



331394



331394

# Equilibrane

## Fluoxetina

comprimidos ranurados

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### FÓRMULA:

**Cada comprimido ranurado contiene:**

Fluoxetina Clorhidrato (eq. Fluoxetina 20 mg) 22,36 mg; Celulosa Microcristalina 80,14 mg; Lactosa 190,00 mg; Croscarmelosa Sódica 3,00 mg; Estearato de Magnesio 3,00 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 1,50 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antidepresivo. Código ATC: N06AB03.

### INDICACIONES:

#### Adultos:

- Episodio depresivo mayor.
- Trastorno obsesivo-compulsivo.
- Bulimia nerviosa: fluoxetina está indicado como complemento a la psicoterapia para la reducción de los atracones y las purgas.

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

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

### POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

#### Adultos:

##### Episodios depresivos mayores:

Se sugiere comenzar con una dosis inicial de 20 mg/día (vía oral), por la mañana. Luego de varias semanas de tratamiento (ya que al igual que con otros antidepresivos pueden necesitarse 4 semanas o más para que se alcance el efecto terapéutico) si no se observa mejoría clínica se puede considerar un aumento de la dosis, realizándola de a 20 mg, con intervalos semanales. Las dosis de más de 20 mg por día deben repartirse en dos tomas y no deben excederse los 60 mg por día.

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

##### Trastorno obsesivo-compulsivo:

Se sugiere una dosis inicial de 20 mg/día, por la mañana. Si no se observa mejoría clínica después de algunas semanas, se puede considerar un aumento de la dosis, realizándola de a 20 mg, con intervalos semanales. La dosis sugerida es de 20 a 60 mg por día, dosis máxima 60 mg.

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

En los estudios clínicos realizados, la efectividad de la fluoxetina en el tratamiento de la bulimia nerviosa versus placebo sólo se observó con una dosis de 60 mg. En consecuencia, la dosis recomendada es 60 mg/día, administrados por la mañana.

Aunque la eficacia de la fluoxetina después de 16 semanas de tratamiento no ha sido documentada en estudios controlados, algunos pacientes han continuado en tratamiento por hasta 6 meses adicionales sin merma del beneficio. No obstante, los pacientes deben ser evaluados periódicamente a fin de determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

### Posologías especiales:

#### Niños a partir de los 8 años y adolescentes (episodios depresivos de moderados a graves):

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un especialista. La dosis inicial es de 10 mg/día. Los ajustes de dosis deberán realizarse cuidadosamente 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 podría alcanzarse con dosis más bajas. 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. 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, o en pacientes en los cuales la medicación concomitante pueda interaccionar potencialmente con fluoxetina.

#### 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 período de como mínimo de una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de aparición de síntomas de retirada. 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.

#### Cambio a otros antidepresivos:

La dosis de un antidepresivo tricíclico puede necesitar ser disminuida cuando se administra conjuntamente con fluoxetina o cuando ésta ha sido discontinuada recientemente.

Se requiere un período de al menos 14 días entre la discontinuación de un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) y el comienzo de la terapia con fluoxetina. Por otro lado, se requieren al menos 5 semanas después de la interrupción de la fluoxetina para comenzar con un IMAO.

Los comprimidos son ranurados para facilitar la dosificación y su toma es indistinta antes o después de la ingestión de alimentos.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

#### Propiedades farmacodinámicas:

##### **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 (H1); muscarínicos; y receptores GABA.

#### 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 (desmetilfluoxetina) 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. 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 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.

#### **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 macho 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 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.

### **CONTRAINDICACIONES:**

Equilibrane está contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula.

#### **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):**

hay descripciones de reacciones serias, a veces fatales (incluyendo hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de signos vitales y cambios del estado mental con agitación extrema y eventual progresión a delirio y coma) en pacientes que recibieron fluoxetina en combinación con un IMAO.

No se debe usar en forma concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o si se suspende la fluoxetina se deberá esperar cinco semanas (o más tiempo si la administración ha sido prolongada y/o con dosis altas) para poder iniciar el tratamiento con un IMAO. Si se estaba administrando un IMAO se debe esperar al menos 14 días para comenzar a usar fluoxetina.

#### **Tioridazina:**

está contraindicada la administración concomitante en pacientes que reciben fluoxetina. O luego de 5 semanas de la discontinuación de fluoxetina.

Fluoxetina está contraindicada en combinación con metoprolol cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

#### **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 solo 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.

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. 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. Deberá por lo tanto hacerse un seguimiento del crecimiento y del desarrollo pubertal (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. 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 comente 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 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 al inicio del tratamiento y durante los posteriores cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados de la necesidad de controlar que no se produce ningún empeoramiento clínico, comportamiento suicida o pensamientos y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si estos síntomas aparecen.

#### **Efectos cardiovasculares:**

Se han notificado durante el período post-comercialización casos de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares incluyendo torsades de pointes.

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 cardíaca descompensada) o aumento 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.

Si se tratan pacientes con enfermedad cardíaca 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. 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. 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, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluye confusión, irritabilidad y agitación extrema evolucionando hasta delirium y coma) y se debe iniciar un tratamiento sintomático de sostén.

#### **Manía:**

Los antidepresivos se deben utilizar con precaución en pacientes con historial de manía/hipomanía. Como con otros antidepresivos, el tratamiento con fluoxetina se debe interrumpir en cualquier paciente que esté iniciando una fase maníaca.

#### **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. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto.

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 los antidepresivos tricíclicos, aspirina, AINES) u otros medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia, así como en pacientes con un historial de trastornos hemorrágicos.

#### **Convulsiones:**

Las convulsiones 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.

#### **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.

#### **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. 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 período de como mínimo de una a dos semanas cuando se interrumpe el tratamiento, de acuerdo con las necesidades del paciente (ver el apartado "Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento con fluoxetina").

### **Midriasis:**

Se ha notificado midriasis en asociación con fluoxetina, por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir fluoxetina a pacientes con tensión intraocular elevada o aquellos con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

### **Disfunción sexual:**

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

## **INTERACCIONES:**

### **Vida media:**

La larga vida media de eliminación de fluoxetina se debe tener en cuenta 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, 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 y coma.

Por lo tanto, fluoxetina está contraindicada en combinación con un IMAO irreversible no selectivo. 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.

### **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.

#### **Alcohol:**

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

IMAO-A, incluyendo linezolid y cloruro de metilnionio (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.

#### **Mequitazina:**

El riesgo de los efectos adversos de mequitazina (como prolongación del intervalo QT) puede incrementarse debido a una inhibición de su mecanismo por fluoxetina.

### **Combinaciones que requieren precaución:**

#### **Fenitoína:**

Se han observado cambios en los niveles sanguíneos al combinarla con fluoxetina. En algunos casos se han presentado manifestaciones de toxicidad. Se deben considerar esquemas de dosis de tratamiento conservador del medicamento concomitante y realizar constante seguimiento del estado clínico del paciente.

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

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

#### **Prolongación del intervalo QT**

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos entre la 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, ciertos agentes antimicrobianos (por ejemplo, esparfloxacin, moxifloxacino, eritromicina intravenosa, pentamidina), tratamiento contra la malaria en particular halofantrina, algunos antihistamínicos (astemizol, mizolastina).

#### **Medicamentos que afectan a la hemostasis (anticoagulantes orales, independientemente de su mecanismo, antiagregantes plaquetarios, incluyendo ácido acetilsalicílico 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.

#### **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.

#### **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, bupropión, tramadol) puede incrementar el riesgo.

#### **Otros medicamentos metabolizados por CYP2D6**

Fluoxetina es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6, por lo que los tratamientos concomitantes con medicamentos que sean también



metabolizados por este sistema enzimático pueden conducir a interacciones medicamentosas, especialmente los que tengan un estrecho margen terapéutico (como flecaínida, propafenona y nebivolol) y en 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.

## 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 del embarazo. El mecanismo por el que se producen 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 o 2 casos de HPPN por cada 1.000 nacimientos. 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.

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. Debe extremarse la 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:

Los datos en animales han demostrado que fluoxetina puede afectar a la calidad del esperma. Informes de casos notificados 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.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Fluoxetina puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que, si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

## 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 de reacciones adversas

A continuación, se muestran 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 = 9.297) y de notificaciones espontáneas.

### Frecuencia estimada:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

## Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

**Raras:** Neutropenia; Leucopenia; Trombocitopenia.

## Trastornos del sistema inmunológico:

**Raras:** Reacción anafiláctica; Enfermedad del suero.

## Trastornos endocrinos:

**Raras:** Secreción inapropiada de hormona antidiurética.

## Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

**Frecuentes:** Disminución del apetito (1). **Raras:** Hiponatremia.

## Trastornos psiquiátricos: Muy frecuentes:

Insomnio (2). **Frecuentes:** Ansiedad; Nerviosismo; Inquietud; Tensión; Disminución de la libido (3); Trastornos del sueño; Sueños anormales (4). **Poco frecuentes:** Despersonalización; Estado elevado del ánimo; Estado eufórico del ánimo; Pensamiento anormal; Orgasmo normal (5); Bruxismo; Comportamientos y pensamientos suicidas (6). **Raras:** Hipomanía; Manía; Alucinaciones; Agitación; Ataques de pánico; Confusión; Disfemia; Agresividad.

## Trastornos del sistema nervioso:

**Muy frecuentes:** Dolor de cabeza. **Frecuentes:** Alteración de la atención; Mareos; Disgeusia; Letargo; Somnolencia (7); Temblor. **Poco frecuentes:** Hiperactividad psicomotora; Discinesia; Ataxia; Trastorno del equilibrio; Mioclonía; Alteraciones de la memoria. **Raras:** Convulsión; Acatisia; Síndrome bucgloso; Síndrome serotoninérgico.

## Trastornos oculares:

**Frecuentes:** Visión borrosa. **Poco frecuentes:** Midriasis.

## Trastornos del oído y del laberinto:

**Poco frecuentes:** Tinnitus.

## Trastornos cardíacos:

**Frecuentes:** Palpitaciones; Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma (QTcF  $\geq 450$  mseg) (8). **Raras:** Arritmia ventricular incluyendo Torsades de Pointes.

## Trastornos vasculares:

**Frecuentes:** Rubor (9). **Poco frecuentes:** Hipotensión. **Raras:** Vasculitis; Vasodilatación.

## Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

**Frecuentes:** Bostezos; **Poco frecuentes:** Disnea; Epitaxis. **Raras:** Faringitis; Alteraciones pulmonares (procesos inflamatorios de diversa histopatología y/o fibrosis) (10).

## Trastornos gastrointestinales:

**Muy frecuentes:** Diarrea; Náuseas. **Frecuentes:** Vómitos; Dispepsia; Sequedad de boca. **Poco frecuentes:** Disfagia; Hemorragia gastrointestinal (11). **Raras:** Dolor esofágico.

## Trastornos hepato biliares:

**Raras:** Hepatitis idiosincrática.

## Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

**Frecuentes:** Erupción (12); Urticaria; Prurito; Hiperhidrosis. **Poco frecuentes:** Alopecia; Aumento de la tendencia a tener hematomas; Sudor frío. **Raras:** Angioedema; Equimosis; Reacción de fotosensibilidad; Púrpura; Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson; Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell).

## Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

**Frecuentes:** Artralgia. **Poco frecuentes:** Espasmos musculares. **Raras:** Mialgia.

## Trastornos renales y urinarios:

**Frecuentes:** Orinar con frecuencia (13). **Poco frecuentes:** Disuria. **Raras:** Retención urinaria; Trastorno de la micción.

## Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

**Frecuentes:** Hemorragia ginecológica (14); Disfunción eréctil; Trastorno de la eyaculación (15). **Poco frecuentes:** Disfunción sexual. **Raras:** Galactorrea; Hiperprolactinemia; Priapismo. **No conocida:** Hemorragia posparto (17).

## Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

**Muy frecuentes:** Fatiga (16). **Frecuentes:** Sensación de nerviosismo; Escalofríos. **Poco frecuentes:** Malestar; Sensación anormal; Sensación de frío; Sensación de calor. **Raras:** Hemorragia de mucosas.

## Exploraciones complementarias:

**Muy frecuentes:** Disminución del peso. **Frecuentes:** Incremento de transaminasas; Incremento de gamma glutamil transpeptidasa.

(1) Incluye anorexia.

(2) Incluye despertar de madrugada, insomnio inicial e insomnio intermedio.

(3) Incluye pérdida de la libido.

(4) Incluye pesadillas.

(5) Incluye anorgasmia.

(6) Incluye suicidio consumado, ideación suicida

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

(7) Incluye hipersomnio, sedación.

(8) En base a mediciones electrocardiográficas de ensayos clínicos.

(9) Incluye sofocos.

(10) Incluye atelectasia, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

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

(17) Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN.

#### **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.

#### **Fracturas óseas:**

Estudios epidemiológicos, principalmente realizados en pacientes de 50 años o 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 leves a moderados y autolimitados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Se recomienda por lo tanto que cuando ya no sea necesario continuar el tratamiento con fluoxetina, se realice una interrupción gradual de la dosis.

#### **Población pediátrica:**

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.

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 o disfunción sexual.

#### **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS:**

Es importante reportar sospechas de reacciones

adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 321 5555 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

La sintomatología por sobredosis incluye agitación e inquietud, hipomanía (excitación inusual), náuseas y vómitos severos, convulsiones. El tratamiento debe consistir en el empleo de las medidas generales utilizadas en el tratamiento de la sobredosificación con cualquier antidepresivo. Se debe asegurar una vía aérea adecuada, oxigenación y ventilación del paciente. Se deben monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales. Se recomiendan asimismo medidas generales de soporte y sintomáticas.

El tratamiento se basa en la administración de carbón activado, lavado gástrico, medidas sintomáticas (por ejemplo, administración de diazepam para el control de las convulsiones, si es necesario), de soporte general y control de signos vitales.

Se debe tener especial precaución en pacientes bajo tratamiento reciente con fluoxetina y que pueden haber ingerido cantidades excesivas de un antidepresivo tricíclico. En tales casos, la acumulación del tricíclico y/o un metabolito activo puede aumentar la posibilidad de secuelas clínicamente significativas y aumentar el tiempo necesario para la observación médica. Las convulsiones inducidas por fluoxetina que no remiten espontáneamente pueden responder a la administración de diazepam.

La diálisis, diuresis forzada, hemoperfusión u otras medidas similares son inefectivas debido al alto volumen de distribución y la alta ligadura protéica de la droga.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría R.Gutiérrez:

(011) 4962-6666/9247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

#### **PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos ranurados.

#### **Conservar en lugar fresco y seco.**

#### **Mantener fuera del alcance de los niños.**

#### **Ante la menor duda consulte a su médico**

#### **Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.828

Elaborado en Laboratorios Temis Lostaló S.A., Zepita 3178 (C1285ABF)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires,

República Argentina

Director Técnico: Pablo Stahl,

Farmacéutico

Fecha de la última revisión: 15/12/2022