las pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales fueron excluidas. En el primer estudio, que incluye una dosis continua de 20 mg diarios durante 6 ciclos, se observó una mejoría en el parámetro de eficacia primaria (irritabilidad, ansiedad y disforia). En el segundo estudio, que incluye dosificación intermitente durante la fase luteínica (20 mg diariamente durante 14 días) durante 3 ciclos, se observó una mejoría en el parámetro de eficacia primaria (Daily Record of Severity of Problems score). No obstante, no se pueden obtener conclusiones sobre eficacia y duración del tratamiento de estos estudios.

#### Población pediátrica

*Episodio depresivo mayor:* Se realizaron ensayos clínicos frente a placebo en niños mayores de 8 años y adolescentes. Fluoxetina, a dosis de 20 mg, demostró ser significativamente más eficaz que placebo en dos ensayos pivotaes a corto plazo, la eficacia fue medida como la reducción en la puntuación total de la escala de Valoración de la Depresión en Niños versión revisada (CDRS-R) y de la puntuación de la escala de

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

*Efectos sobre el crecimiento, ver secciones 4.4 y 4.8:*

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

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

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

### *Poblaciones especiales*

#### Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos no se alteran en 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 4.2). Como con los adultos, fluoxetina y norfluoxetina se acumularon extensamente tras múltiples dosis orales; las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzaron dentro de las 3 a 4 semanas de dosificación diaria.

#### Insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia hepática (cirrosis alcohólica), 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 estado de equilibrio.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

#### Estudios con animales adultos

En un estudio de reproducción con ratas de 2ª 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 con ratas jóvenes CD, la administración de 30 mg/kg/día de hidrocloreto de fluoxetina en los días postnatales del 21 al 90 dio lugar a degeneración testicular irreversible y necrosis, vacuolación del epitelio epididimal, inmadurez e inactividad del tracto reproductor femenino y disminución de la fertilidad. Los retrasos en la maduración sexual se produjeron en machos (10 y 30 mg/kg/día) y en hembras (30 mg/kg/día). Se desconoce la significación de estos hallazgos en humanos. Las ratas tratadas con 30 mg/kg también presentaron disminución de la longitud del fémur en comparación con el control, y degeneración de la musculatura esquelética, necrosis y regeneración. Los niveles plasmáticos alcanzados en animales con dosis de 10 mg/kg/día fueron aproximadamente 0,8 a 8,8 veces (fluoxetina) y 3,6 a 23,2 veces (norfluoxetina) los observados 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Almidón de maíz pregelatinizado

Simeticona emulsión

Composición de la cápsula:

Gelatina

Azul patentado,

Óxido de hierro amarillo

Dióxido de titanio

Agua

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/Al conteniendo 14, 28 y 56 cápsulas por envase. Envase clínico con 500 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Fluoxetina STADA 20 mg cápsulas duras EFG: 62.481

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

Marzo de 1999

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2020